Danilo Marcelo Leite do Prado

**Efeito de um programa de treinamento físico
aeróbico supervisionado em crianças com
lúpus eritematoso sistêmico juvenil**

Tese apresentada a 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

Coorientador: Prof. Dr. Clóvis Artur Almeida da Silva

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Prado, Danilo Marcelo Leite do

Efeito de um programa de treinamento físico aeróbio supervisionado em crianças com lúpus eritematoso sistêmico juvenil / Danilo Marcelo Leite do Prado. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Processos Imunes e Infeciosos.

Orientador: Hamilton Augusto Roschel da Silva.

Coorientador: Clóvis Artur Almeida da Silva.

Descritores: 1.Lúpus eritematoso sistêmico 2.Teste de esforço 3.Tolerância ao exercício/fisiologia 4.Adolescente 5.Criança 6.Doenças autoimunes 7.Exercício 8.Sistema nervoso autônomo 9.Aptidão física

USP/FM/DBD-381/13

AGRADECIMENTOS

É com muita alegria que agradeço aos professores da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) por acreditarem neste trabalho e pelo aprendizado conquistado ao longo desses quatro anos.

Ao Dr Hamilton Roschel, meu orientador, pela oportunidade de aprendizagem e influência na minha formação profissional e científica, por meio do exemplo de persistência, ética e seriedade, o meu profundo agradecimento.

A Dra Ana Lúcia de Sá Pinto, Dr Clóvis Artur de Almeida da Silva e a Dra Adriana Maluf Elias Sallum por toda dedicação, o meu eterno reconhecimento.

Meu sincero agradecimento a toda equipe do LACRE que teve seu papel fundamental para a realização deste trabalho.

À minha família que junto comigo se envolveu neste projeto acreditando na minha vontade. A todos eles: minha mãe, minha avó, minha tia e meu irmão.

Às crianças e suas respectivas famílias, um agradecimento especial, sem as quais não seria possível a realização deste estudo.

A todos os amigos que porventura eu não tenha citado aqui, o meu muito obrigado.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese foi escrita de acordo com as novas regras ortográficas da língua portuguesa, em vigor a partir de janeiro de 2009, e está de acordo com as seguintes normas, igualmente vigentes no momento desta publicação:

A normalização das referências foi adaptada de “International Committee of Medical Journals Editors” (Vancouver).

A estrutura da tese obedeceu as orientações constantes em:

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.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com a “List of Journals Indexed in Index Medicus.”

Descrição clínica: de acordo com “Consolidated Standards of Reporting Trials” (CONSORT)

Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010; 340:c332.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas.

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	3
2.1 Objetivo geral.....	3
2.2 Objetivos específicos.....	3
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	4
3.1 Lúpus eritematoso sistêmico.....	4
3.2 Capacidade cardiorrespiratória.....	6
3.2.1 Capacidade cardiorrespiratória e lúpus eritematoso sistêmico...	8
3.3 Modulação autonômica cardíaca.....	9
3.3.1 Modulação autonômica cardíaca e exercício físico.....	11
3.4 Disfunção autonômica cardíaca e lúpus eritematoso sistêmico....	14
3.5 Adaptações fisiológicas do treinamento físico aeróbio.....	16
3.6 Aspectos da fisiologia do exercício na população pediátrica.....	21
4 MÉTODOS.....	24
4.1 Desenho experimental.....	24
4.2 Avaliação clínica e laboratorial.....	26
4.3 Avaliação puberal.....	26
4.4 Avaliação antropométrica.....	26
4.5 Avaliação da composição corporal e densidade mineral óssea....	27
4.6 Teste de esforço cardiorrespiratório.....	27
4.6.1 Determinação do limiar anaeróbio ventilatório.....	29
4.6.2 Determinação do ponto de compensação respiratória.....	30
4.7 Análise da modulação autonômica cardíaca.....	30
4.8 Programa de treinamento físico.....	31
4.9 Análise estatística.....	31

5 RESULTADOS.....	33
5.1 Casuística.....	33
5.2 Terapia medicamentosa.....	35
5.3 Parâmetros clínicos e marcadores inflamatórios.....	37
5.4 Composição corporal e densidade mineral óssea.....	38
5.5 Capacidade cardiorrespiratória.....	40
5.6 Modulação autonômica cardíaca.....	42
6 DISCUSSÃO.....	46
7 CONCLUSÃO.....	57
8 REFERÊNCIAS.....	58

APÊNDICES

APÊNDICE 1. Termo de consentimento livre e esclarecido.

APÊNDICE 2. Artigo “Exercise training in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a controlled randomized trial”, publicado na Arthritis Research and Therapy, em março de 2013.

APÊNDICE 3. Artigo “Using exercise training to counterbalance chronotropic incompetence and delayed heart rate recovery in systemic lupus erythematosus: a randomized trial”, publicado na Arthritis Care and Research, em Agosto de 2012.

APÊNDICE 4. Artigo “Exercise in a child with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome”, publicado na Medicine and Science and Sports Exercise, em dezembro de 2011.

APÊNDICE 5. Artigo “Abnormal chronotropic reserve and heart rate recovery in patients with SLE: a case- control study”, publicado na Lupus, em junho de 2011.

APÊNDICE 6. Certificado prêmio melhor pesquisa aplicada “Treinamento aeróbico restaura a incompetência cronotrópica em crianças com lúpus eritematoso sistêmico”, Congresso da SOCESP, em junho de 2013.

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

Δ FCR1.	Delta da frequência cardíaca no primeiro minuto de recuperação
Δ FCR2.	Delta da frequência cardíaca no segundo minuto de recuperação
CS.	Grupo controle de crianças saudáveis
C3.	Complemento 3
C4.	Complemento 4
CO ₂ .	Dióxido de carbono
CMO.	Conteúdo mineral ósseo
DMOA.	Densidade mineral óssea aparente
FC.	Frequência cardíaca
LAV.	Limiar anaeróbico ventilatório
LES.	Lúpus eritematoso sistêmico
LES-J.	Lúpus eritematoso sistêmico juvenil
LES-J C.	Grupo controle de pacientes
LES-J TF.	Grupo de pacientes que realizaram o treinamento físico
Km/h.	Quilômetros por hora
PCR.	Proteína C- reativa
PETCO ₂ .	Pressão de dióxido de carbono ao final da expiração
PETO ₂ .	Pressão de oxigênio ao final da expiração
RC.	Reserva cronotrópica
RER.	Razão da troca respiratória
TE.	Tamanho do efeito
TSE.	Taxa de sedimentação dos eritrócitos
VE/VO ₂ .	Equivalente ventilatório de oxigênio
VE/VCO ₂ .	Equivalente ventilatório de dióxido de carbono
VO ₂ .	Consumo de oxigênio
VO ₂ pico.	Consumo de oxigênio no pico do exercício

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Patogênese do lúpus eritematoso sistêmico.....	5
Figura 2-	Modelo esquemático do sistema de transporte de oxigênio...	6
Figura 3-	Criança com LES-J submetida ao teste de esforço cardiorrespiratório.....	29
Figura 4-	Fluxograma dos pacientes.....	33
Figura 5-	Consumo de oxigênio de pico antes e após o período de treinamento físico aeróbio.....	41
Figura 6-	Reserva cronotrópica antes e após o período de treinamento físico aeróbio.....	44
Figura 7-	Frequência cardíaca de recuperação antes e após o período de treinamento físico aeróbio.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Mecanismos fisiológicos e metabólicos responsáveis pelo aumento da aptidão cardiorrespiratória após um programa de treinamento físico aeróbio.....	19
Tabela 2-	Parâmetros cardiovasculares e autonômicos: comparação entre crianças e adultos.....	22
Tabela 3-	Dados basais dos grupos LES-J TF, LES-J C e CS.....	34
Tabela 4-	Dose corrente e cumulativa das medicações dos grupos LES-J TF e LES-J C.....	35
Tabela 5-	Dose diária das medicações dos grupos LES-J TF e LES-J C antes e após o período de intervenção.....	36
Tabela 6-	Proporção das medicações utilizadas pelos grupos LES-J TF e LES-J C.....	36
Tabela 7-	Parâmetros clínicos e marcadores inflamatórios dos grupos LES-J TF e LES-J C antes e após o período de intervenção.....	37
Tabela 8-	Composição corporal dos grupos LES-J TF, LES-J C e CS antes e após o período de intervenção.....	38
Tabela 9-	Densidade mineral óssea dos grupos LES-J TF, LES-J C e CS antes e após o período de intervenção.....	39
Tabela 10-	Carga de trabalho dos grupos LES-J TF, LES-J C e CS antes e após o período de intervenção.....	40
Tabela 11-	Frequência cardíaca no teste de esforço cardiorrespiratório dos grupos LES-J TF, LES-J C e CS antes e após o período de Intervenção.....	43

RESUMO

Prado DML. *Efeito de um programa de treinamento físico aeróbio supervisionado em crianças com lúpus eritematoso sistêmico juvenil [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

INTRODUÇÃO: O treinamento físico é considerado como um importante recurso terapêutico no que concerne a melhora da disfunção física observada em adultos com lúpus eritematoso sistêmico. Entretanto, até o momento não há estudos longitudinais que avaliaram os possíveis efeitos terapêuticos de um programa de treinamento físico em crianças e adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LES-J). **OBJETIVO** avaliar a segurança e a eficácia de um programa de treinamento físico aeróbio supervisionado de 12 semanas no aumento da capacidade cardiorrespiratória em pacientes com LES-J. **MÉTODOS:** Dezenove crianças e adolescentes com LES-J foram aleatoriamente randomizadas em dois grupos: treinamento físico aeróbio (LES-J TF, $n=10$; $12,9 \pm 2,3$ anos) e grupo controle (LES-J C, $n=9$; $13,0 \pm 1,8$ anos). Dez crianças saudáveis (CS) pareadas por idade e peso corporal foram recrutadas como controle. As crianças foram submetidas a um teste de esforço cardiorrespiratório máximo em esteira ergométrica antes e após 12 semanas de intervenção para determinação do consumo de oxigênio de pico (VO_{2pico}), reserva cronotrópica (RC) e a frequência cardíaca de recuperação no primeiro ($\Delta FCR1$) e segundo minuto ($\Delta FCR2$) após exercício. **RESULTADOS:** Os pacientes com LES-J que não realizaram treinamento físico aeróbio não apresentaram alteração em qualquer dos parâmetros cardiorrespiratórios analisados ($p > 0,05$). Por outro lado, os pacientes com LES-J que foram submetidos ao programa de treinamento físico aeróbio demonstraram um aumento significativo no tempo de exercício ($p = 0,01$; TE = 1,07), na velocidade de pico ($p = 0,01$; TE = 1,08), no VO_{2pico} ($p = 0,04$; TE = 0,86), na RC ($p = 0,06$; TE = 0,83), e na $\Delta FCR1$ e $\Delta FCR2$ ($p = 0,003$; TE = 1,29 e $p = 0,0008$; TE = 1,36, respectivamente). Além disso, os parâmetros cardiorrespiratórios foram comparáveis após o período de intervenção entre os pacientes com LES-J submetidos ao treinamento físico aeróbio e os CS, tal como evidenciado pela análise ANOVA ($p > 0,05$, LES-J TF vs CS). O índice de atividade da doença SLEDAI-2K manteve-se estável ao longo do estudo. **CONCLUSÃO:** Este estudo demonstrou pela primeira vez que um programa de treinamento físico aeróbio de intensidade moderada sob supervisão pode ser seguro e eficaz no aumento da capacidade cardiorrespiratória e do controle autonômico cardíaco em pacientes com LES-J.

Descritores: Lúpus eritematoso sistêmico; Teste de esforço; Tolerância ao exercício/fisiologia; Adolescente; Criança; Doenças autoimunes; Exercício; Sistema nervoso autônomo; Aptidão física.

SUMMARY

Prado DML. *Exercise training in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a controlled randomized trial [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

INTRODUCTION: Exercise training has emerged as a promising therapeutic strategy to counteract physical dysfunction in adult systemic lupus erythematosus. However, no longitudinal studies have evaluated the effects of an exercise training program in childhood-onset systemic lupus erythematosus (C-SLE) patients. **PURPOSE:** To evaluate the safety and the efficacy of a supervised aerobic training program in improving the cardiorespiratory capacity in childhood-onset systemic lupus erythematosus (C-SLE) patients. **METHODS:** Nineteen physically inactive C-SLE patients were randomly assigned into two groups: trained (TR, n=10, supervised moderate-intensity aerobic exercise program) and non-trained (NT, n=9). Gender-, BMI- and age-matched healthy children were recruited as controls (C, n=10) for baseline (PRE) measurements only. C-SLE patients were assessed at PRE and after 12 weeks of training (POST). Main measurements included exercise tolerance and cardiorespiratory measurements in response to a maximal exercise (i.e.: peak VO_2 , chronotropic reserve [CR], and the heart rate recovery [ΔHRR] (i.e. the difference between HR at peak exercise and at both the first [ΔHRR1] and second [ΔHRR2] minutes of recovery after exercise). **RESULTS:** The C-SLE NT patients did not present changes in any of the cardiorespiratory parameters at POST ($p>0.05$). In contrast, the exercise training program was effective in promoting significant increases in time-to-exhaustion ($p=0.01$; $ES=1.07$), peak speed ($p=0.01$; $ES=1.08$), peak VO_2 ($p=0.04$; $ES=0.86$), CR ($p=0.06$; $ES=0.83$), and in ΔHRR1 and ΔHRR2 ($p=0.003$; $ES=1.29$ and $p=0.0008$; $ES=1.36$, respectively) in the C-SLE TR when compared with the NT group. Moreover, cardiorespiratory parameters were comparable between C-SLE TR patients and C subjects after the exercise training intervention, as evidenced by the ANOVA analysis ($p>0.05$, TR vs. C). SLEDAI-2K scores remained stable throughout the study. **CONCLUSION:** A 3-month aerobic exercise training was safe and capable of ameliorating the cardiorespiratory capacity and the autonomic function in C-SLE patients.

Descriptors: Lupus erythematosus, systemic; Exercise test; Exercise tolerance/physiology; Adolescent; Child; Autoimmune diseases; Exercise; Autonomic nervous system; Physical fitness.

1. INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica de natureza autoimune e etiologia multifatorial, no qual a associação entre a predisposição genética e diversos fatores como os hormonais, ambientais e infecciosos levam à perda da tolerância imunológica e produção de auto-anticorpos¹.

O início do LES durante a infância e adolescência representa de 10 a 20% de todos os casos, e está associado com o desenvolvimento de uma doença mais grave em comparação com o LES no adulto². Em virtude de um diagnóstico precoce bem como dos avanços significativos no tratamento de crianças com LES, a taxa de mortalidade diminuiu consideravelmente, com uma taxa de sobrevida de 5 a 10 anos sendo estimados em mais de 85% dos casos³. No entanto, com o decorrer do tempo tem havido um grande aumento no desenvolvimento de comorbidades nestes pacientes, tais como as doenças cardiovasculares, que tem sido consideradas como a principal causa de mortalidade a longo prazo nos pacientes com LES⁴.

Além disso, os fatores relacionados com a doença e seu tratamento (uso prolongado de corticosteróide, a inflamação sistêmica e disfunção autonômica cardíaca), assim como os fatores de risco tradicionais (e.g. dislipidemia, diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica) têm sido implicados no aumento do risco de doenças cardiovasculares em pacientes com LES^{5,6,7}. Adicionalmente, pacientes com LES apresentam uma diminuição da aptidão física⁸⁻¹³, o que também está associado com o risco de mortalidade por doenças cardiovasculares¹⁴.

Dentro desse contexto, o treinamento físico surge como tratamento não farmacológico com grande potencial terapêutico no combate tanto da disfunção física como de anormalidades na modulação autonômica cardíaca observada em adultos com LES^{9,10,15,16}. Embora não tenham sido realizados estudos em crianças com LES juvenil (LES-J), é bem sabido que as respostas fisiológicas durante o exercício físico nas crianças são dependentes do estágio maturacional em que se encontram^{17,18}. Por exemplo, a criança apresenta menor capacidade funcional cardiorrespiratória e força muscular em comparação aos adultos^{18,19}. Adicionalmente, com relação aos aspectos clínicos da doença, é observado que pacientes com LES-J apresentam maior frequência de envolvimento sistêmico incluindo *rash* malar, distúrbios neurológicos e doença renal^{20,21}. Além disso, sabe-se que as crianças com LES-J necessitam de doses mais altas de corticosteróide em comparação a suas contrapartes adultas²².

Estudos recentes têm demonstrado um papel importante do treinamento físico em outras doenças reumáticas pediátricas, incluindo a dermatomiosite juvenil^{23,24} e a fibromialgia²⁵. Por exemplo, nosso grupo demonstrou que um programa de treinamento físico aeróbio supervisionado com duração de três meses foi eficaz em aumentar a capacidade cardiorrespiratória, a eficiência cardiovascular e a aptidão física de um adolescente de 15 anos de idade com LES-J associado à síndrome antifosfolípide²⁶. Entretanto, até o momento não há estudos longitudinais que avaliaram os possíveis efeitos terapêuticos de um programa de treinamento físico aeróbio em crianças e adolescentes com LES-J²⁷.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Este trabalho teve como objetivo geral avaliar a segurança e a eficácia de um de um programa de treinamento aeróbio supervisionado em crianças e adolescentes com LES-J

2.2 Objetivos específicos

Verificar o efeito de um programa de treinamento aeróbio supervisionado em crianças e adolescentes com LES-J sobre:

- a capacidade cardiorrespiratória;
- modulação autonômica cardíaca;
- e os parâmetros de segurança (marcadores clínicos e de atividade da doença).

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Lúpus eritematoso sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica de etiologia multifatorial, no qual os órgãos e tecidos podem ser danificados por auto-anticorpos e imunocomplexos, em intensidade variável, muitas vezes de forma grave^{1,28}. Na infância, a doença apresenta uma incidência anual de 6 a 20 casos por 100 mil crianças, sendo maior em meninas e em não brancos²⁹. O LES pode ocorrer em qualquer faixa etária, sendo rara abaixo dos 5 anos e mais frequente entre os 15 e 25 anos de idade³⁰. Aproximadamente 20% dos casos têm início na infância².

A patogênese do LES permanece obscura, sendo sugerida uma etiologia multifatorial^{2,28} (Figura 1). De fato, a predisposição genética merece destaque dentre os fatores envolvidos na sua gênese. Dentro desse contexto, indivíduos com deficiências hereditárias homozigotas das frações C1q, C1s e C4 do sistema complemento desenvolvem LES com prevalências de 93%, 57% e 75%, respectivamente^{31,32}. Além disso, a influência dos fatores ambientais, como a exposição à luz solar e o uso de drogas como a procainamida e a hidralazina produzem DNA submetilado nas células T, o que pode resultar em autorreatividade^{28,33}. Quanto ao papel dos agentes infecciosos no desencadeamento do LES, o vírus Epstein-Barr pode causar expansão clonal dos linfócitos T auto-reativos, desta forma aumentando a produção de auto-anticorpos³⁴. Adicionalmente, a participação hormonal na patogênese do LES está associada a um metabolismo anormal da prolactina, dos estrógenos e do

hormônio do crescimento³¹. Por exemplo, o aumento da secreção de prolactina e do hormônio do crescimento contribuem para a proliferação dos linfócitos T, que por sua vez possuem receptores sensíveis aos estrógenos. Através dos receptores, os estrógenos modulam a resposta imunológica por meio da regulação da maturação dos linfócitos, comprometendo sua tolerância^{28,31}.

Figura 1- Patogênese do lúpus eritematoso sistêmico. CAA: célula apresentadora de antígenos. Adaptado de Mok e Lau²⁸.

Com relação às manifestações clínicas, o LES é uma doença crônica que evolui com períodos de atividade e remissão, com comprometimento de diversos órgãos ou sistemas^{30,35}.

As manifestações clínicas mais comumente observadas em pacientes com LES são: a vasculite, infiltrado inflamatório, comprometimento renal, esclerose do colágeno e o espessamento do endotélio vascular³⁰. Adicionalmente, o LES promove um comprometimento no sistema cardiorrespiratório e musculoesquelético^{36,37}, podendo levar a uma diminuição da capacidade cardiorrespiratória e como consequência menor aptidão física^{12,16,38}.

3.2 Capacidade cardiorrespiratória

Durante a realização do exercício físico dinâmico, os ajustes centrais e periféricos, como por exemplo, os aumentos do débito cardíaco e da diferença arteriovenosa de oxigênio, necessários para o aumento do consumo de oxigênio durante o exercício físico, refletem o funcionamento do chamado sistema de transporte de oxigênio representado pelo sistema cardiorrespiratório e musculoesquelético^{39,40} (Figura 2).

Figura 2- Modelo esquemático dos componentes do sistema de transporte de oxigênio. 1) metabolismo energético; 2) sistema cardiovascular; 3) sistema respiratório. Adaptado de Neder⁴⁰.

A eficiência do organismo em captar, transportar e utilizar oxigênio em nível periférico para a oxidação dos substratos energéticos durante o esforço físico está relacionado com a capacidade cardiorrespiratória^{39,40}. Nesse contexto, o índice considerado padrão ouro para a avaliação da capacidade cardiorrespiratória é o denominado consumo de oxigênio de pico (VO_2 pico)^{39,40}. O VO_2 pico pode ser definido como o mais alto valor de consumo de oxigênio por unidade de tempo que um indivíduo consegue captar respirando o ar atmosférico durante o exercício, sendo alcançado quando se atingem níveis máximos de débito cardíaco e de extração periférica de oxigênio³⁹. Mais especificamente, o VO_2 pico está relacionado com o débito cardíaco, a troca gasosa em nível alvéolo-capilar, o conteúdo arterial de oxigênio, a distribuição fracional do débito cardíaco para os diferentes tecidos e com a habilidade do tecido muscular esquelético em extrair oxigênio para produção de energia³⁹. Em linhas gerais, o VO_2 pico pode ser expresso pela equação de Fick:

$$\text{VO}_2 = \text{DC} \times (\text{dif a-v O}_2)$$

DC= débito cardíaco e **dif a-v O₂**= diferença arteriovenosa de oxigênio.

Diferentes fatores podem influenciar os valores de VO_2 pico entre os indivíduos, dentre estes: gênero, faixa etária, hereditariedade, composição corporal, estado patológico e nível de aptidão física³⁹⁻⁴¹. É importante salientar, que anormalidades nos componentes do débito cardíaco, caracterizados pelo aumento atenuado da frequência cardíaca e do volume sistólico estão associados com uma diminuição da capacidade cardiorrespiratória⁴¹. Nesse contexto, Tesch⁴² observou uma resposta deprimida da frequência cardíaca

durante o exercício físico sob o efeito de terapia beta-bloqueadora, levando a uma redução de 5 a 15% no VO_2 pico. Por outro lado, há evidências científicas^{43,44} de que fatores relacionados tanto com o aporte como a extração de oxigênio em nível periférico, associadas com a microcirculação (relação capilar-fibra muscular) e a densidade mitocondrial são determinantes importantes da capacidade cardiorrespiratória. Foi demonstrado em estudos anteriores⁴⁴ uma relação positiva entre o número de capilares por fibra muscular e o VO_2 pico. De forma similar, Espósito et al.⁴³ investigaram o efeito de oito semanas de treinamento físico sobre os mecanismos responsáveis pelo aumento da capacidade cardiorrespiratória em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Após o período de intervenção não foi encontrado um aumento do débito cardíaco apesar da melhora da capacidade cardiorrespiratória. Entretanto, os autores observaram um aumento da dif a-v O_2 máxima estando relacionada com as adaptações no transporte convectivo e difusivo de oxigênio para as fibras musculares⁴³.

3.2.1 Capacidade cardiorrespiratória e lúpus eritematoso sistêmico

No que diz respeito ao LES, estudos prévios^{12,38,45} demonstraram que pacientes com LES apresentam uma diminuição da capacidade cardiorrespiratória, caracterizada por uma baixa tolerância ao esforço físico. Nesse contexto, Keyser et al.⁴⁵ encontraram em pacientes com LES uma redução do VO_2 pico em comparação a indivíduos saudáveis. Segundo os autores, parte da explicação para esta diminuição da capacidade cardiorrespiratória advém de anormalidades no transporte difusivo de oxigênio

para os músculos ativos^{45,46}. Corroborando este conceito, estudos anteriores^{47,48,49} observaram lesões microcirculatórias em pacientes com LES, através da técnica de biópsia muscular. Além disso, estes achados sugerem um comprometimento no aporte periférico de oxigênio para as fibras musculares, levando a uma diminuição da dif a-v O₂. Adicionalmente, Prado et al.³⁸ demonstraram, em recente investigação, que mulheres com LES apresentam uma diminuição do VO₂ pico. No mesmo estudo, os autores encontraram uma incompetência da resposta cronotrópica durante o exercício físico progressivo. Estes resultados sugerem que anormalidades na modulação autonômica cardíaca relacionada com uma incapacidade no aumento da frequência cardíaca durante o exercício físico podem contribuir com os baixos níveis de capacidade cardiorrespiratória observada em pacientes com LES.

3.3 Modulação autonômica cardíaca

O sistema cardiovascular apresenta um controle fino e rigoroso de sua função através de vários sistemas de integração das variáveis hemodinâmicas que atuam a curto, médio e longo prazo. O sistema de modulação responsável pelo ajuste rápido e fino das flutuações periódicas da frequência cardíaca e pressão arterial é o sistema nervoso autônomo (SNA)⁵⁰. O SNA influencia tônica e reflexamente o sistema cardiovascular pelos componentes simpático e parassimpático, através da integração neural eferente do comando central e dos mecanismos reflexos aferentes inibitórios e excitatórios periféricos^{51,52}.

O coração recebe inervação do SNA tanto da divisão simpática como parassimpática, os átrios são inervados por grande número de fibras nervosas

simpáticas e parassimpáticas, enquanto os ventrículos são inervados exclusivamente por fibras simpáticas^{53,54}. A inervação tanto simpática como parassimpática modulam a frequência cardíaca, a condução atrioventricular e a contratilidade miocárdica^{53,54}. É através da estimulação das fibras nervosas simpáticas que ocorre a liberação das catecolaminas adrenalina e noradrenalina. Esses hormônios neurais agem acelerando a despolarização através da estimulação dos receptores β_1 adrenérgicos do nódulo sinusal, e induzem o coração a bater mais rapidamente (efeito cronotrópico). Além disso, as catecolaminas aprimoram a contratilidade miocárdica (efeito inotrópico)⁵⁰. Por outro lado, quando estimuladas, as fibras nervosas parassimpáticas liberam na junção neuro-efetora cardíaca o neuro-hormônio acetilcolina, produzindo um retardo no ritmo de descarga do nódulo sinusal e tornando o coração mais lento. Este efeito de bradicardia sinusal é mediado essencialmente pela ação dos nervos vagos que estimulam os receptores muscarínicos^{50,54}.

O coração é também regulado por receptores de pressão arterial denominados barorreceptores⁵⁵⁻⁵⁹. Estes estão situados nos seios carotídeos, nas artérias carótidas internas e também no arco aórtico⁵⁸. Os sinais nervosos são emitidos pelos barorreceptores a partir da distensão da parede dos vasos arteriais e da elevação da pressão transmural, secundária ao aumento da pressão arterial⁵⁸. Nesse sentido, quando a pressão arterial se eleva acima dos valores basais, as descargas eferentes provenientes dos barorreceptores são transmitidas para o núcleo do trato solitário que irá projetar informações as regiões adjacentes do núcleo dorsal e ambíguo do vago⁵⁹. Estas regiões

contêm corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso parassimpático que desencadeiam o aumento do tônus vagal sobre o coração. Além disso, informações são enviadas às regiões do bulbo ventrolateral estimulando a redução do tônus simpático para o coração^{56,58,59}. Portanto, pela ação coordenada do aumento do tônus vagal e da diminuição do tônus simpático, observa-se a diminuição da frequência cardíaca⁵⁶. Por outro lado, quando ocorre uma diminuição dos níveis de pressão arterial, os barorreceptores são menos ativados, e com isso os neurônios do núcleo do trato solitário não são devidamente estimulados. Desta forma, ocorre uma diminuição do tônus vagal e aumento do tônus simpático para o coração, e como consequência elevação da frequência cardíaca.

3.3.1 Modulação autonômica cardíaca e exercício físico

O exercício físico caracteriza-se pela alteração do estado de homeostase do organismo em decorrência do aumento imediato da demanda energética da musculatura exercitada. Dentro desse espectro, a integração das respostas cardiovasculares e autonômicas permitem a elevação do débito cardíaco e, conseqüentemente, no aumento do aporte de oxigênio para os músculos em atividade.

Os ajustes cardiovasculares e autonômicos relacionados ao controle da frequência cardíaca, do volume sistólico e da pressão arterial durante a prática do exercício físico são modulados inicialmente pelo comando central a partir do córtex motor^{60,61}. Por exemplo, a irradiação cortical proveniente do comando central para o centro de controle cardiovascular, localizado no bulbo ventrolateral, acarreta no aumento da estimulação simpática e inibição gradual

da atividade nervosa parassimpática^{51,60}. Cabe ressaltar que à medida que a intensidade do exercício físico aumenta, ocorre uma estimulação simpática contínua e progressiva^{61,62}. Em resposta a este aumento da atividade nervosa simpática, observa-se um aumento da frequência cardíaca, do volume sistólico e da pressão arterial⁶³. Adicionalmente, a elevação da frequência cardíaca nos estágios subsequentes de exercício físico de intensidade progressiva ocorre através da estimulação dos mecanorreceptores musculares (mecanoreflexo) que são sensíveis ao grau de tensão muscular gerado e metaborreceptores musculares (metaboreflexo), que respondem ao acúmulo de metabólitos^{62,63}. Este mecanismo neural aferente de controle da frequência cardíaca que se projeta no núcleo do trato solitário, é ativado pelas fibras não mielinizadas do grupo III e IV, sendo denominado de reflexo pressor do exercício⁶³.

A modulação da resposta cronotrópica também é influenciada pelo controle barorreflexo arterial^{64,65}. Nesse sentido, durante o exercício físico dinâmico, a elevação da pressão arterial ocorre simultaneamente com o aumento do débito cardíaco. No entanto, evidências científicas⁶⁴⁻⁶⁷ demonstraram que tanto o comando central como o reflexo pressor do exercício são capazes de deslocar o ponto de operação do controle barorreflexo para níveis mais altos de pressão arterial, desse modo permitindo o aumento da modulação nervosa simpática e consequentemente da resposta cronotrópica⁶⁵.

Com relação ao período pós-exercício físico, ou seja, na fase de recuperação, há uma reentrada da estimulação nervosa parassimpática via ativação dos barorreceptores arteriais⁶⁸. Esta retomada do estímulo vagal

promove uma queda imediata da frequência cardíaca dentro do primeiro minuto do período de recuperação⁶⁹. Adicionalmente, a cessação dos estímulos provenientes do comando central e dos mecanorreceptores presentes na musculatura esquelética permitem também a reativação do tônus vagal, produzindo uma queda rápida da frequência cardíaca^{60,70}. Nesse contexto, Carter et al.⁷⁰ observaram que um protocolo de recuperação ativa imediatamente após o período de exercício físico (manutenção da ação do comando central e mecanorreceptores musculares) produziu menor queda da frequência cardíaca do que um protocolo de recuperação passiva. Além disso, o retorno da frequência cardíaca para os seus valores pré-exercício é também influenciado pela estimulação nervosa simpática^{60,71}. Perini et al.⁷¹ demonstraram que a diminuição dos valores de frequência cardíaca entre o segundo e quinto minutos do período recuperação está relacionada com a redução dos níveis de catecolaminas circulantes. Nesse contexto, a remoção de metabólitos como o lactato, íons hidrogênio, ADP, Pi e o retorno do PH sanguíneo para sua condição basal permitem a diminuição da atividade dos metaborreceptores musculares, produzindo uma queda lenta e sustentada da frequência cardíaca mediada pela soma integrada da reativação parassimpática e retirada da estimulação simpática sobre o coração^{72,73}. É importante notar que uma diminuição da atividade parassimpática associada ao aumento da atividade nervosa simpática para o coração produz um ambiente propício ao desenvolvimento de anormalidades na modulação autonômica cardíaca⁶⁰.

3.4 Disfunção autonômica cardíaca e lúpus eritematoso sistêmico

A disfunção autonômica cardíaca é caracterizada por uma diminuição da modulação nervosa parassimpática com concomitante hiperatividade nervosa simpática para o coração⁵⁰. Estudos prévios⁷⁴⁻⁷⁶ observaram anormalidades no balanço simpato-vagal na condição de repouso em diferentes comorbidades. Por exemplo, Kunz et al.⁷⁶ demonstraram, através da análise da variabilidade da frequência cardíaca, um aumento da atividade nervosa simpática em pacientes com doença arterial coronariana.

Adicionalmente, Savonen et al.⁷⁷ observaram que a frequência cardíaca de pico em resposta ao exercício máximo é menor nos pacientes com doença arterial coronariana em comparação à indivíduos saudáveis. Nesse contexto, uma incapacidade no aumento da frequência cardíaca durante o exercício físico progressivo está relacionado com anormalidades no balanço autonômico cardíaco, caracterizando a chamada incompetência cronotrópica^{78,79}. Ainda mais, é importante destacar que uma recuperação atenuada da frequência cardíaca no período pós- exercício físico também está relacionada com a disfunção autonômica cardíaca^{78,80}. Cabe enfatizar que tanto a incompetência cronotrópica como a queda atenuada da frequência cardíaca de recuperação estão associadas a um prognóstico adverso de mortalidade cardiovascular, em virtude de uma diminuição do tônus vagal para o coração e consequentemente aumentando a suscetibilidade a arritmias complexas^{68,81,82}.

O envolvimento de anormalidades na modulação autonômica cardíaca em pacientes com LES tem sido evidenciada em estudos anteriores^{8,38,83}. Por exemplo, Aydemir et al.⁸ investigaram a sensibilidade barorreflexa em pacientes

com LES e observaram através do *tilt* teste uma disfunção significativa no controle barorreflexo arterial. Segundo os autores, este achado sugere anormalidades na ativação simpática reflexa à mudança postural (posição deitada para ortostática) e, como consequência, no controle da frequência cardíaca e pressão arterial. Adicionalmente, Prado et al.³⁸ observaram uma incompetência cronotrópica em mulheres com LES durante o teste de esforço cardiorrespiratório em esteira ergométrica. Nesse contexto, o aumento da estimulação nervosa simpática para o coração associada à dessensibilização dos receptores β_1 adrenérgicos a ação das catecolaminas, podem estar relacionados à incompetência cronotrópica observada nas pacientes com LES^{38,79}. Além disso, no mesmo estudo foi observado que as pacientes com LES apresentaram uma queda atenuada da frequência cardíaca no primeiro e segundo minutos da fase de recuperação, sugerindo anormalidades na modulação autonômica cardíaca.

O LES é caracterizado por alterações inflamatórias relacionadas com níveis elevados de citocinas e proteína C reativa^{84,85}. Dentro desse contexto, é bem documentado na literatura científica que a inflamação crônica, presente em diferentes comorbidades, está associada com alterações no balanço simpato-vagal^{86,87}. Lanza et al.⁸⁷ demonstraram uma correlação inversa entre os níveis de proteína C reativa e a variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com doença arterial coronariana. De forma similar, Psychari et al.⁸⁸ investigando 51 pacientes com insuficiência renal crônica, observaram que níveis elevados de interleucina- 6 estão associados com uma diminuição do tônus vagal cardíaco. Portanto, parece razoável especular que anormalidades

inflamatórias comumente observadas no LES possam estar associadas com a disfunção autonômica cardíaca.

É importante também salientar que uma diminuição da capacidade cardiorrespiratória pode estar relacionada com as anormalidades na modulação simpato-vagal. Diante disso, estudos prévios^{10,75,89,90} demonstraram em diferentes comorbidades, uma associação entre a melhora da capacidade cardiorrespiratória e aumento do tônus vagal cardíaco após um período de treinamento físico. De fato, evidências sugerem que tanto o aumento do óxido nítrico como uma diminuição dos níveis de angiotensina II após o treinamento físico aeróbio estão associados com o aumento do tônus vagal cardíaco⁸².

3.5 Adaptações fisiológicas do treinamento físico aeróbio

A aderência a um programa de treinamento físico resulta em adaptações morfofuncionais que caracterizam as respostas adaptativas específicas^{91,92}. Estudos prévios têm revelado que o treinamento físico aeróbio pode aumentar o VO_2 pico entre 4 a 93%⁹³. No entanto, um aumento entre 10 a 20% é mais comumente encontrado quando indivíduos sedentários são submetidos a um período específico de treinamento físico aeróbio. Além disso, estudos anteriores^{10,94,95} têm mostrado um aumento da capacidade cardiorrespiratória após um período de treinamento físico em pacientes com diferentes comorbidades. Dentro desse contexto, Miossi et al.¹⁰ observaram após 12 semanas de treinamento físico aeróbio um aumento significativo no VO_2 pico em mulheres com LES.

Ao considerarmos os fatores fisiológicos responsáveis pelo aumento da capacidade cardiorrespiratória após um período de treinamento físico aeróbio os mesmos podem ser dependentes das adaptações em nível central (débito cardíaco e seus componentes) assim como em nível periférico (dif a-v O₂). Mais especificamente em relação às adaptações centrais, em um estudo pioneiro conduzido por Ekblom et al.⁹⁶ os autores observaram em indivíduos saudáveis que um período de 16 semanas de treinamento físico aeróbio aumentou o VO₂ pico de 3,15 L/min para 3,68 L/min, respectivamente. O interessante desse estudo, é que a melhora da capacidade cardiorrespiratória após o período de intervenção foi explicada pelo aumento de 8% no débito cardíaco (22,4 L para 24,2 L) e 3,6% na dif a-v O₂ (138 mL/L⁻¹ para 148 mL/L⁻¹), respectivamente.

Adicionalmente, Seals et al.⁹⁷ estudaram as adaptações morfológicas do coração em 18 sujeitos com idade média de 64 anos divididos em dois grupos: grupo fisicamente ativo (n=9) e grupo sedentário (n=9). Os autores observaram que a maior capacidade cardiorrespiratória no grupo fisicamente ativo estava associada com adaptações estruturais na cavidade ventricular esquerda, como por exemplo, um maior volume diastólico final em comparação ao grupo sedentário (153 mL versus 132 mL, respectivamente). Scharhag-Rosenberger et al.⁹⁸ demonstraram, em indivíduos previamente sedentários, que após 1 ano de treinamento físico aeróbio a frequência cardíaca diminuiu para uma determinada carga absoluta de trabalho estando relacionada com o aumento da capacidade cardiorrespiratória.

Por outro lado, um estudo clássico na literatura científica realizado na década de 70 por Saltin et al.⁹⁹ mostraram a importância das adaptações periféricas necessárias para o aumento do VO_2 pico. Nessa investigação, os autores submeteram um grupo de indivíduos a um protocolo de treinamento físico com duração de quatro semanas em bicicleta ergométrica utilizando apenas uma perna. Na perna não treinada, o VO_2 pico, o número de capilares por fibra muscular e o nível de atividade da enzima succinato desidrogenase mitocondrial não foram alterados. No entanto, a perna que foi submetida ao treinamento físico aeróbio apresentou aumentos do VO_2 pico, da relação capilar-fibra muscular e também do metabolismo oxidativo. Dentro do mesmo contexto fisiológico, Ducha et al.¹⁰⁰ conduziram um estudo longitudinal investigando os mecanismos responsáveis pelo aumento da capacidade cardiorrespiratória de trinta e cinco pacientes com doença arterial periférica. Os pacientes foram submetidos a um teste de esforço cardiorrespiratório em esteira ergométrica e biópsia muscular antes e após 12 semanas de treinamento físico aeróbio. Os principais achados observados foram o aumento da densidade capilar e da perfusão sanguínea muscular após o período de treinamento físico. Além disso, os autores encontraram uma correlação significativa ($r=0.57$) entre a densidade capilar por área de músculo e o VO_2 pico.

A Tabela 1 apresenta um sumário das adaptações fisiológicas e metabólicas associadas ao aumento da capacidade cardiorrespiratória após um período de treinamento físico aeróbio.

Tabela 1. Mecanismos fisiológicos e metabólicos responsáveis pelo aumento da capacidade cardiorrespiratória após um programa de treinamento físico aeróbio

Débito cardíaco máximo	↑
Volume sistólico máximo	↑
Diferença arteriovenosa máxima de oxigênio	↑
Frequência cardíaca de repouso	↓
Microcirculação (relação capilar-fibra muscular)	↑
Densidade mitocondrial (numero de mitocôndrias)	↑
Atividade e concentração de enzimas oxidativas	↑

↑ = aumenta; ↓ = diminui; Adaptado de Jones et al.⁹¹; Negrao et al.¹⁰¹.

No que concerne ao efeito do treinamento físico aeróbio na modulação autonômica cardíaca, estudos prévios¹⁰²⁻¹⁰⁴ encontraram uma diminuição da estimulação nervosa simpática e um aumento do tônus vagal para o coração. Por exemplo, Iellamo et al.¹⁰⁴ demonstraram que após 4 semanas de treinamento físico aeróbio houve um aumento da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com doença arterial coronariana, sugerindo uma diminuição da estimulação nervosa simpática com concomitante aumento do tônus vagal cardíaco. Adicionalmente, Miossi et al.¹⁰ observaram uma atenuação da incompetência cronotrópica durante o teste de esforço cardiorrespiratório em mulheres com LES após 3 meses de treinamento físico. Além disso, foi demonstrado um aumento do delta da frequência cardíaca do primeiro e segundo minutos da fase de recuperação pós exercício, sugerindo uma melhora do controle simpato-vagal cardíaco.

Os mecanismos relacionados com a melhora da modulação autonômica cardíaca após um período de treinamento físico aeróbio são pouco compreendidos. No entanto, existem evidências que as adaptações nas vias

centrais de controle cardiovascular e também da biodisponibilidade de óxido nítrico possam estar envolvidas^{82,105}. De fato, estudos recentes demonstraram uma alteração na plasticidade e funcionamento da alça suprabulbar de controle cardiovascular após um período de treinamento físico aeróbio^{105,106}. Higa-Taniguchi et al.¹⁰⁷ demonstraram que a redução da frequência cardíaca basal induzida pelo treinamento físico aeróbio foi acompanhada por alterações plásticas nas projeções noradrenérgicas ascendentes ao núcleo paraventricular do hipotálamo. Ainda mais, evidências na literatura científica demonstraram que a tensão de cisalhamento arterial, também conhecida como *shear stress*, que é decorrente da elevação do débito cardíaco durante o exercício físico dinâmico, pode acarretar no aumento dos níveis sanguíneos de óxido nítrico após um período de treinamento físico aeróbio^{108,109}. Estudos prévios^{82,110} observaram que o óxido nítrico exerce uma função moduladora sobre o tônus vagal cardíaco. Mais especificamente, tem sido demonstrado em modelo experimental que o óxido nítrico aumenta a sensibilidade barorreflexa e também a estimulação parassimpática cardíaca¹¹⁰.

Em relação à população pediátrica, cabe ressaltar que não há estudos na literatura científica que avaliaram os efeitos de um programa de treinamento físico aeróbio na capacidade cardiorrespiratória e modulação autonômica cardíaca em crianças e adolescentes com LES-J. Sabe-se que as respostas cardiovasculares, autonômicas e metabólicas ao exercício físico em crianças são dependentes do status maturacional, o que inviabiliza a extrapolação dos conhecimentos fisiológicos adquiridos em adultos para a população pediátrica^{17-19,111}.

3.6 Aspectos fisiológicos do exercício físico na criança

A afirmação de que as crianças não devem ser vistas como “miniatura de adultos” encontra respaldo na ciência. O desenvolvimento dos sistemas musculoesquelético, nervoso e endócrino ditam, em grande parte, seus limites fisiológicos e metabólicos durante a prática do exercício físico^{17,19,112}. Com relação à capacidade cardiorrespiratória, estudos prévios¹¹¹ demonstraram que quando comparados aos adultos, as crianças têm um menor $\text{VO}_{2\text{pico}}$ quando este é expresso tanto de forma absoluta (L/min) quanto relativa ao peso corporal (ml/kg/min). Dentro de um contexto fisiológico, parte da explicação para a menor capacidade cardiorrespiratória observada nas crianças advém de uma baixa eficiência cardiovascular caracterizada por um menor débito cardíaco para todos os níveis de intensidade de exercício^{113,114}. Todavia, para a dif a-v O_2 , as crianças apresentam valores mais elevados para compensar o menor débito cardíaco em relação ao observado em suas contrapartes adultas^{114,115}. Os mecanismos fisiológicos sugeridos para a maior eficiência observada em crianças na extração de oxigênio em nível periférico são: 1) a intensificação na liberação de oxigênio pela hemoglobina em razão de maior acúmulo de co-produtos do metabolismo tecidual, assim como maior produção de calor por unidade de músculo (efeito Bohr); e 2) a maior vasodilatação das arteríolas que irrigam os músculos ativos com possível aumento da perfusão sanguínea muscular¹¹⁴.

No que tange ao controle autonômico cardíaco, as crianças apresentam maior tônus parassimpático e menor estimulação nervosa simpática quando comparada aos adultos¹¹⁶. Nesse sentido, em um interessante estudo

conduzido por Ohuchi et al.¹¹⁶ foram observadas particularidades nas crianças com relação a frequência cardíaca de recuperação e seus mecanismos de controle. Por exemplo, os pesquisadores observaram nas crianças um maior delta da frequência cardíaca no primeiro minuto de recuperação (Δ FC 1) em comparação aos adultos (Δ FC 1 = - 47 versus - 26 batimentos, respectivamente). Os autores atribuíram estes achados à maior estimulação eferente parassimpática observada nas crianças. Adicionalmente, Bucheit et al.¹¹⁷ estudaram a influência do controle metaborreflexo muscular na frequência cardíaca durante o período de recuperação na população pediátrica. Nesse estudo, os autores concluíram que a menor ativação do metabolismo anaeróbio glicolítico associado à menor acidose metabólica foi o principal mecanismo relacionado à queda mais acentuada da frequência cardíaca no período pós-exercício físico em crianças quando comparada aos adultos.

A Tabela 2 apresenta as diferenças entre crianças e adultos para os parâmetros cardiovasculares e autonômicos.

Tabela 2. Parâmetros cardiovasculares e autonômicos diferenças entre crianças e adultos

	Crianças	Adultos
Débito cardíaco máximo	-	+
Volume sistólico máximo	-	+
Frequência cardíaca máxima	+	-
Diferença arteriovenosa O ₂	+	-
Δ FC recuperação 1 minuto	+	-
Δ FC recuperação 2 minuto	+	-
Tônus parassimpático	+	-
Tônus simpático	-	+

+ = maior; - = menor; Δ FC = diferença entre a frequência cardíaca de pico e da fase de recuperação. Adaptado de (Vinet et al.¹¹³, Turley et al.¹¹⁴, Ohuchi et al.¹¹⁶, Prado et al.¹⁸)

Com relação à responsividade ao treinamento físico na população pediátrica, estudos prévios¹¹⁸, observaram um aumento entre 7 e 26% no VO_2 pico em crianças submetidas a um período de treinamento físico aeróbio. Ainda mais, o exercício físico aeróbio tem demonstrado grande eficácia na melhora tanto da capacidade cardiorrespiratória^{24,90} como da modulação autonômica cardíaca em crianças com diferentes comorbidades⁹⁰. Diante disso, Prado et al.⁹⁰ observaram um aumento do VO_2 pico em crianças obesas após 4 meses de dieta associada ao treinamento físico aeróbio. Adicionalmente, no mesmo estudo foi observada uma melhora na modulação simpato-vagal caracterizada pela diminuição da razão do espectro de baixa para alta frequência, ou seja, uma diminuição da atividade nervosa simpática e aumento do tônus vagal cardíaco. De forma similar, Araujo et al.¹¹⁹ investigaram o efeito do treinamento aeróbio contínuo e o treinamento intermitente de alta intensidade sobre a capacidade cardiorrespiratória e modulação autonômica cardíaca em crianças obesas. Os principais achados do estudo foram que ambos os regimes de treinamento físico apresentaram a mesma responsividade, tanto na melhora da capacidade cardiorrespiratória como na modulação autonômica cardíaca em crianças obesas.

Apesar de estudos prévios terem demonstrado os efeitos benéficos do treinamento físico aeróbio em diferentes comorbidades pediátricas, até o presente momento não há estudos prospectivos, randomizados sobre os possíveis efeitos terapêuticos de um programa de treinamento físico aeróbio em crianças e adolescentes com LES-J.

4. MÉTODOS

4.1 Desenho experimental

Um ensaio clínico randomizado foi conduzido entre maio de 2010 e abril de 2011 no laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (LACRE-HCFMUSP). Vinte e sete crianças e adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil foram recrutados do ambulatório de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os pacientes foram randomizados através do procedimento de randomização por blocos com quatro indivíduos e alocados em dois grupos: treinamento físico aeróbio e controle fisicamente inativo. Foram recrutadas crianças saudáveis pareadas pelo nível de maturação física e índice de massa corpórea que não faziam uso de qualquer tipo de medicação.

Os pacientes com LES-J atenderam os critérios do Colégio Americano de Reumatologia para diagnóstico do LES¹²⁰.

Os critérios de inclusão foram os seguintes:

- 1) Idade entre 7 e 15 anos;
- 2) SLEDAI $\leq$ 16.

Os critérios de exclusão foram:

- 1) Arritmias cardíacas;
- 2) Distúrbios de condução;
- 3) Distúrbios musculoesqueléticos;
- 4) Pleurite, pericardite e endocardite;
- 5) Insuficiência renal;
- 6) Tabagismo;
- 7) Fibromialgia;
- 8) Drogas para dislipidemia;

Os pacientes com LES-J não estavam envolvidos em programas regulares de atividade física por pelo menos seis meses antes do estudo.

Os participantes foram avaliados no período basal (Pré) e após 12 semanas de intervenção (Pós). Os parâmetros avaliados foram:

- 1) Capacidade cardiorrespiratória;
- 2) Modulação autonômica cardíaca (resposta cronotrópica);
- 3) Exames laboratoriais;
- 4) Composição corporal e densidade mineral óssea;

As crianças e os adolescentes foram submetidos a uma avaliação clínica por um médico reumatologista no qual foram anotados possíveis eventos adversos (cansaço excessivo, dor, lesões osteoarticulares e dor muscular) ao longo do período de treinamento físico.

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e foi obtido o

termo de consentimento de todos os pais dos sujeitos no início do estudo. O estudo foi inscrito no banco de ensaios aleatorizados norte-americano ClinicalTrial (www.clinicaltrial.gov), conforme solicitado pelos jornais científicos de grande impacto na área de saúde (número de identificação: NCT01515163).

4.2 Avaliação clínica e laboratorial

Os parâmetros clínicos da doença foram determinados pelo Índice de atividade do lúpus eritematoso sistêmico (SLEDAI-2K)¹²⁰, o índice de dano cumulativo da doença (SLICC/ACR-DI), componentes do sistema complemento (C3 e C4) e anticorpos anti-dsDNA. Os parâmetros laboratoriais analisados foram a taxa de sedimentação dos eritrócitos (TSE) e proteína C-reativa (PCR).

4.3 Avaliação puberal

O estágio maturacional das crianças e dos adolescentes foi determinado pelo método descrito por Marshall e Tanner^{121,122}.

4.4 Avaliação antropométrica

O peso corporal (kg) foi aferido com a utilização de uma balança digital com capacidade máxima de 150 kg com graduações de 100 em 100 gramas. A estatura (m) foi determinada por meio de um estadiômetro graduado em centímetro com barra de madeira vertical e fixa, com esquadro móvel para posicionamento da cabeça do indivíduo.

4.5 Avaliação da composição corporal e densidade mineral óssea

A análise da composição corporal e da densidade mineral óssea (g/cm^2) foi determinada pela absorptometria de raio X de dupla energia (DXA), utilizando um densitômetro (Hologic QDR 4500 modelo Discovery). A área óssea (AO; g/cm^2) foi calculada utilizando o software fornecido com o densitômetro. A massa óssea foi analisada na coluna lombar (L1-L4), fêmur total e em todo o corpo. A análise de corpo inteiro foi realizada sem considerar a cabeça, uma vez que tem sido descrita que a sua inclusão na análise pode aumentar a variabilidade da medida, em crianças¹²³. Para minimizar o efeito de confusão do tamanho ósseo, uma unidade volumétrica de aproximação tridimensional da densidade do osso (isto é, a densidade mineral óssea aparente (DMOA); g/cm^3) foi utilizada. A DMOA foi avaliada dividindo a DMO em um dado local (isto é, a coluna vertebral, fêmur total ou todo o corpo) pela raiz quadrada da área do osso correspondente (BA) ($\text{DMOA} = \text{DMO} / \sqrt{\text{BA}}$) [referência]. Todas as medidas foram realizadas pelo mesmo técnico.

4.6 Teste de esforço cardiorrespiratório

O teste de esforço cardiorrespiratório foi realizado em esteira rolante (Centurion, modelo 200, Micromed, Brasil) através de um protocolo do tipo rampa. A velocidade da esteira (2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,0, 4,0, 4,0, 5,0, 5,4, 5,9, 6,3, 6,3 mph), ou a inclinação (0,0, 0,0, 0,0, 0,0, 0,0, 2,5, 5,0, 7,5, 4,0, 4,0, 4,0, 4,0. 5,8%) foram aumentadas a cada minuto. O período de recuperação teve duração de 2 minutos (o primeiro minuto de recuperação ativa a 1,7 mph e o segundo minuto de recuperação passiva) (Figura 3).

Todos os participantes foram estudados em ambiente com temperatura controlada (20- 22°) e pelo menos duas horas após a refeição. Além disso, eles foram orientados a não ingerir bebidas cafeinadas e não fazer atividade física nas 24 horas antecedentes ao exame.

O VO_2 e produção de dióxido de carbono foram obtidos respiração por respiração e expressa como média de 30 segundos usando um sistema de calorimetria indireta (Cortex-modelo Metalyzer III B, Leipzig, Alemanha). A frequência cardíaca foi registrada continuamente em repouso, durante o exercício, e na fase de recuperação, usando um eletrocardiograma de 12 derivações (Elite Ergo PC, inc. Micromed, Brasil).

A avaliação da capacidade cardiorrespiratória máxima foi realizada através da medida direta do VO_2 pico. O $\text{VO}_{2\text{pico}}$ foi considerado como o consumo de oxigênio obtido no pico do exercício, quando o paciente não conseguiu mais manter a velocidade imposta pelo ergômetro.

O teste foi considerado máximo quando o paciente atingiu pelo menos um dos seguintes critérios¹²⁴:

- 1) Evidência subjetiva de exaustão. Por exemplo: hiperventilação;
- 2) Frequência cardíaca de pico > 190 batimentos/min;
- 3) Razão da troca respiratória (RER) > 1,00.

Figura 3 – Criança com LES-J submetida ao teste de esforço cardiorrespiratório.

4.6.1 Determinação do limiar anaeróbio ventilatório

O limiar anaeróbio ventilatório (LAV) foi determinado sempre pelo mesmo avaliador, com a utilização dos seguintes critérios^{125,126}:

- 1) Valores de equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) e pressão parcial de oxigênio ao final da expiração ($PETO_2$) mais baixo, isto é, antes de iniciarem um aumento progressivo, sem elevação concomitante do equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2);
- 2) Incremento não-linear do valor da razão da troca respiratória (RER).

4.6.2 Determinação do ponto de compensação respiratória

O ponto de compensação respiratória (PCR) foi determinado sempre pelo mesmo avaliador, com a utilização seguintes critérios^{125,126}:

- 1) Valores de equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2) mais baixo (nadir) antes de iniciarem um aumento progressivo;
- 2) Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração ($PETCO_2$) mais alto antes de começar a diminuir.

4.7 Análise da modulação autonômica cardíaca

A modulação autonômica cardíaca foi avaliada indiretamente pelo comportamento da frequência cardíaca durante o teste de esforço cardiorrespiratório e também no período de recuperação.

O comportamento da frequência cardíaca durante a fase de exercício físico foi analisada pela reserva cronotrópica (RC)= [Frequência cardíaca pico - Frequência cardíaca de repouso / $208 - (0,7 * \text{idade}) - \text{Frequência cardíaca de repouso}$] x 100^{127,128}. Adicionalmente, foi calculada a diferença relativa ($\Delta\%$) da frequência cardíaca para os intervalos entre o repouso ao LAV, repouso ao PCR, e repouso ao pico do exercício físico.

A frequência cardíaca de recuperação foi definida como a diferença absoluta (Δ) entre a frequência cardíaca no pico do exercício e a frequência cardíaca do primeiro ($\Delta FCR1$) e segundo minutos ($\Delta FCR2$) da fase de recuperação¹²⁹.

4.8 Programa de treinamento físico

O programa de exercício físico aeróbio supervisionado consistiu de 12 semanas de treinamento com duas sessões semanais. As sessões de treinamento físico foram compostas por 5 minutos de aquecimento seguido por 20 a 50 minutos de exercício físico aeróbio em esteira ergométrica e 5 minutos de resfriamento seguido por exercícios de alongamento.

Um incremento de 10 minutos no volume do treinamento aeróbio foi aplicado a cada 4 semanas. A intensidade de treinamento aeróbio foi estabelecida com base na frequência cardíaca correspondente ao LAV e 10% abaixo do PCR.

Todas as sessões de treinamento físico foram monitoradas por um professor de educação física. Os pacientes foram supervisionados em uma base semanal por um médico reumatologista com relação a qualquer efeito adverso (cansaço excessivo, lesões osteoarticulares e dor muscular).

4.9 Análise Estatística

O nível de significância foi previamente estabelecido em $p < 0,05$. O teste exato de Fisher foi utilizado para avaliar as diferenças no período pré-intervenção entre os grupos LES-J em relação à terapia medicamentosa.

Os parâmetros relacionados com a doença (SLEDAI-2K, SLICC / ACR-DI, duração da doença, a dose atual e cumulativa de drogas) foram comparados, entre os dois grupos de pacientes com LES-J, através de um test T de student não pareado.

Após a confirmação da normalidade e homogeneidade da amostra, as variáveis dependentes foram comparadas utilizando-se a análise de modelos mistos para medidas repetidas assumindo grupos e tempo como fatores fixos e os sujeitos como fatores aleatórios.

O tamanho do efeito (TE) foi calculado para as avaliações no período pós-intervenção utilizando o desvio-padrão das duas amostras independentes¹³⁰. Os dados estão expressos como média e desvios-padrão. Todas as análises foram realizadas utilizando o SAS 9.2, SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA.

5. RESULTADOS

5.1 Casuística

Dos 27 pacientes selecionados, 20 pacientes participaram das análises finais, três pacientes não aceitaram participar do estudo devido a razões pessoais e 4 pacientes não atenderam os critérios de inclusão. Portanto 20 pacientes foram aleatoriamente randomizados para os grupos experimentais treinamento físico aeróbio (TF = 10) e controles fisicamente inativos (C = 10). Um paciente do grupo não treinado (C) desistiu de participar do estudo por motivos particulares. Assim, 19 pacientes foram incluídos na análise final (TF = 10 e C = 9) (Figura 4). Dez crianças saudáveis foram incluídas no grupo controle saudável (CS = 10).

Figura 4 – Fluxograma dos pacientes.

A Tabela 3 apresenta os dados basais dos pacientes com LES-J e das crianças CS. Os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significantes com relação à faixa etária, peso, altura e IMC no período pré-intervenção ($p > 0,05$). Além disso, os grupos de pacientes com LES-J (TF e C) foram semelhantes para o SLICC, duração da doença e demais parâmetros ($p > 0,05$).

Tabela 3. Dados basais dos grupos LES-J TF, LES-J C e CS

	LES-J TF (n=10)	LES-J C (n=9)	CS (n=10)
Sexo, (F:M)	7:3	7:2	7:3
Idade, (anos)	12,9 (2,3)	13,0 (1,8)	12,0 (1,8)
Estágios Puberais I/II/III/IV/V	1/2/2/2/3	0/2/3/2/2	3/2/1/2/2
Peso, (Kg)	48,7 (10,1)	49,7 (12,1)	46,6 (14,5)
Altura, (m)	1,48 (0,09)	1,44 (0,11)	1,51 (0,13)
IMC, (Kg/m ²)	22,3 (3,8)	23,9 (3,4)	21,2 (1,7)
SLICC/ACR-DI	0,4 (0,7)	0,4 (0,7)	-----
Duração doença (anos)	3,3 (2,6)	4,3 (2,6)	-----

Dados expressos como média ($\pm$ desvio padrão). Abreviações: LES-J TF= crianças com lúpus eritematoso sistêmico juvenil submetidas ao treinamento físico aeróbico; LES-J C= crianças com lúpus eritematoso sistêmico juvenil fisicamente inativas; CS= crianças controle saudáveis; IMC = índice de massa corporal; SLICC/ACR-DI= índice de dano do lúpus eritematoso sistêmico.

5.2 Terapia medicamentosa

Os dados referentes à dose corrente e cumulativa das medicações utilizadas pelos pacientes com LES-J são mostrados na Tabela 4. Os grupos foram semelhantes com relação à dose corrente e cumulativa dos medicamentos no período pré-intervenção ($p > 0,05$).

Tabela 4. Dose corrente e cumulativa das medicações dos grupos LES-J TF e LES-J C.

	LES-J TF (n=10)	LES-J C (n=9)
Dose corrente prednisona (mg/d)	19,8 (17,0)	15,5 (7,7)
Dose cumulativa prednisona (g)	13,7 (6,7)	20,9 (13,0)
Dose corrente de azatioprina (mg/d)	128,6 (39,3)	121,4 (17,2)
Dose cumulativa de azatioprina (g)	58,2 (32,1)	62,2 (41,1)
Dose corrente de cloroquina (mg/d)	205,8 (51,2)	205,6 (51,2)
Dose cumulativa de cloroquina (g)	129,7 (119,9)	181,3 (121,5)

Dados expressos como média ($\pm$ desvio padrão). Abreviações: LES-J TF= crianças com lúpus eritematoso sistêmico juvenil submetidas ao treinamento físico aeróbico; LES-J C= crianças com lúpus eritematoso sistêmico juvenil fisicamente inativas; (mg/d)= miligramas por dia; (g)= gramas.

A Tabela 5 apresenta os dados relacionados à dosagem diária de corticóides e imunossupressores utilizados pelos pacientes com LES-J. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes com relação à dose diária de medicamentos tanto no período pré-intervenção como no pós-intervenção ($p > 0,05$).

Tabela 5. Dose diária das medicações dos grupos LES-J TF e LES-J C antes e após o período de intervenção.

	LES-J TF (n=10)		LES-J C (n=9)	
	pré	pós	pré	pós
Prednisona (mg/d)	14,8 (11,1) ^a	12,5 (7,2) ^a	13,8 (6,5) ^a	12,5 (5,8) ^a
Azatioprina (mg/d)	128,6 (39,3) ^a	125,0 (41,8) ^a	120,0 (11,2) ^a	120,0 (11,2) ^a
Cloroquina (mg/d)	210,0 (50,3) ^a	211,1 (53,2) ^a	210,7(45,3) ^a	210,7 (45,3) ^a

Dados expressos como média (desvio-padrão) (Modelo misto para medidas repetidas). As letras superescritas iguais representam médias com valores estatisticamente semelhantes ($p>0,05$ comparação inter ou intra-grupos). Abreviações: LES-J TF= crianças com lúpus eritematoso sistêmico juvenil submetidas ao treinamento físico aeróbio; LES-J C= crianças com lúpus eritematoso sistêmico juvenil fisicamente inativas;(mg/d)= miligramas por dia.

A Tabela 6 apresenta os dados relacionados à proporção das medicações utilizadas pelos pacientes com LES-J. Os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significantes com relação à terapia medicamentosa utilizada no estudo ($p> 0,05$).

Tabela 6. Proporção das medicações utilizadas pelos grupos LES-J TF e LES-J C.

	LES-J TF (n=10)	LES-J C (n=9)
Prednisona	10 (100)	9 (100)
Fluoxetina	1 (10)	0 (0)
Diltiazem	1 (10)	0 (0)
Enalapril	3 (30)	5 (55)
Losartan	1 (10)	1 (11)
Anlodipino	0 (0)	2 (22)
Carbamazepina	1 (10)	0 (0)
Metilfenidato	0 (0)	0 (0)
Clopidogrel	0 (0)	0 (0)
Varfarina	1(10)	0 (0)
Ácido acetilsalicílico	1(10)	0 (0)

Dados expressos como frequência de uso da medicação (proporção). Abreviações: LES-J TF= crianças com lúpus eritematoso sistêmico juvenil submetidas ao treinamento físico aeróbio; LES-J C= crianças com lúpus eritematoso sistêmico juvenil fisicamente inativas.

5.3 Parâmetros clínicos e marcadores inflamatórios

Os parâmetros relacionados aos aspectos clínicos da doença e marcadores inflamatórios dos pacientes com LES-J são apresentados na Tabela 7. Antes das intervenções, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos para todos os parâmetros analisados ($p > 0,05$). Após 12 semanas de intervenção, os níveis de TSE, PCR, C3 e C4, permaneceram inalterados em ambos os grupos ($p > 0,05$). Além disso, não foram observadas alterações estatisticamente significantes para os níveis de anticorpos anti-DNAs em ambos os grupos estudados ($p > 0,05$). Cabe ressaltar que não houve nenhuma evidência clínica de aumento da atividade da doença, como cansaço excessivo, dor, lesões osteoarticulares, dor muscular, ou qualquer outro evento adverso durante o período de intervenção.

Tabela 7. Parâmetros clínicos e marcadores inflamatórios dos grupos LES-J TF e LES-J C antes e após o período de intervenção.

	LES-J TF (n=10)		LES-J C (n=9)	
	pré	pós	pré	pós
SLEDAI-2K	5,8 (5,1) ^a	3,8 (3,8) ^a	5,5 (6,4) ^a	3,1 (3,8) ^a
TSE	30,0 (13,7) ^a	28,3 (14,0) ^a	23,9 (15,0) ^a	24,8 (14,0) ^a
PCR	6,9 (12,1) ^a	4,6 (5,2) ^a	3,9 (4,4) ^a	1,4 (1,0) ^a
C3	109,1 (64,4) ^a	98,1 (31,2) ^a	109,8 (35,9) ^a	104,6 (30,9) ^a
C4	17,9 (16,3) ^a	16,0 (7,6) ^a	17,7 (7,1) ^a	17,8 (8,2) ^a

Dados expressos como média (desvio-padrão) (Modelo misto para medidas repetidas). As letras superescritas iguais representam médias com valores estatisticamente semelhantes ($p > 0,05$ comparação inter ou intra-grupos). Abreviações: LES-J TF= crianças com lúpus eritematoso sistêmico juvenil submetidas ao treinamento físico aeróbico; LES-J C= crianças com lúpus eritematoso sistêmico juvenil fisicamente inativas; SLEDAI-2K= índice de atividade do lúpus eritematoso sistêmico. TSE = taxa de sedimentação dos eritrócitos; PCR= proteína C reativa; C3= complemento 3; C4= complemento 4.

5.4 Composição corporal e densidade mineral óssea

A Tabela 8 mostra os parâmetros referentes à composição corporal nos pacientes com LES-J e nas crianças CS. No período pré- intervenção, a análise estatística mostrou que os pacientes com LES-J foram semelhantes com relação aos parâmetros da composição corporal quando comparados com o grupo CS ($p > 0,05$, comparações inter- grupos). No período pós- intervenção, não foram observadas alterações estatisticamente significantes em ambos os grupos (TF e C) de pacientes com LES-J para todos os parâmetros da composição corporal analisados ($p > 0,05$, comparação inter ou intra- grupos).

Tabela 8. Composição corporal dos grupos LES-J TF, LES-J C e CS antes e após o período de intervenção.

	LES-J TF (n=10)	LES-J C (n=9)	CS (n=10)
Altura, (m)			
pré	1,48 (0,09) ^a	1,43 (0,9) ^a	1,51 (0,13) ^a
pós	1,49 (0,09) ^a	1,44 (0,1) ^a	---
Peso, (kg)			
pré	48,7 (10,1) ^a	49,7 (12,1) ^a	46,6 (14,5) ^a
pós	49,7 (11,3) ^a	51,8 (13,3) ^a	---
Massa magra, (kg)			
pré	31,5 (4,9) ^a	29,9 (7,6) ^a	33,9 (10,8) ^a
pós	31,8 (5,1) ^a	30,7 (7,4) ^a	---
Massa gorda, (kg)			
pré	17,4 (7,3) ^a	16,8 (6,0) ^a	11,7 (7,2) ^a
pós	17,0 (7,9) ^a	19,1 (6,3) ^a	---

Dados expressos como média (desvio-padrão) (Modelo misto para medidas repetidas). As letras superescritas iguais representam médias com valores estatisticamente semelhantes ($p > 0,05$ comparação inter ou intra-grupos). Abreviações: LES-J TF= crianças com lúpus eritematoso sistêmico juvenil submetidas ao treinamento físico aeróbio; LES-J C= crianças com lúpus eritematoso sistêmico juvenil fisicamente inativas; CS= crianças controle saudáveis; m= metros; kg= kilograma.

A análise dos dados da densidade mineral óssea dos pacientes com LES-J e nas crianças CS são apresentados na Tabela 9. No período pré-intervenção, a análise estatística mostrou que os pacientes com LES-J foram semelhantes com relação aos parâmetros da densidade mineral óssea quando comparados com o grupo CS ($p > 0,05$, comparação inter- grupos). No período pós- intervenção, não foram observadas, em ambos os grupos de pacientes com LES-J, alterações estatisticamente significantes para todos os parâmetros da densidade mineral óssea analisados ($p > 0,05$, comparações inter- ou intra-grupos).

Tabela 9. Densidade mineral óssea dos grupos LES-J TF, LESJ C e CS antes e após o período de intervenção.

	LES-J TF (n=10)	LES-J C (n=9)	CS (n=10)
DMOA(L1-L4), (g/cm ³)			
pré	0,097 (0,013) ^a	0,108 (0,009) ^a	0,113 (0,016) ^a
pós	0,098 (0,012) ^a	0,108 (0,010) ^a	---
DMOA (FT), (g/cm ³)			
pré	0,133 (0,019) ^a	0,145 (0,017) ^a	0,163 (0,032) ^a
pós	0,134 (0,020) ^a	0,145 (0,021) ^a	---
DMOA(SC), (g/cm ³)			
pré	0,023 (0,001) ^a	0,025 (0,002) ^a	0,025 (0,002) ^a
pós	0,024 (0,002) ^a	0,024 (0,002) ^a	---
CMO (total), (g)			
pré	1223,0 (270,4) ^a	1186,2 (271,2) ^a	1530,0 (567,7) ^a
pós	1245,0 (262,7)	1221,2 (252,7)	---
CMO (SC), (g)			
pré	910,0 (233,1) ^a	873,8 (267,4) ^a	1168,3 (508,0) ^a
pós	927,0 (231,1) ^a	916,3 (242,1) ^a	---

Dados expressos como média (desvio-padrão) (Modelo misto para medidas repetidas). As letras superescritas iguais representam médias com valores estatisticamente semelhantes ($p > 0,05$ comparação inter ou intra-grupos). Abreviações: LES-J TF= crianças com lúpus eritematoso sistêmico juvenil submetidas ao treinamento físico aeróbio; LES-J C= crianças com lúpus eritematoso sistêmico juvenil fisicamente inativas; CS= crianças controle saudáveis; DMOA= densidade mineral óssea aparente; FT= fêmur total; L1-L4= coluna lombar de L1 a L4; CMO= conteúdo mineral ósseo; SC = sem a cabeça ;g/cm³=gramas por centímetros cúbicos; g= gramas.

5.5 Capacidade Cardiorrespiratória

Os parâmetros relacionados à carga de trabalho nos pacientes com LES-J e grupo CS são apresentados na Tabela 10.

No período pré- intervenção, a análise estatística mostrou que os pacientes com LES-J apresentaram menor tempo de exercício e velocidade de pico quando comparados com os CS ($p < 0,05$, comparações inter- grupos). No período pós- intervenção, foi observado que o grupo LES-J C não apresentou alteração em nenhum dos parâmetros analisados ($p > 0,05$, intra- grupo). Por outro lado, após o período de treinamento físico aeróbio o grupo LES-J TF apresentou valores significativamente maiores para o tempo de exercício ($p = 0,01$; TE = 1,07) e velocidade de pico ($p = 0,01$; TE = 1,08).

Tabela 10. Carga de trabalho dos grupos LES-J TF, LES-J C e CS antes e após o período de intervenção.

	LES-J TF (n=10)	LES-J C (n=9)	CS (n=10)
Tempo de exercício (min)			
Pré	10,1 (2,2) ^a	9,7 (1,6) ^a	13,7 (2,7) ^b
Pós	12,8 (2,4) ^b	10,1 (1,8) ^a	---
Velocidade pico (Km/h)			
Pré	4,4 (0,6) ^a	4,2 (0,5) ^a	5,4 (0,9) ^b
Pós	5,2 (0,8) ^b	4,3 (0,5) ^a	---

Dados expressos como média (desvio-padrão) (Modelo misto para medidas repetidas). As letras superescritas iguais representam médias com valores estatisticamente semelhantes e as letras superescritas diferentes representam médias com valores estatisticamente diferentes ($p < 0,05$ comparação inter ou intra-grupos). Abreviações: LES-J TF= crianças com lúpus eritematoso sistêmico juvenil submetidas ao treinamento físico aeróbio; LES-J C= crianças com lúpus eritematoso sistêmico juvenil fisicamente inativas; CS= crianças controle saudáveis; min= minutos; Km/h= quilômetros por hora; Pico = pico do exercício.

A Figura 5 apresenta os dados da capacidade cardiorrespiratória dos grupos LES-J TF e LES-J C antes e após 12 semanas de treinamento físico aeróbio. As linhas pontilhadas representam os dados médios do grupo CS no período pré. No período pré- intervenção, foram observados valores significativamente menores para o VO_2 pico nos grupos LES-J TF e LES-J C quando comparado ao grupo CS ($p < 0,05$, comparação inter- grupos). Além disso, após o período de treinamento físico aeróbio somente o grupo LESJ-TF apresentou valores significativamente maiores para o VO_2 pico ($p = 0,04$; TE = 0,86).

Adicionalmente, cabe salientar que a capacidade cardiorrespiratória foi equivalente entre os grupos LES-J TF e o grupo CS ($p > 0,05$).

FIGURA 5. Consumo de oxigênio de pico (VO_2 pico) antes (Pré) e após (Pós) o programa de treinamento físico aeróbio. As letras iguais representam médias com valores estatisticamente semelhantes e as letras diferentes representam médias com valores estatisticamente diferentes ($p < 0,05$ comparação inter ou intra-grupos). Abreviações: LES-J TF: crianças com lúpus eritematoso sistêmico que realizaram treinamento físico aeróbio; LES-J C: crianças com lúpus eritematoso sistêmico que não realizaram treinamento físico aeróbio.

5.6 Modulação autonômica cardíaca

Os parâmetros relacionados ao comportamento da frequência cardíaca durante o teste de esforço cardiorrespiratório nos pacientes com LES-J e nas crianças CS são mostrados na Tabela 11.

Antes da intervenção foi observado que os pacientes com LES-J apresentaram valores significativamente maiores para a frequência cardíaca de repouso em comparação ao grupo CS. Adicionalmente, a análise do delta relativo da frequência cardíaca ($\Delta\%$) do repouso ao LAV, repouso ao PCR, e repouso ao pico do exercício também foram significativamente menores nos pacientes com LES-J quando comparado com as crianças CS ($p < 0,05$, comparação inter- grupos). No período pós- intervenção, a análise estatística mostrou que o grupo LES-J C não apresentou alteração em nenhum dos parâmetros analisados ($p > 0,05$, intra- grupo). Entretanto, após o período de treinamento físico aeróbio o grupo LES-J TF apresentou valores significativamente menores para a frequência cardíaca de repouso ($p = 0.0002$; $TE = -1.45$). Além disso, foi observado no grupo LES-J TF um aumento do delta relativo da frequência cardíaca ($\Delta\%$) do repouso ao LAV ($p = 0,0001$; $TE = 1,58$), repouso ao PCR ($p = 0,0001$; $TE = 1,49$), e repouso ao pico do exercício ($p = 0,0003$; $TE = 1,53$).

Tabela 11. Frequência cardíaca no teste de esforço cardiorrespiratório dos grupos LES-J TF, LES-J C e CS antes e após o período de intervenção.

	LES-J TF (n=10)	LES-J C (n=9)	CS (n=10)
FC repouso (bpm)			
Pré	102.6 (10.3) ^a	106.1 (12.1) ^a	90.5 (15.7) ^b
Pós	86.2 (13.8) ^b	110.6 (8.4) ^a	---
FC pico (bpm)			
Pré	178.2 (18.3) ^a	177.6 (17.4) ^a	195.8 (8.9) ^a
Pós	183.6 (10.5) ^a	178.1 (18.6) ^a	---
Frequência cardíaca ($\Delta\%$)			
Repouso- LAV			
Pré	29,8 (16,6) ^a	25,3 (12,0) ^a	60,0 (24,8) ^b
Pós	56,3 (18,7) ^b	17,0 (9,5) ^a	---
Repouso- PCR			
Pré	53,9 (13,7) ^a	54,9 (24,9) ^a	97,3 (35,9) ^b
Pós	97,4 (28,6) ^b	42,8 (17,4) ^a	---
Repouso- Pico			
Pré	75,3 (24,8) ^a	68,9 (22,9) ^a	122,6 (42,1) ^b
Pós	117,7 (34,3) ^b	61,5 (16,6) ^a	---

Dados expressos como média (desvio-padrão) (Modelo misto para medidas repetidas). As letras superescritas iguais representam médias com valores estatisticamente semelhantes e as letras superescritas diferentes representam médias com valores estatisticamente diferentes ($p < 0,05$ comparação inter ou intra-grupos). Abreviações: LES-J TF= crianças com lúpus eritematoso sistêmico juvenil submetidas ao treinamento físico aeróbio; LES-J C= crianças com lúpus eritematoso sistêmico juvenil fisicamente inativas; CS= crianças controle saudáveis; Pico = pico do exercício; VO_2 pico= consumo de oxigênio de pico; FC= frequência cardíaca; bpm= batimentos por minuto; LAV= limiar anaeróbio ventilatório; PCR= ponto de compensação respiratória; Pico = pico do exercício.

A Figura 6 apresenta os dados da reserva cronotrópica dos grupos LES-J TF e LES-J C, pré e pós- intervenção. As linhas pontilhadas representam os dados médios do grupo CS no período basal. No período pré- intervenção foi observado que os pacientes com LES-J apresentaram menor reserva cronotrópica quando comparado com o grupo CS ($p < 0,05$, comparação inter-grupos). Após o período de treinamento físico aeróbio somente as crianças do

grupo LES-J TF demonstraram um aumento estatisticamente significativo para a reserva cronotrópica ($p = 0,06$; $TE = 0,83$). Além disso, a reserva cronotrópica foi similar entre os grupos LES-J TF e CS ($p > 0,05$).

FIGURA 6. Reserva cronotrópica antes (Pré) e após (Pós) o programa de treinamento físico aeróbio. As letras iguais representam médias com valores estatisticamente semelhantes e as letras diferentes representam médias com valores estatisticamente diferentes ($p < 0,05$ comparação inter ou intra-grupos). Abreviações: LES-J TF: crianças com lúpus eritematoso sistêmico que realizaram treinamento físico aeróbio; LES-J C: crianças com lúpus eritematoso sistêmico que não realizaram treinamento físico aeróbio.

A Figura 7 mostra os dados referentes à frequência cardíaca na fase de recuperação dos grupos LES-J TF e LES-J C, pré e pós- intervenção.

As linhas pontilhadas representam os dados médios do grupo CS no período pré. No período pré- intervenção, foram observados valores significativamente menores para o $\Delta FCR1$ e $\Delta FCR2$ nos pacientes com LES-J em comparação aos CS ($p < 0,05$, comparação inter- grupos). No período pós- intervenção, a análise estatística mostrou que o grupo LESJ-C não apresentou alteração em nenhum dos parâmetros analisados ($p > 0,05$, intra- grupo). Entretanto, após o período de treinamento físico aeróbio o grupo LES-J TF apresentou valores significativamente maiores para o $\Delta FCR1$ ($p = 0,003$; $TE =$

1,29) e $\Delta FCR2$ ($p = 0,0008$; $TE = 1,36$). Além disso, a frequência cardíaca tanto no primeiro como no segundo minutos de recuperação foram semelhantes do ponto de vista estatístico entre os grupos LES-J TF e CS ($p > 0,05$).

FIGURA 7. Frequência cardíaca de recuperação antes (Pré) e após (Pós) o programa de treinamento físico aeróbio. Painel A: frequência cardíaca no primeiro minuto de recuperação; Painel B: frequência cardíaca no segundo minuto de recuperação. As letras iguais representam médias com valores estatisticamente semelhantes e as letras diferentes representam médias com valores estatisticamente diferentes ($p < 0,05$ comparação inter ou intra-grupos). Abreviações: LES-J TF: crianças com lúpus eritematoso sistêmico que realizaram treinamento físico aeróbio; LES-J C: crianças com lúpus eritematoso sistêmico que não realizaram treinamento físico aeróbio; $\Delta FCR1$ = frequência cardíaca no primeiro minuto de recuperação; $\Delta FCR2$ = frequência cardíaca no segundo minuto de recuperação.

6. DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo prospectivo randomizado a ter como principal objetivo investigar a segurança e eficácia de um programa de treinamento físico aeróbio supervisionado em crianças e adolescentes com LES-J. Adicionalmente, foi objetivo do estudo avaliar o efeito do treinamento físico aeróbio no aumento da capacidade cardiorrespiratória e melhora da modulação autonômica cardíaca em pacientes com LES-J.

O LES-J está frequentemente associado com uma disfunção física e baixos níveis de atividade física diária^{12,13}. Além disso, o uso de drogas imunossupressoras e, sobretudo, dos corticosteróides traz efeitos adversos sobre o sistema cardiovascular, a modulação autonômica cardíaca e também o sistema musculoesquelético desses pacientes, e como consequência, é observada uma redução da capacidade cardiorrespiratória e fadiga crônica nestes pacientes⁹⁻¹³. Confirmando este conceito, na presente investigação foi observada uma diminuição da capacidade cardiorrespiratória (menor VO_2 pico) e baixa tolerância frente à realização do esforço físico (menor tempo de exercício) nos pacientes com LES-J quando comparados com suas contrapartes saudáveis. Os nossos achados corroboram com estudos anteriores^{45,46} que observaram uma diminuição da capacidade cardiorrespiratória em adultos com LES. Por exemplo, Keyser et al.⁴⁵ encontraram valores significativamente menores de VO_2 pico em mulheres com LES em comparação a controles saudáveis. Adicionalmente, Forte et al.⁴⁶ avaliaram 30 pacientes com LES através de um teste de esforço

cardiorrespiratório em cicloergômetro. De maneira similar, os autores encontraram uma diminuição da capacidade cardiorrespiratória nos pacientes.

Diante desses achados, é possível especular que parte da explicação para a redução da capacidade cardiorrespiratória observada nas crianças e adolescentes com LES-J advém de anormalidades periféricas relacionadas com um comprometimento tanto no transporte convectivo como difusivo de oxigênio para as fibras musculares esqueléticas, levando à uma diminuição da dif a-v O₂. Nesse contexto, pacientes com LES apresentam envolvimento vascular caracterizado por uma disfunção endotelial¹³¹. Parece razoável hipotetizar que uma redução na resposta vasodilatadora muscular durante o exercício físico possa diminuir o transporte convectivo de oxigênio e, conseqüentemente comprometer a capacidade cardiorrespiratória desses pacientes. Corroborando o exposto, em um interessante estudo, Ribeiro et al.¹³² demonstraram que anormalidades na condutância vascular possam estar relacionadas a uma diminuição da capacidade cardiorrespiratória em crianças obesas. Adicionalmente, estudos anteriores^{45,46} sugerem que lesões microcirculatórias em nível muscular possam estar associadas com um comprometimento da aptidão cardiorrespiratória em pacientes com LES.

Outro importante achado do presente estudo se refere ao comportamento anormal da frequência cardíaca durante e após o teste de esforço cardiorrespiratório nos pacientes com LES-J. De fato, os pacientes demonstraram tanto uma baixa reserva cronotrópica como uma resposta atenuada da frequência cardíaca nas diferentes fases metabólicas do exercício físico progressivo. Dentro de um contexto fisiológico, uma incapacidade no

aumento da frequência cardíaca durante o exercício físico progressivo pode estar relacionada com uma dessensibilização dos receptores β_1 adrenérgicos cardíacos⁷⁹. Além disso, cabe salientar que o uso contínuo de corticosteróides pode reduzir a estimulação adrenérgica central através de uma inibição do influxo simpático eferente¹³³.

Adicionalmente, nossos dados mostraram, nos pacientes com LES-J, uma elevação atenuada da frequência cardíaca entre o repouso ao LAV em comparação aos controles saudáveis, sugerindo uma disfunção parassimpática cardíaca. O aumento do cronotropismo na transição repouso - exercício é dependente principalmente de uma retirada vagal. Nesse sentido, Gallo et al.¹³⁴ observaram um aumento atenuado da frequência cardíaca nos estágios iniciais do exercício físico em pacientes com doença de chagas. Os autores atribuíram este achado a anormalidades na retirada eferente parassimpática para o nodo sinusal do coração. Nossos resultados mostraram ainda, uma queda atenuada da frequência cardíaca pelos pacientes com LES-J no primeiro e segundo minutos da fase recuperação. De fato, estes parâmetros são considerados como importantes marcadores não invasivos de disfunção autonômica cardíaca^{38,83,135}. Nesse contexto, uma queda atenuada da frequência cardíaca no primeiro minuto do período de recuperação está associada com uma diminuição da reentrada parassimpática. Além disso, a diminuição atenuada da frequência cardíaca no segundo minuto do período de recuperação está relacionada diretamente com o aumento da atividade nervosa simpática para o coração^{68,81}. Similarmente, estudos prévios^{38,83} observaram que adultos com LES também apresentam o mesmo padrão anormal no comportamento da

frequência cardíaca, caracterizado por uma disfunção autonômica cardíaca. Dogdu et al.⁸³, por exemplo, encontraram uma queda atenuada da frequência cardíaca no primeiro, segundo e quinto minutos do período de recuperação em pacientes com LES. Além disso, em recente estudo³⁸, nosso grupo demonstrou uma diminuição atenuada da frequência cardíaca no primeiro e segundo minutos da fase de recuperação em mulheres adultas com LES.

Estratégias capazes de melhorar a capacidade cardiorrespiratória, a modulação autonômica cardíaca e diminuir os níveis de fadiga são de extrema importância no que se refere ao tratamento de crianças e adolescentes com LES-J. Nesse âmbito, o treinamento físico com predominância aeróbia promove importantes benefícios e adaptações tanto no sistema cardiorrespiratório como no controle autonômico cardíaco^{75,89,91}. Adicionalmente, três estudos-piloto demonstraram que o treinamento físico supervisionado pode diminuir os níveis de fadiga em pacientes com LES^{9,15,136}. Tench et al.¹² observaram uma melhora na fadiga após um programa domiciliar de exercícios com três meses de duração. Da mesma forma, Carvalho et al.¹⁶ relatou efeitos benéficos na tolerância ao exercício, na capacidade cardiorrespiratória (aumento do VO_2 pico), e na qualidade de vida após 3 meses de um programa de treinamento físico aeróbio em pacientes com LES com idade entre 18-55 anos. Contudo, embora estas investigações demonstrem um importante papel terapêutico do exercício físico em adultos com LES, algumas limitações, como por exemplo, a falta de um estudo com controle randomizado e o tamanho da amostra se opõem a conclusões definitivas.

Até o presente momento, estudos com o objetivo de investigar os efeitos do exercício físico aeróbio sobre a capacidade cardiorrespiratória em pacientes com doença reumatológica pediátrica ainda são escassos. No entanto, recentemente nosso grupo observou que três meses de exercícios de força combinado com o exercício aeróbio foi eficaz no aumento da capacidade cardiorrespiratória (aumento do VO_2 pico e tempo de exercício), assim como da força muscular e da função física em crianças com dermatomiosite juvenil²⁴. Além disso, nosso grupo também demonstrou que um programa de três meses de treinamento físico aeróbio de intensidade moderada foi capaz de aumentar o VO_2 pico ($\Delta = 36\%$) e o tempo de exercício ($\Delta = 67,8\%$) em um adolescente de 15 anos de idade com síndrome antifosfolípide e LES-J²⁶. É importante ressaltar que na mesma investigação os autores observaram uma melhora da eficiência cardiovascular avaliada por uma diminuição da frequência cardíaca para uma mesma carga absoluta de trabalho. Cabe salientar, que os nossos achados estão em consonância com estudos anteriores sobre os efeitos benéficos do exercício físico em adultos com LES e também em pacientes com outras doenças reumatológicas pediátricas. Mais especificamente, nossos resultados mostraram que três meses de treinamento físico aeróbio supervisionado foi eficaz no aumento do VO_2 pico e do tempo de exercício no teste de esforço cardiorrespiratório em crianças e adolescentes com LES-J. Ainda mais, após o programa de treinamento físico foi observado que a capacidade cardiorrespiratória foi similar entre os pacientes com LES-J e suas contrapartes saudáveis. Os mecanismos que norteiam o aumento da capacidade cardiorrespiratória após o programa de treinamento físico aeróbio

em crianças e adolescentes com LES-J não foi o objetivo a ser investigado no presente estudo. Entretanto, nós podemos especular que após o período de intervenção, as adaptações em nível periférico caracterizada pelo aumento da dif a-v O_2 podem estar relacionadas aos resultados encontrados. Nesse sentido, possíveis aumentos do maquinário metabólico oxidativo (densidade mitocondrial) e da microcirculação (densidade capilar) poderiam permitir melhor eficiência na extração de oxigênio em nível muscular⁴⁴. De fato, estudos prévios¹⁰⁰ demonstraram uma relação direta entre o aumento na capacidade de utilização de oxigênio em nível muscular e melhora da capacidade cardiorrespiratória após um período de treinamento físico aeróbio em pacientes com doença arterial periférica. Adicionalmente, o aumento da resposta vasodilatadora muscular pode estar associado com o aumento do VO_2 pico após um período de treinamento físico^{43,132}. Diante disso, Ribeiro et al.¹³² demonstraram um aumento significativo tanto da resposta vasodilatadora muscular como da aptidão cardiorrespiratória em crianças obesas após 4 meses de dieta associada ao treinamento físico aeróbio. Os autores atribuem o aumento na condutância vascular a mecanismos endotélio-dependentes como a maior biodisponibilidade de óxido nítrico e também pela redução da atividade nervosa simpática periférica. Alternativamente, fatores relacionados com a melhora da eficiência cardiovascular como, por exemplo, o aumento do volume sistólico, do débito cardíaco e uma redistribuição mais eficaz do débito cardíaco para os músculos ativos durante o exercício físico podem estar associados com o aumento da capacidade cardiorrespiratória⁴⁴.

Cabe salientar também, que após o período de intervenção foi observada uma diminuição na frequência cardíaca de repouso, o que evidenciou a eficácia do treinamento físico aeróbio aplicado na promoção de adaptações importantes no sistema cardiovascular das crianças e adolescentes com LES-J. Nesse aspecto, estudos anteriores⁹⁰ demonstraram uma diminuição da frequência cardíaca de repouso em crianças obesas após 4 meses de dieta associada ao treinamento físico aeróbio. Alguns fatores podem explicar esta bradicardia de repouso induzida pelo treinamento físico aeróbio, dentre estes, a diminuição da frequência cardíaca intrínseca do nodo sinusal e também o aumento do tônus vagal cardíaco podem ser destacados^{137,138}.

Os efeitos do treinamento físico aeróbio sobre a modulação autonômica cardíaca também foi foco desse trabalho. Nesse contexto, nossos resultados demonstraram que o programa de treinamento físico foi eficiente em aumentar tanto a reserva cronotrópica como o delta da frequência cardíaca de recuperação nas crianças e adolescentes com LES-J. Além disso, nossos dados mostraram uma elevação mais acentuada da frequência cardíaca entre o repouso ao LAV nos pacientes com LES-J após o período de intervenção, sugerindo melhor retirada do tônus vagal cardíaco na transição do repouso para o exercício físico de intensidade moderada. Em outras palavras, no início do exercício físico a frequência cardíaca aumenta por inibição da atividade vagal, que também indiretamente aumenta a contratilidade dos átrios e eleva a velocidade de condução do nódo atrio-ventricular para despolarização dos ventrículos^{139,140}. Por outro lado, os indivíduos que não apresentam um

aumento adequado da frequência cardíaca na fase inicial do exercício podem estar sinalizando uma disfunção da modulação vagal cardíaca¹⁴¹.

De fato, os resultados do nosso estudo corroboram com os efeitos positivos do exercício físico aeróbio sobre o controle autonômico cardíaco na doença cardiovascular¹⁴², e no LES¹⁰. Nesse sentido, Dimopoulos et al.¹⁴³ demonstraram um aumento da resposta cronotrópica após um programa de reabilitação cardiovascular em pacientes com doença cardíaca. Em outro estudo, Radaelli et al.¹⁴⁴ encontraram, após 5 semanas de treinamento físico aeróbio, um aumento do tônus vagal cardíaco em pacientes com insuficiência cardíaca. Adicionalmente, nosso grupo observou um aumento da reserva cronotrópica em mulheres com LES, sugerindo uma melhora no controle simpato-vagal para o coração, após 3 meses de treinamento físico¹⁰. Com relação à população pediátrica, recentemente, Prado et al.⁹⁰ demonstraram um aumento da variabilidade da frequência cardíaca através da técnica da análise espectral após 3 meses de dieta associada ao treinamento físico aeróbio em crianças obesas. Além disso, no mesmo estudo, os autores observaram uma relação positiva entre o aumento do delta da frequência cardíaca no primeiro minuto de recuperação e o tônus parassimpático cardíaco (avaliado pelo espectro de alta frequência) após o período de intervenção. Cabe ressaltar que os mecanismos pelos quais o treinamento físico aeróbio melhora a modulação autonômica cardíaca não são totalmente conhecidos. Entretanto, evidências científicas demonstraram que tanto a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona como a biodisponibilidade de óxido nítrico podem estar envolvidos^{145,146}. De fato, estudos anteriores observaram que o treinamento

físico aeróbio diminui a expressão do RNA mensageiro da angiotensina II, podendo ser um possível mecanismo relacionado com a melhora do tônus vagal cardíaco¹⁴⁶. Além disso, o aumento na produção de óxido nítrico após um programa de treinamento físico está associado com uma diminuição da atividade nervosa simpática¹⁴⁵. Em conjunto, esses achados reforçam o papel homeostático do treinamento físico aeróbio na disfunção autonômica cardíaca observada nos pacientes com LES-J.

A população pediátrica apresenta uma alta taxa de renovação do tecido ósseo e uma mudança mais acentuada da massa óssea em resposta ao treinamento quando comparado à fase adulta. Em recente investigação, nosso grupo demonstrou que um programa de treinamento físico de curta duração (ou seja, 12 semanas), associando o exercício aeróbio com o treinamento de força, foi suficiente para aumentar a densidade mineral óssea em pacientes com dermatomiosite juvenil²⁴. Por outro lado, não foi observada alterações na densidade mineral óssea. Este achado é esperado nos pacientes com LES-J, haja vista que eles realizaram apenas um treinamento físico aeróbio de intensidade moderada. É improvável, portanto, que este seja um estímulo suficiente para promover incrementos da massa óssea nestes pacientes. Desta forma, investigações envolvendo a associação do treinamento físico aeróbio de alta intensidade com o exercício de força deverão ser realizadas para avaliar o papel do exercício físico sobre a massa óssea em pacientes com LES-J.

É importante salientar que o programa de treinamento físico aeróbio não provocou agravamento da doença, como evidenciado pela ausência de alterações no índice de atividade da doença assim como dos marcadores laboratoriais da inflamação. Além disso, a terapia medicamentosa não foi alterada durante todo o estudo e não foram relatados outros eventos adversos. Em suma, um programa de treinamento físico aeróbio de intensidade moderada sob supervisão pode ser seguro para pacientes com LES-J, apoiando estudos anteriores em pacientes adultos com LES. Além disso, o treinamento físico aeróbio foi eficaz na melhora da capacidade cardiorrespiratória e da modulação autonômica cardíaca em crianças e adolescentes com LES-J.

Apesar dos achados interessantes, nosso estudo apresenta algumas limitações como a heterogeneidade da amostra, já que os pacientes apresentaram uma variação na pontuação do índice de atividade da doença. A seleção de pacientes com diferentes pontuações para o índice da doença foi intencional e teve como objetivo, aumentar a validade externa do nosso estudo. No entanto, reconhecemos que o número de pacientes deste estudo não nos permite comparar as respostas diferenciais dos sujeitos ativos e não-ativos para o treinamento físico aeróbio. Portanto, um maior número de estudos com mais participantes, comparando as respostas do exercício físico aeróbio na atividade da doença tornam-se necessários.

Ademais, as crianças saudáveis não participaram do programa de treinamento físico aeróbio, o que não permite qualquer comparação entre pacientes e controles saudáveis no que concerne às respostas adaptativas ao

treinamento físico (por exemplo, magnitude das mudanças). Por fim, nosso estudo se consistiu em uma intervenção intra-hospitalar supervisionada de curta duração. Portanto, futuros estudos deverão investigar a eficácia, segurança e viabilidade de outros regimes de treinamento físico (por exemplo, atividade física recreativa, aulas de educação física e programas domiciliares). Além disso, é imperativo investigar os efeitos de um programa de treinamento físico de longa duração (ou atividade física espontânea) em resultados mais robustos (por exemplo, a incidência de institucionalização, qualidade de vida relacionada à saúde, eventos cardiovasculares e metabolismo lipídico e ósseo).

7. CONCLUSÃO

Em conclusão, este estudo demonstrou pela primeira vez que um programa de treinamento físico aeróbio de intensidade moderada sob supervisão pode ser seguro e eficaz na melhora da capacidade cardiorrespiratória e do controle autonômico cardíaco em pacientes com LES-J. Estes resultados reforçam o importante papel do exercício físico aeróbio no controle do LES-J, reforçando as evidências anteriores sobre os efeitos benéficos do exercício físico em outras doenças reumáticas pediátricas.

8. REFERÊNCIAS

- 1) Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. In: Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. New York: McGraw Hill Companies; 2001. v.2, p. 1922-1928.
- 2) Klein-Gitelman M, Reiff A, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002;28(3):561-77.
- 3) González B, Hernández P, Olguín H, Miranda M, Lira L, Tosso M, et al. Changes in the survival of patients with systemic lupus erythematosus in childhood: 30 years experience in Chile. *Lupus*. 2005;14:918-23.
- 4) Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59:345-64.
- 5) Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33:471-98.
- 6) Chung CP, Avalos I, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P, et al. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:208-14.
- 7) El Magadmi M, Ahmad Y, Turkie W, Yates AP, Sheikh N, Bernstein RM, et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006; 33:50-56.
- 8) Aydemir M, Yazisiz V, Basarici I, Avci AB, Erbasan F, Belgi A, et al. Cardiac autonomic profile in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19:255-61.
- 9) Robb-Nicholson LC, Daltroy L, Eaton H, Gall V, Wright E, Hartley LH, et al. Effects of aerobic conditioning in lupus fatigue: a pilot study. *Br J Rheumatol*. 1989;28:500-5.
- 10) Miossi R, Benatti FB, Lucia de Sá Pinto A, Lima FR, Borba EF, Prado DM, et al. Using exercise training to counterbalance chronotropic incompetence

- and delayed heart rate recovery in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1159-66.
- 11) Daltroy LH, Robb-Nicholson C, Iversen MD, Wright EA, Liang MH. Effectiveness of minimally supervised home aerobic training in patients with systemic rheumatic disease. *Br J Rheumatol*. 1995;34:1064-69.
 - 12) Tench C, Bentley D, Vleck V, McCurdie I, White P, D'Cruz D. Aerobic fitness, fatigue, and physical disability in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002; 29:474-481.
 - 13) Houghton KM, Tucker LB, Potts JE, McKenzie DC. Fitness, fatigue, disease activity, and quality of life in pediatric lupus. *Arthritis Rheum*. 2008; 59:537-45.
 - 14) Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009; 301:2024-2035.
 - 15) Ramsey-Goldman R, Schilling EM, Dunlop D, Langman C, Greenland P, Thomas RJ, et al. A pilot study on the effects of exercise in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2000; 13:262-269.
 - 16) Carvalho MR, Sato EI, Tebexreni AS, Heidecher RT, Schenkman S, Neto TL. Effects of supervised cardiovascular training program on exercise tolerance, aerobic capacity, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005; 53:838-844.
 - 17) Boisseau N, Delamarche P. Metabolic and hormonal responses to exercise in children and Adolescents. *Sports Med*. 2000; 30(6):405-22.
 - 18) Prado DM, Dias RG, Trombetta IC. Cardiovascular, ventilatory, and metabolic parameters during exercise: differences between children and adults. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87(4): e149- e155.
 - 19) Bar-Or O, Rowland TW. Pediatric Exercise Medicine: From Physiologic Principles to Health Care Application. Champaign: Human Kinetics; 2004.

- 20) Carreno L, Lopez-Longo FJ, Monteagudo I, Rodriguez-Mahou M, Bascones M, Gonzalez CM, et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1999; 8:287-292.
- 21) Hoffman IE, Lauwerys BR, De Keyser F, Huizinga TW, Isenberg D, Cebecauer L, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:412-415.
- 22) Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrel PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr*. 2008; 152(4):550-556.
- 23) Omori C, Prado DM, Gualano B, Sallum AM, Sa-Pinto AL, Roschel H, et al. Responsiveness to exercise training in juvenile dermatomyositis: a twin case study. *BMC Musculo skelet Disord*. 2010; 11:270.
- 24) Omori CH, Silva CA, Sallum AM, Rodrigues Pereira RM, Lucia de Sá Pinto A, Roschel H, et al. Exercise training in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64:1186-1194.
- 25) Stephens S, Feldman BM, Bradley N, Schneiderman J, Wright V, Singh-Grewal D, et al. Feasibility and effectiveness of an aerobic exercise program in children with fibromyalgia: results of a randomized controlled pilot trial. *Arthritis Rheum*. 2008; 59:1399-1406.
- 26) Prado DM, Gualano B, Pinto AL, Sallum AM, Perondi MB, Roschel H, et al. Exercise in a child with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Med Sci Sports Exerc*. 2011; 43:2221-2223.
- 27) Gualano B, Sá Pinto AL, Perondi B, Prado DM, Omori C, Almeida RT, et al. Evidence for prescribing exercise as treatment in pediatric rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2010; 9:569-573.
- 28) Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J clin pathol*. 2003; 56:481- 90.

- 29) Sacilotto NC, Yamashiro CY, Nishimoto TMI. Lúpus eritematoso sistêmico juvenil em adolescente com síndrome da imunodeficiência adquirida. *Rev Bras Reumatol*. 2010; 50 (4):467- 71.
- 30) Petty RE, Laxer RM. Systemic lupus erythematosus. Textbook of pediatric rheumatology. 5th edition. Philadelphia, 2005. p. 342-39.
- 31) Sullivan KE. Genetics of systemic lupus erythematosus. Clinical implications. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000; 26 (2):229- 56.
- 32) Gaffney PM, Moser KL, Graham RR, Behrens T. Recent advances in the genetics of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002; 28 (1):111- 26.
- 33) Huck S, Deveaud E, Namane A, Zouali M. Abnormal DNA methylation and deoxycytosine-deoxyguanine content in nucleosomes from lymphocytes undergoing apoptosis. *FASEB J*. 1999;13 (1):1415- 22.
- 34) Thorley-Lawson DA. Epstein-Barr virus: exploiting the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2001; 1 (1):75- 82.
- 35) D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2007; 369 (9561):587- 96.
- 36) Dhala A. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus: current status and future direction. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012:854941.
- 37) Kaya A, Kara M, Tifik T, Ozel S, Ersoz M, Goker B, et al. Ultrasonographic evaluation of the muscle architecture in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2013; 32 (8):1155-60.
- 38) Prado DML, Gualano B, Miossi R, Sá-Pinto A, Lima F, Roschel H, et al. Abnormal chronotropic reserve and heart rate recovery in patients with SLE: a case control study. *Lupus*. 2011; 20(7):717–20.
- 39) Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007; 29:185- 209.

- 40)Neder JA. Teste de exercício cardiopulmonar. *J Pneumol.* 2002; 28:S166-S206.
- 41)Laukkanen JA, Laaksonen D, Lakka TA, Savonen K, Rauramaa R, Makikallio T, et al. Determinants of cardiorespiratory fitness in men aged 42 to 60 years with and without cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2009; 103: 1598-1604.
- 42)Tesch PA. Exercise performance and beta-blockade. *Sports Med.*1985; 2: 389-412.
- 43)Esposito F, Reese V, Shabetai R, Wagner PD, Richardson RS. Isolated quadriceps training increases maximal exercise capacity in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2011; 58: 1353-11362.
- 44)Bassett DR, Howley ET. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2000; 32(1): 70-84.
- 45)Keyser RE, Rus V, Cade WT, Kalappa N, Flores RH, Handwerger BS. Evidence for aerobic insufficiency in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism.* 2003; 49(1): 16-22.
- 46)Forte S, Carlone S, Vaccaro F, Onorati P, Manfredi F, Serra P, et al. Pulmonary gas exchange and exercise capacity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1999; 26:2591–4.
- 47)Norton WL, Hurd ER, Lewis DC, Ziff M. Evidence of microvascular injury in scleroderma and systemic lupus erythematosus: quantitative study of the microvascular bed. *J Lab Clin Med.* 1968; 71:919–33.
- 48)Finol HJ, Montagnani S, Marquez A, Montes de Oca I, Muller B. Ultrastructural pathology of skeletal muscle in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1990; 17:210–9.
- 49)Lim KL, Abdul-Wahab R, Lowe J, Powell RJ. Muscle biopsy abnormalities in systemic lupus erythematosus: correlation with clinical and laboratory parameters. *Ann Rheum Dis.* 1994; 178–182.

- 50)Malik M. Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*. 1996; 17:354–381.
- 51)Fisher JP, Seifert T, Hartwich D, Young CN, Secher NH, Fadel PJ. Autonomic control of heart rate by metabolically sensitive skeletal muscle afferents in humans. *J Physiol*. 2010; 1117–1127.
- 52)Degtyarenko AM, Kaufman MP. Barosensory cells in the nucleus tractus solitarius receive convergent input from group III muscle afferents and central command. *Neuroscience*. 2006; 140, 1041–1050.
- 53)Bengel FM, Schwaiger M. Assessment of cardiac sympathetic neuronal function using PET imaging. *J Nucl Cardiol*. 2004; 5, 603–616.
- 54)Mcardle DW, Katch IF, Katch LV. Regulação e integração cardiovasculares. Fisiologia do exercício energia, nutrição e desempenho humano. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p.271-82.
- 55)Krauhns JM. Structure of rat aortic baroreceptors and their relationship to connective tissues. *J Neurocytol*. 1979; 8:401-14.
- 56)Lanfranchi PA, Somers VK. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002; 283:R815–26.
- 57)Haibara AS, Santos RAS. Descobrimento e importância dos barorreceptores. *Rev Bras Hipertens*. 2000; 7:113–115.
- 58)Chapleau MW, Cunningham JT, Sullivan MJ, Wachtel RE, Abboud FM. Structural versus functional modulation the arterial baroreflex. *Hypertension*. 1995; 26:341–347.
- 59)Negrão CE, Rondon MUP. Exercício físico, hipertensão e controle barorreflexo da pressão arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2001; 8:89–95.
- 60)Lima JRP, Oliveira TP, Ferreira-Júnior AJ. Recuperação autonômica cardíaca pós-exercício: Revisão dos mecanismos autonômicos envolvidos e relevância clínica e desportiva. *Motricidade*. 2012; 8:419–430.

- 61)Alonso DO, Forjaz CLM, Rezende LO, Braga AMFW, Barreto ACP, Negrão CE, et al . Comportamento da frequência cardíaca e de sua variabilidade durante as diferentes fases do exercício progressivo máximo. *Arq Bras Cardiol.* 1998; 71(6): 787–792.
- 62)Gallo Jr L, Marin-Neto JA, Martins LEB, Lima-Filho EC, Golfetti R, Chacon MPT, et al . Control of heart rate during exercise in health and disease. *Braz J of Medical Biological Research.* 1995; 28: 1179–1184.
- 63)Augustyniak RA, Ansorge EJ, O’Leary DS. Muscle metaboreflex control of cardiac output and peripheral vasoconstriction exhibit different latencies. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000; 278: H530–H537.
- 64)Fadel PJ, Raven PB. Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exercise. *Exp Physiol.* 2011; 97(1): 39–50.
- 65)Fukuma N, Kato K, Munakata K, Hayashi H, Kato Y, Aisu N, et al. Baroreflex mechanisms and response to exercise in patients with heart disease. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2012; 32: 305–9.
- 66)Gallagher KM, Fadel PJ, Stromstad M, Ide K, Smith S, Querry R, et al.Effects of exercise pressor reflex activation on carotid baroreflex function during exercise in humans. *J Physiol.* 2001; 533: 871–880.
- 67)Gallagher KM, Fadel PJ, Smith SA, Stromstad M, Ide K, Secher NH, et al. The interaction of central command and the exercise pressor reflex in mediating baroreflex resetting during exercise in humans. *Exp Physiol.* 2005; 91(1): 79–87.
- 68)Javorka M, Zila I, Balhárek T, Javorka K. Heart rate recovery after exercise: relations to heart rate variability and complexity. *Braz J of Medical Biological Research.* 2002; 35: 991–1000.
- 69)Imai K, Sato K, Martins LEB, Hori M, Kusuoka H, Ozaki H, et al . Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *JACC.* 1994; 24(6): 1529–35.

- 70)Carter R, Watenpaugh DE, Wasmund WL, Wasmund SL, Smith ML. Muscle pump and central command during recovery from exercise in humans. *J Appl Physiol.*1999; 87, 1463-1469.
- 71)Perini R, Orizio C, Comande A, Castellano M, Beschi M, Veicsteinas A. Plasma norepinephrine and heart rate dynamics during recovery from submaximal exercise in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1989; 58(8): 879–83.
- 72)Coote JH. Recovery of heart rate following intense dynamic exercise. *Experimental Physiology.* 2010; 95:431-440.
- 73)Niemela TH, Kiviniemi AM, Hautala A J ,Salmi JA, Linnamo V, Tulppo M. Recovery pattern of baroreflex sensitivity after exercise. *Med Sci Sports Exer.* 2008;40: 864-870.
- 74)Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J.* 2012; 33(9): 1058–66.
- 75)Voulgari C, Pagoni S, Vinik A, Poirier P. Exercise improves cardiac autonomic function in obesity and diabetes. *Metabolism.* 2013; 62(5): 609–621.
- 76)Kunz VC, Souza RB, Takahashi AC, Catai AM, Silva E. The relationship between cardiac autonomic function and clinical and angiographic characteristics in patients with coronary artery disease. *Rev Bras Fisioter.* 2011; 15(6): 503–10.
- 77)Savonen KP, Kiviniemi V, Laukkanen JA, Lakka TA, Rauramaa TH, Salonen T, et al. Chronotropic incompetence and mortality in middle-aged men with known or suspected coronary heart disease. *Eur Heart Journal.* 2008; 29: 1896–1902.
- 78)Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA.* 2000; 284: 1392–1398.
- 79)Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic

- incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996; 93(8): 1520–6.
- 80)Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, Vora S, Kalisetti D, Prakash M, et al. Heart rate recovery: validation and methodologic issues. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38(7): 1980–7.
 - 81)Myers J, Tan Sy, Abella J, Aleti V, Froelicher VF. Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007; 14(2): 215–21, 2007.
 - 82)Buch AN, Coote JH, Townend JN. Mortality, cardiac vagal control and physical training- what's the link?. *Exp Physiol*. 2002; 87(4):423-435.
 - 83)Dogdu O, Yarlioglues M, Kaya YMG, Kaya MG, Ardic I, Oguzhan N, et al. Deterioration of heart rate recovery index in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2010; 37(12): 2511–5.
 - 84)Ohl K, Tenbrock K. Inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus. *J Biomed and Biotech*. 2011; 1–14.
 - 85)Firooz N, Albert DA, Wallace DJ, Ishimori M, Berel D, Weisman MH. High-sensitivity C- reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011; 20(6):588-97.
 - 86)Haensel A, Mills PJ, Nelesen RA, Ziegler MG, Dimsdale JE. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology*. 2008; 33: 1305–1312.
 - 87)Lanza GA, Sgueglia GA, Cianflone D, Rebuzzi AG, Angeloni G, Sestito A, et al. Relation of heart rate variability to serum levels of C- reactive protein in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2006; 97: 1702–1706.
 - 88)Psychari SN, Sinos L, Latrou C, Liakos G, Apostolou TS. Relations of inflammatory markers to lipid levels and autonomic tone in patients with moderate and severe chronic kidney disease and in patients under maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol*. 2005; 64: 419–427.

- 89)Chacon-Mikahil MP, Forti VA, Catai AM, Szrajer JS, Golfetti R, Martins LE, et al. Cardiorespiratory adaptations induced by aerobic training in middle-aged men: the importance of a decrease in sympathetic stimulation for the contribution of dynamic exercise tachycardia. *Braz J Med Biol Res.* 1998; 31(5): 705–712.
- 90)Prado DM, Silva AG, Trombetta IC, Ribeiro MM, Guazzelli IC, Santos MS, et al. Exercise training associated with diet improves heart rate recovery and cardiac autonomic nervous system activity in obese children. *Int J Sports Med.* 2010;31(12):860-5.
- 91)Jones AM, Carter H. The effect of endurance Training on parameters of aerobic fitness. *Sports Med.* 2000; Jun; 29 (6): 373- 386.
- 92)Bouchard C, Rankinen T. Individual differences in response to regular physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33: S446–S453.
- 93)Pollock ML. Quantification of endurance training programs. *Exerc And Sport Sciences Reviews.* 1973; 1: 155- 188.
- 94)Rocco EA, Prado DM, Silva AG, Lazzari JM, Bortz PC, Rocco DF, et al. Effect of continuous and interval exercise training on the PETCO₂ response during graded exercise test in patients with coronary artery disease. *Clinics.* 2012; 67(6):623-8.
- 95)Mello Franco FG, Santos AC, Rondon MU, Trombetta IC, Strunz C, Braga AM, et al. Effects of home- based exercise training on neurovascular control in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2006; 8(8):851-5.
- 96)Ekblom B, Åstrand PO, Saltin B, Stenberg J, Wallstrom B. Effect of training on circulatory response to exercise. *J Appl Physiol.* 1968; 24:518 –528.
- 97)Seals DR, Hagberg JM, Spina RJ, Rogers MA, Schechtman KB, Ehsani AA. Enhanced left ventricular performance in endurance trained older men. *Circulation.* 1994; 89:198 –205.
- 98)Scharhag- Rosenberger F, Meyer T, Walitzek S, Kindermann W. Time course of changes in endurance capacity: a 1-yr training study. *Med Sci Sports Exerc.* 2009; 41(5):130-7.

- 99) Saltin B, Nazar K, Costill DL, Stein E, Jansson E, Essén B, et al. The nature of training response; peripheral and central adaptations of one- legged exercise. *Acta Physiol Scand*. 1976; 96(3):289–305.
- 100) Duscha BD, Robbins JL, Jones WS, Kraus WE, Lye RJ, Sanders JM, et al. Angiogenesis in skeletal muscle precede improvements in peak oxygen uptake in peripheral artery disease patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31:2742–2748.
- 101) Negrão CE, Forjaz CLM, Rondon MUP, Brum PC. Adaptação cardiovascular ao treinamento físico dinâmico. In: Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. *SOCESP: cardiologia*. Rio de Janeiro: Atheneu; 1996. p.532-40.
- 102) Pardo Y, Merz CN, Velasquez I, Paul-Labrador M, Agarwala A, Peter C T. Exercise conditioning and heart rate variability: evidence of a threshold effect. *Clin Cardiol*. 2000;23:615-20.
- 103) Schuit AJ, Van ALG, Verheij TC, Rijneke RD, Maanac, Swenn CA, Schouten EG. Exercise training and heart rate variability in older people. *Med Sci Sports Exerc*. 1999; 31: 816–821.
- 104) Iellamo F, Lagramante JM, Massaro M, Raimondi G, Galante A. Effects of residential exercise training on baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with coronary artery disease: A randomized controlled study. *Circulation*. 2000; 102: 2588–2592.
- 105) Michelini LC, Stern JE. Exercise-induced neuronal plasticity in central autonomic networks: role in cardiovascular control. *Exp Physiol*. 2009; 94(9):947-960.
- 106) Jackson K, Silva HM, Zhang W, Michelini LC, Stern JE. Exercise training differentially affects intrinsic excitability of autonomic and neuroendocrine neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *J Neurophysiol*. 2005; 94: 3211–3220.
- 107) Higa-Taniguchi KT, Silva FC, Silva HM, Michelini LC, Stern JE. Exercise training-induced remodeling of paraventricular nucleus (nor) adrenergic

- innervation in normotensive and hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 292: R1717–R1727.
- 108) Lewis TV, Dart AM, Chin-Dusting JP, Klingwell BA. Exercise training increases basal nitric oxide production from the forearm in hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19(11):2782-7.
 - 109) Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, Sugawara J, Iemitsu M, Irukayama-Tomobe Y, et al. Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sci.* 2001; 20;69(9):1005-16.
 - 110) Travagli RA, Gillis RA. Nitric oxide-mediated excitatory effect on neurons of dorsal motor nucleus of vagus. *Am J Physiol.* 1994;266:G154-60.
 - 111) Silva RJS, Petroski EL. Consumo máximo de oxigênio e estágio de maturação sexual de crianças e adolescentes. *Rev Desporto Saúde.* 2007;4(1):13-9.
 - 112) Prado DM, Braga AM, Rondon MU, Azevedo LF, Matos LD, Negrão CE, et al. Cardiorespiratory responses during progressive maximal exercise test in healthy children. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 94(4): 464-470.
 - 113) Vinet A, Nottin S, Lecoq A, Obert P. Cardiovascular responses to progressive cycle exercise in healthy children and adults. *Int J Sports Med.* 2002; 23: 242-6.
 - 114) Turley K, Wilmore JH. Cardiovascular responses to treadmill and cycle ergometer exercise in children and adults. *J Appl Physiol.* 1997; 83 (3): 948-57.
 - 115) Bar-Or O, Shepard RJ, Allen CL. Cardiac output of 10- to 13- year-old boys and girls during submaximal exercise. *J Appl Physiol.* 1971; 30: 219-23.
 - 116) Ohuchi H, Suzuki H, Yasuda K, Arakaki Y, Echigo S, Kamiya T. Heart rate recovery after exercise and cardiac autonomic nervous activity in children. *Pediatr Res.* 2000; 47: 329-335.

- 117) Buchheit M, Duché P, Laursen PB, Ratel S. Postexercise heart rate recovery in children. Relationship with power output, blood pH, and lactate. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2010; 35:142-150.
- 118) Rowland TW. Aerobic response to endurance training in prepubescent children: a critical analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 1985; 17(5): 493–497.
- 119) Araujo ACC, Roschel H, Picanço AR, Prado DML, Villares SMF, Sá-Pinto AL, et al. Similar health benefits of endurance and high-intensity interval training in obese children. *PloS One*. 2012; 7(8):e42747.
- 120) Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:1725.
- 121) Marshall WA, Tanner JM .Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969; 44: 291–303.
- 122) Marshall WA, Tanner JM .Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970; 45: 13–23.
- 123) Taylor A, Konrad PT, Norman ME, Harcke HT. Total body bone mineral density in young children: influence of head bone mineral density. *J Bone Miner Res*. 1997; 12:652-655.
- 124) Rowland TW. Pediatric laboratory exercise testing. Champaign: Human Kinetics; 1993. p.19-41: Aerobic exercise testing protocols.
- 125) Braga A, Nunes N. Avaliação cardiopulmonar. In: Negrão CE, Barreto ACP, editores. *Cardiologia do exercício: do atleta ao cardiopata*. São Paulo: Manole; 2005. p.128-47.
- 126) Prado, DML, Dias, RG, Matos LDNJ. Fundamentos em avaliação da capacidade funcional cardiorrespiratória. In: Grave J, Raso V, editores. *Pollock fisiologia clínica do exercício*. Barueri: Manole; 2012. p.11-29.
- 127) Machado F, Denadai B: Validade das equações preditivas da frequência cardíaca máxima para crianças e adolescentes. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 97:136-140.

- 128) Azarbal B, Hayes SW, Lewin HC, Hachamovitch R, Cohen I, Berman DS. The incremental prognostic value of percentage of heart rate reserve achieved over myocardial perfusion single photon emission computed tomography in the prediction of cardiac death and all-cause mortality: superiority over 85% of maximal age-predicted heart rate. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:423-30.
- 129) Myers J, Tan SY, Abella J, Aleti V, Froelicher VF. Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:215-21.
- 130) Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, USA: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
- 131) Knight JS, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in lupus: insights and updates. *Curr Opin Rheumatol*. 2013; 25(5): 597–605.
- 132) Ribeiro MM, Silva AG, Santos NS, Guazzelle I, Matos LN, Trombetta IC, et al. Diet and exercise training restore blood pressure and vasodilatory responses during physiological maneuvers in obese children. *Circulation*. 2005; Apr 19;111(15):1915-23.
- 133) Lenders JW, Golczynska A, Goldstein DS. Glucocorticoids, sympathetic activity, and presynaptic alpha 2- adrenoceptor function in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(6):1804-8.
- 134) Gallo Jr L, Morelo FJ, Maciel BC, Marin-Neto JA, Martins LEB, Lima Filho EC. Functional evaluation of sympathetic and parasympathetic system in Chagas disease using dynamic exercise. *Cardiovasc Res*. 1987; 21:922-927.
- 135) Rosenwinkel ET, Bloomfield DM, Arwady MA, Goldsmith RL. Exercise and autonomic function in health and cardiovascular disease. *Cardiol Clin*. 2001; 19:369-87.
- 136) Clarke-Jenssen AC, Fredriksen PM, Lilleby V, Mengshoel AM. Effects of supervised aerobic exercise in patients with systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Arthritis Rheum*. 2005; 53:308-12.

- 137) Catai AM, Chacon-Mikahil MP, Martinelli FS, Forti VAM, Silva E, Golfetti R, et al. Effects of aerobic exercise training on heart rate variability during wakefulness and sleep and cardiorespiratory responses of young and middle-age healthy men. *Braz J Med Biol Res.* 2002;35:741-52.
- 138) Almeida MB, Araújo CGS. Efeitos do treinamento físico aeróbio sobre a frequência cardíaca. *Rev Bras Med Esporte.* 2003; 9:104-12.
- 139) Baum K, Ebfeld D, Leyk D, Stegemann J. Blood pressure and heart rate during rest-exercise and exercise-rest transitions. *Eur J Appl Physiol.* 1992; 64:134-8.
- 140) Clausen JP. Effect of physical training on cardiovascular adjustments to exercise in man. *Physiol Rev.* 1977; 57:779-815.
- 141) Nóbrega ACL, Castro CLB, Araújo CGS. Relative roles of the sympathetic and parasympathetic systems in the 4-s exercise test. *Braz J Med Biol Res.* 1990;23:1259-62.
- 142) Keteyian SJ, Brawner CA, Schairer JR, Levine TB, Levine AB, Rogers FJ, Goldstein S. Effects of exercise training on chronotropic incompetence in patients with heart failure. *Am Heart J.* 1999; 138:233-240.
- 143) Dimopoulos S, Anastasiou-Nana M, Sakellariou D, Drakos S, Kapsimalakou S, Moroulidis G, et al. Effects of exercise rehabilitation program on heart rate recovery in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006; 13(1):67-73.
- 144) Radaelli A, Coats AJ, Leuzzi S, Piepoli M, Meyer TE, Calciati A, et al. Physical training enhances sympathetic and parasympathetic control of heart rate and peripheral vessels in chronic heart failure. *Clin Sci.* 1996; 91:92-4.
- 145) Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, Bacon SL. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can J Cardiol.* 2010; 26:303-12.

- 146) Edwards KM, Wilson KL, Sadjia J, Ziegler MG, Mills PJ. Effects on blood pressure and autonomic nervous system function of a 12-week exercise or exercise plus DASH-diet intervention in individuals with elevated blood pressure. *Acta Physiol.* 2011;203:343-50.

APÊNDICE 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M ☐ F ☐

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

ENDEREÇO Nº

..... APTO:

BAIRRO: CIDADE

.....

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

.....

2.RESPONSÁVEL LEGAL

.....

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

.....

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

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

ENDEREÇO: Nº APTO:

.....

BAIRRO: CIDADE:

.....

CEP: TELEFONE: DDD

(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1- TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

Efeito de um Programa de treinamento físico aeróbio supervisionado em crianças e adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil.

PESQUISADOR: Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva

CARGO/FUNÇÃO Médico

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL

Nº 64724

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

2- AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

3- DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

1 – Desenho do estudo e objetivo(s):

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

Essas informações estão sendo fornecidas para a participação voluntária do seu filho(a) neste estudo, que visa melhorar a capacidade física (respiratória, força muscular e alongamento) através do exercício físico

programado e orientado por médicos, fisioterapeutas e professor de educação física.

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

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

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

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

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados

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

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

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

Teste de esforço na esteira (ergoespirometria) – o objetivo do teste é avaliar o comportamento do coração, da pressão e do pulmão durante o exercício e ainda dar informações para prescrever o treino do seu filho. Por ser um teste de esforço na esteira, a criança poderá sentir cansaço durante o teste e, ocasionalmente, dores musculares no dia seguinte ao teste.

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

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

5 – Benefícios para o participante

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

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

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

7 – Garantia de acesso:

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr **Clovis Artur Almeida da Silva**, que pode ser encontrado no endereço **Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da**

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo na Rua Dr Eneas Carvalho de Aguiar, 647 Telefone(s) **3069-8675**. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

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

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

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

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

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

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Efeito de um

Programa de treinamento físico aeróbio supervisionado em crianças e adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil”.

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

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

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

(Somente para o responsável do projeto)

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

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

APÊNDICE 2- Artigo “Exercise training in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a controlled randomized trial”, publicado na Arthritis Research and Therapy, em março de 2013.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Exercise training in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a controlled randomized trial

Danilo ML Prado¹, Fabiana B Benatti^{1,2}, Ana L de Sá-Pinto¹, Ana P Hayashi¹, Bruno Gualano^{1,2}, Rosa MR Pereira¹, Adriana ME Sallum³, Eloisa Bonfá¹, Clovis A Silva³ and Hamilton Roschel^{1,2*}

Abstract

Introduction: Exercise training has emerged as a promising therapeutic strategy to counteract physical dysfunction in adult systemic lupus erythematosus. However, no longitudinal studies have evaluated the effects of an exercise training program in childhood-onset systemic lupus erythematosus (C-SLE) patients. The objective was to evaluate the safety and the efficacy of a supervised aerobic training program in improving the cardiorespiratory capacity in C-SLE patients.

Methods: Nineteen physically inactive C-SLE patients were randomly assigned into two groups: trained (TR, $n = 10$, supervised moderate-intensity aerobic exercise program) and non-trained (NT, $n = 9$). Gender-, body mass index (BMI)- and age-matched healthy children were recruited as controls (C, $n = 10$) for baseline (PRE) measurements only. C-SLE patients were assessed at PRE and after 12 weeks of training (POST). Main measurements included exercise tolerance and cardiorespiratory measurements in response to a maximal exercise (that is, peak VO_2 , chronotropic reserve (CR), and the heart rate recovery (ΔHRR) (that is, the difference between HR at peak exercise and at both the first (ΔHRR1) and second (ΔHRR2) minutes of recovery after exercise).

Results: The C-SLE NT patients did not present changes in any of the cardiorespiratory parameters at POST ($P > 0.05$). In contrast, the exercise training program was effective in promoting significant increases in time-to-exhaustion ($P = 0.01$; $ES = 1.07$), peak speed ($P = 0.01$; $ES = 1.08$), peak VO_2 ($P = 0.04$; $ES = 0.86$), CR ($P = 0.06$; $ES = 0.83$), and in ΔHRR1 and ΔHRR2 ($P = 0.003$; $ES = 1.29$ and $P = 0.0008$; $ES = 1.36$, respectively) in the C-SLE TR when compared with the NT group. Moreover, cardiorespiratory parameters were comparable between C-SLE TR patients and C subjects after the exercise training intervention, as evidenced by the ANOVA analysis ($P > 0.05$, TR vs. C). SLEDAI-2K scores remained stable throughout the study.

Conclusion: A 3-month aerobic exercise training was safe and capable of ameliorating the cardiorespiratory capacity and the autonomic function in C-SLE patients.

Trial registration: NCT01515163.

Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a life-long systemic autoimmune disease with a large variability in its clinical course. The onset of SLE during childhood and adolescence represents 10 to 20% of all SLE cases [1] and is associated with a more severe disease course compared

to adult SLE. Due to earlier diagnosis as well as significant advances in the management of childhood-onset SLE (C-SLE), mortality rates have greatly decreased, with an estimated 5- to 10-year survival rate of over 85% [2]. As a consequence, there has been a great increase in long-term co-morbidities, particularly cardiovascular disease (CVD), which is currently considered a major cause of long-term mortality in C-SLE patients [3].

Both disease-related (namely, long-term corticosteroid use, systemic inflammation, and autonomic dysfunction)

* Correspondence: hars@usp.br

¹Division of Rheumatology, School of Medicine, University of Sao Paulo, Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 255 - Sao Paulo, SP, CEP 05403-000, Brazil
Full list of author information is available at the end of the article

and traditional factors (namely, lipid abnormalities, diabetes mellitus, and hypertension) have been implicated in the increased CVD risk in SLE [4-7]. Additionally, SLE patients commonly present a reduced exercise capacity and physical function [8-12], which may further increase CVD and mortality risk [13].

In this context, exercise training has emerged as a potential non-pharmacological therapeutic strategy to counteract physical dysfunction in adult SLE [8,9,14-16], although no studies have been conducted with C-SLE patients. It is well-known that exercise-induced adaptations largely differ between adults and children. This holds true for a variety of training variables, including (but not limited to) maximal aerobic capacity, mechanical efficiency and economy of movement, anaerobic capacity, exercise recovery, cardiovascular response, strength, immune response, morphological adaptations, detraining, metabolic responses, thermal regulation, etcetera. Such discrepant responses rely on physiological, metabolic, maturational, social, affective, and perceptual characteristics that are unique to pediatric populations [17]. Additionally, it has been also recognized that C-SLE patients may show differential features compared with adult counterparts, especially in regard to clinical symptoms and treatment response [18-21]. In light of these factors, one may suggest that the exercise training-induced outcomes found in the adult SLE population cannot be promptly generalized to C-SLE, thus warranting studies in this specific population.

A few studies have demonstrated the beneficial role of exercise in other pediatric rheumatic diseases, including juvenile dermatomyositis (JDM) [22,23] and fibromyalgia [24]. Furthermore, we recently demonstrated that a three-month supervised aerobic training program was effective in improving the aerobic capacity and the physical function of a 15-year-old boy with C-SLE associated with secondary antiphospholipid syndrome [25]. However, to the best of our knowledge, no longitudinal studies have evaluated the potential therapeutic effects of an exercise training program in the C-SLE population [26].

Thus, the aim of the present study was to evaluate the safety and the efficacy of a 12-week supervised aerobic training program in improving the cardiorespiratory capacity in C-SLE patients.

Materials and methods

Experimental design and patients

A 12-week randomized trial was conducted between May 2010 and April 2011 at the Laboratory of Physical Conditioning in Rheumatology of the School of Medicine, University of Sao Paulo, Brazil. This trial was registered at clinicaltrials.gov as NCT01515163. The sample consisted of children and adolescents with C-SLE from the outpatient ambulatory of the Pediatric Rheumatology Division of the Children's Institute of the School of

Medicine, University of Sao Paulo, Brazil, who were randomly assigned to participate in a three-month supervised exercise training program (trained, TR) or to remain physically inactive (non-trained, NT). Randomization was accomplished through a block randomization procedure with block sizes of four individuals. Body mass index-, gender- and age-matched healthy children from the surrounding community were recruited as controls (C). The patients fulfilled the revised American College of Rheumatology criteria [27] for C-SLE. The inclusion criteria were: age between 7 and 15 years, and Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)-2K score ≤ 16 . Exclusion criteria included neuropsychiatry involvement, hematologic abnormalities, cardiovascular rhythm and conduction disorders, musculoskeletal disturbances that precluded participation in physical exercise, pleuritis, pericarditis, endocarditis, acute kidney failure, use of tobacco, treatment with lipid-lowering drugs, secondary fibromyalgia. Healthy control subjects were not taking any medication. C-SLE patients had not engaged in regular physical activity programs at least 6 months prior to the study. Importantly, the healthy control subjects were engaged only in the physical education classes in school (a 45-minute session twice a week).

At baseline (PRE) and 12 weeks after the intervention (POST), clinical (that is SLEDAI-2K [28] and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index (SLICC/ACR-DI) [29], and laboratory parameters (namely, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), complements 3 and 4 (C3 and C4) and anti-dsDNA antibodies), cardiorespiratory measurements in response to a maximal graded exercise, body composition, and bone mineral density (BMD) were assessed in the C-SLE patients. Healthy children and adolescents were assessed for the same aforementioned parameters only at baseline. The study was approved by the Committee of Ethics in Research of the General Hospital of the School of Medicine, University of Sao Paulo, Brazil (CAPPesq) and all of the subjects' parents signed the informed consent.

Exercise training program

The exercise program consisted of 12 weeks of twice-weekly supervised moderate-intensity aerobic exercise training. Training sessions comprised a 5-minute warm-up followed by 20 to 50 minutes of treadmill aerobic training (a 10-minute increment in the aerobic training volume was applied every four weeks), and 5 minutes of cool-down on the treadmill at a low speed followed by stretching exercises. All of the training sessions were monitored by at least one fitness professional and a Rheumatologist monitored adverse events on a weekly basis. The exercise program was performed in an intra-hospital gymnasium. Aerobic training intensity was set at the corresponding

heart rate between the ventilatory anaerobic threshold (VAT) and 10% below the respiratory compensation point (RCP). All of the patients were able to achieve the set aerobic training intensity.

Cardiorespiratory exercise test

The cardiorespiratory exercise test was performed on a treadmill (Centurion, model 200, Micromed, Brazil), using a maximal graded exercise protocol [30]. The treadmill speed (2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.0, 4.0, 4.0, 5.0, 5.4, 5.9, 6.3, 6.3 mph), or grade (0.0, 0.0, 0.0, 0.0, 0.0, 2.5, 5.0, 7.5, 4.0, 4.0, 4.0, 5.8%) was increased every 1 minute. The recovery period was set at 2 minutes. Oxygen consumption (VO_2) and carbon dioxide output were obtained through breath-by-breath sampling and expressed as a 30-second average using an indirect calorimetry system (Cortex, model Metalyzer III B, Leipzig, Germany). Heart Rate (HR) was continuously recorded at rest, during exercise, and at recovery, using a 12-lead electrocardiogram (Ergo PC Elite, InC. Micromed, Brasília, DF, Brazil). Peak oxygen consumption (peak VO_2), VAT and RCP were determined according to previously described criteria [30]. The test was deemed complete when despite verbal encouragement, the child was unable to continue exercising. The following criteria were used to define maximal effort: 1) subjective evidence of exhaustion and either 2) peak HR > 190 beats/minute, or 3) maximal respiratory exchange ratio (RER) > 1.00 [31].

HR response during exercise and recovery

HR response during exercise was evaluated by the chronotropic reserve (CR) as follows [32]:

$$((\text{CR}) = (\text{Peak HR} - \text{Resting HR}/208 - (0.7 * \text{Age}) - \text{Resting HR}) \times 100).$$

HR recovery was defined as the difference between HR at peak and at both the first (ΔHRR1) and second (ΔHRR2) minutes after exercise. Absolute change (Δ) was used to calculate the difference between the HR at peak exercise and at the first and second minutes after the exercise test. The relative change in HR ($\Delta\%$) was calculated for the intervals between rest to VAT, rest to RCP, and rest to peak exercise.

BMD and body composition

BMD (g/cm^2) was determined by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA), using a Hologic QDR 4500 Discovery densitometer (Hologic Inc., Bedford, MA, USA). Bone area (BA) (cm^2) was calculated using the software provided with the densitometer. Bone mass was analyzed in the lumbar spine (lumbar vertebrae L1 to L4), total femur, and whole body. The whole-body analysis was conducted without including the head, as it has been described to increase variability in children [33]. To minimize the

confounding effect of skeletal size on DXA measurements, a volumetric, three-dimensional approximation of bone density was calculated (that is, bone mineral apparent density (BMAD) in g/cm^3). BMAD was assessed by dividing the BMD in a given site (the lumbar spine, total femur, or whole body) by the square root of the corresponding bone area (BA) ($\text{BMAD} = \text{BMD}/\sqrt{\text{BA}}$) [34]. All of the measurements were performed by the same trained technologist. Precision error for BMD measurements was determined according to the standards in the International Society for Clinical Densitometry protocols [35]. Least significant changes with 95% confidence were $0.033 \text{ g}/\text{cm}^2$ at the lumbar spine, $0.039 \text{ g}/\text{cm}^2$ at the total femur, and $0.020 \text{ g}/\text{cm}^2$ at the whole body. Body composition (that is, lean mass and fat mass) was assessed through the same densitometer, using pediatric software.

Statistical analysis

The data are presented as means and SDs. Fisher's exact test was used to assess baseline differences between the C-SLE groups in the drug regimen. The disease-related parameters (SLEDAI-2K, SLICC/ACR-DI, disease duration, and current and cumulative dose of drugs) at baseline were compared using the Student's *t*-test. After the normality and homogeneity of the variance were confirmed, the dependent variables were compared using a mixed model for repeated measures, assuming groups and time as fixed factors and subjects as random factors. Single degree of freedom contrasts were used to determine significant differences between groups. Finally, effect sizes (ES) were estimated for the POST assessments using the pooled SDs of the two independent samples at POST [36]. The significance level was set at $P < 0.05$. All of the analyses were performed using SAS 9.2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

Results

Patients

Twenty C-SLE patients were randomly assigned to the experimental groups (TR = 10 and NT = 10). One patient from the NT group withdrew from the study due to personal reasons and was excluded from the analysis. Thus, 19 patients were included in the analysis (TR = 10, NT = 9) (Figure 1). Ten healthy subjects were included in the healthy control group (C = 10). Table 1 shows the demographic data of the C-SLE patients and healthy control subjects at baseline. The groups were similar in age, weight, height, BMI values, and drug regime at baseline ($P > 0.05$). The exercise adherence rate was $94.0 \pm 7.03\%$.

Exercise tolerance and cardiorespiratory measurements at baseline

The exercise and cardiorespiratory parameters at baseline are shown in Table 2. The C-SLE patients presented

lower time-to-exhaustion, peak speed, peak VO_2 and CR during the cardiorespiratory exercise test and higher resting HR when compared with the healthy control subjects ($P < 0.05$, between-group comparisons). In addition, the relative change in HR ($\Delta\%$) from rest to VAT, rest to RCP, and rest to peak of exercise, and the HR recovery (that is, ΔHRR1 and ΔHRR2) were also significantly lower in the C-SLE patients when compared with healthy controls ($P < 0.05$, between-group comparisons). Importantly, all of the parameters were similar between the TR and NT groups ($P > 0.05$, between-group comparisons).

Exercise tolerance and cardiorespiratory measurements after the exercise training program

The exercise and cardiorespiratory parameters after the exercise training program are shown in Table 2. As expected, the NT group did not present any change in any of the parameters ($P < 0.05$, within-group comparisons). In contrast, the TR group presented significant increases in time-to-exhaustion ($P = 0.01$, $\text{ES} = 1.07$) and peak speed ($P = 0.01$, $\text{ES} = 1.08$) and a decrease in resting HR ($P = 0.0002$, $\text{ES} = -1.45$) when compared with the NT group. Additionally, the TR group had increased peak VO_2 ($P = 0.04$, $\text{ES} = 0.86$), CR ($P = 0.06$, $\text{ES} = 0.83$), relative change

in HR ($\Delta\%$) from rest to VAT ($P = 0.0001$, $\text{ES} = 1.58$, rest to RCP ($P = 0.0001$, $\text{ES} = 1.49$), and rest to peak of exercise ($P = 0.0003$, $\text{ES} = 1.53$), and ΔHRR1 ($P = 0.003$, $\text{ES} = 1.29$) and ΔHRR2 ($P = 0.0008$, $\text{ES} = 1.36$) in comparison to the NT group. Moreover, after the aerobic exercise training program, the latter cardiorespiratory responses to exercise were comparable between the trained group and the healthy control group ($P > 0.05$) (Figures 2 and 3).

Clinical parameters, drug regimen, and adverse effects

SLEDAI-2K scores remained unchanged throughout the study for both groups (TR: PRE = 5.0 ± 5.1 , POST = 3.8 ± 3.8 , $P = 0.71$, and NT: PRE = 5.5 ± 6.4 , POST = 3.1 ± 3.8 , $P = 0.20$; within-group comparison).

Prednisone dosage was also unchanged in both groups after the intervention (TR: PRE = 14.8 ± 11.1 , POST = 12.5 ± 7.2 mg/day, $P = 0.39$, and NT: PRE = 13.8 ± 6.5 , POST = 12.5 ± 5.8 mg/day, $P = 0.84$; within-group comparisons). Similarly, the other drugs (type and dose of medications) remained stable throughout the study. Additionally, the levels of ESR, CRP, C3 and C4 and anti-DNA antibodies were unaltered in both groups throughout the study ($P > 0.05$, within-group comparison; data not shown). Finally, there was no clinical evidence of excessive

Table 1 Demographic data at baseline

Variable	C-SLE trained (n = 10)	C-SLE non-trained (n = 9)	Control (n = 10)
Age, years	12.9 (2.3)	13.0 (1.8)	12.0 (1.8)
Body weight, Kg	48.7 (10.1)	49.7 (12.1)	46.6 (14.5)
Height, m	1.48 (0.09)	1.44 (0.11)	1.51 (0.13)
Body mass index, Kg/m ²	22.3 (3.8)	23.9 (3.4)	21.2 (1.7)
Pubertal stages I/II/III/IV/V, number of individuals	1/2/2/2/3	0/2/3/2/2	3/2/1/2/2
SLEDAI-2K, score	5.3 (5.3)	5.6 (6.4)	NA
SLICC/ACR-DI, score	0.4 (0.7)	0.4 (0.7)	NA
Disease duration, years	3.3 (2.6)	4.3 (2.6)	NA
Current dose of prednisone, mg/d	19.8 (17.0)	15.5 (7.7)	NA
Cumulative dose of prednisone, g	13.7 (6.7)	20.9 (13.0)	NA
Current dose of azathioprine, mg/d	128.6 (39.3)	121.4 (17.2)	NA
Cumulative dose of azathioprine, g	58.2 (32.1)	62.2 (41.1)	NA
Current dose of chloroquine, g/d	205.8 (51.2)	205.6 (51.2)	NA
Cumulative dose of chloroquine, g	129.7 (119.9)	181.3 (121.5)	NA
Drugs, number of patients (%)			
Prednisone	10 (100)	9 (100)	
Fluoxetine	1 (10)	0 (0)	NA
Diltiazem	1 (10)	0 (0)	NA
Enalapril	3 (30)	5 (55)	NA
Losartan	1 (10)	1 (11)	NA
Anlodipine	0 (0)	2 (22)	NA
Carbamazepine	1 (10)	0 (0)	NA
Methylphenidate	0 (0)	0 (0)	NA
Clopidogrel	0 (0)	0(0)	NA
Warfarin	1(10)	0(0)	NA
Acetylsalicylic Acid	1 (10)	0 (0)	NA

Results are presented as mean (SD) unless stated otherwise. C-SLE, childhood-onset systemic lupus erythematosus; SLEDAI, systemic lupus erythematosus disease activity index; SLICC/ACR-DI, Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index; NA, not applicable.

exhaustion, pain, osteoarticular injury, muscle soreness, or any other adverse event.

BMD and body composition

The TR, NT and C groups were similar in body composition and BMD parameters at baseline ($P > 0.05$, between-group comparisons). Additionally, no significant changes were observed in any of these parameters after the intervention ($P > 0.05$, within-group comparisons) (Table 3).

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first randomized controlled trial study aimed at investigating the effects of an exercise training program in a cohort of C-SLE patients. The main finding of this study is that a supervised aerobic exercise training program was safe and effective in improving the cardiorespiratory capacity in C-SLE patients.

C-SLE is commonly associated with poor physical function and low levels of physical activity [11,12], possibly as a consequence of reduced cardiorespiratory capacity [8-12]

and chronic fatigue [12]. Supporting this concept, we observed lower cardiorespiratory capacity (for example, lower peak VO_2) and exercise tolerance (for example, lower time-to-exhaustion in the cardiorespiratory exercise test) in C-SLE patients when compared with their healthy peers. Moreover, we showed for the first time that C-SLE patients presented an abnormal HR response during and after the cardiorespiratory test (for example, low CR and delayed HR recovery), which are considered as important non-invasive markers of autonomic dysfunction [37-39]. Our results are in accordance with previous studies conducted with adult SLE patients where the same abnormal pattern was evidenced [9,39]. Notably, there is evidence showing that, at least in adult cohorts, low cardiorespiratory fitness and dysautonomia are associated with all-cause mortality and increased cardiovascular risk [40,41]. However, these relationships remain to be proven in SLE cohorts. In this context, strategies capable of improving the cardiorespiratory capacity and counteracting autonomic dysfunction are of upmost importance in the management of C-SLE patients who are already at increased CVD risk [3,4].

Table 2 Exercise tolerance and cardiorespiratory measurements before and after the exercise training

Variable	C-SLE trained (n = 10)	C-SLE non-trained (n = 9)	Control (n = 10)
Time-to-exhaustion, minutes			
PRE	10.1 (2.2) ^a	9.7 (1.6) ^a	13.7 (2.7) ^b
POST	12.8 (2.4) ^b	10.1 (1.8) ^a	—
Resting heart rate, bpm			
PRE	102.6 (10.3) ^a	106.1 (12.1) ^a	90.5 (15.7) ^b
POST	86.2 (13.8) ^b	110.6 (8.4) ^a	—
Peak heart rate, bpm			
PRE	178.2 (18.3) ^a	177.6 (17.4) ^a	195.8 (8.9) ^a
POST	183.6 (10.5) ^a	178.1 (18.6) ^a	—
Peak VO ₂ , ml/Kg/min			
PRE	27.7 (6.1) ^a	25.7 (3.1) ^a	39.9 (7.3) ^b
POST	31.8 (8.0) ^b	25.8 (4.2) ^a	—
Peak speed (Km/h)			
PRE	4.4 (0.6) ^a	4.2 (0.5) ^a	5.4 (0.9) ^b
POST	5.2 (0.8) ^b	4.3 (0.5) ^a	—
Chronotropic reserve, %			
PRE	75.5 (18.7) ^a	74.8 (17.3) ^a	96.6 (8.2) ^b
POST	87.1 (9.0) ^{b*}	74.1 (18.9) ^a	—
Heart rate, Δ%			
Rest to VAT			
PRE	29.8 (16.6) ^a	25.3 (12.0) ^a	60.0 (24.8) ^b
POST	56.3 (18.7) ^b	17.0 (9.5) ^a	—
Rest to RCP			
PRE	53.9 (13.7) ^a	54.9 (24.9) ^a	97.3 (35.9) ^b
POST	97.4 (28.6) ^b	42.8 (17.4) ^a	—
Rest to Peak			
PRE	75.3 (24.8) ^a	68.9 (22.9) ^a	122.6 (42.1) ^b
POST	117.7 (34.3) ^b	61.5 (16.6) ^a	—
Heart rate recovery, ΔHRR			
ΔHRR1			
PRE	25.5 (14.9) ^a	26.6 (10.0) ^a	40.2 (6.9) ^b
POST	41.5 (10.0) ^b	26.3 (8.0) ^a	—
ΔHRR2			
PRE	36.6 (10.2) ^a	35.6 (11.8) ^a	57.8 (8.9) ^b
POST	62.2 (13.7) ^b	39.8 (9.7) ^a	—

Data are expressed as means (SD) (mixed model for repeated measures). Relative change (Δ%) for heart rate was calculated for the intervals between rest to ventilator anaerobic threshold (VAT), rest to respiratory compensation point (RCP), and rest to peak of exercise. Absolute change (Δ) was used to calculate the difference between heart rate at peak exercise and at the first (ΔHRR1) and second minutes (ΔHRR2) after the exercise test. Means with different letters are significantly different from each other ($P < 0.05$, between- or within-group comparisons). * $P = 0.06$, within-group comparison. C-SLE, childhood-onset systemic lupus erythematosus; PRE, pre-intervention (baseline), POST, post-intervention; Peak, peak exercise; VO₂, oxygen consumption.

Exercise has been shown to be a potential therapeutic tool in the management of adult SLE. Three pilot studies demonstrated that supervised exercise training can

alleviate fatigue in adult SLE patients [8,14,15]. Furthermore, Tench *et al.* [42] observed improvements in fatigue after a three-month home-based exercise program. Similarly, Carvalho *et al.* [16], reported beneficial effects of a three-month exercise program on exercise tolerance, aerobic conditioning (for example, increased VO_{2max}), and quality of life in SLE patients aged 18 to 55 years. Although these studies point out the potential therapeutic role of exercise in SLE, some limitations (such as lack of a randomized control design and small sample sizes) preclude definitive conclusions. Moreover, studies aimed at investigating the effects of exercise on physical capacity in pediatric rheumatologic patients are still scarce. Nonetheless, we have recently shown that a three-month combined endurance and resistance exercise training program induced improvements in the cardiorespiratory capacity (for example, increased VO₂ peak and time-to-exhaustion), muscle strength, and physical function in patients with JDM [23]. Furthermore, we also demonstrated that a three-month supervised aerobic exercise training program was capable of increasing VO₂ peak and time-to-exhaustion in a 15-year-old boy with antiphospholipid syndrome and C-SLE [25]. Importantly, the current findings extend the previous observations on the benefits of exercise in adult SLE and other pediatric rheumatologic patients to C-SLE.

Specifically, we showed that a three-month aerobic training program was effective in improving resting HR and peak VO₂, peak speed, and time-to-exhaustion in a maximal graded exercise test in C-SLE patients. Noticeably, after the exercise training program, these parameters were comparable with those of their healthy peers, suggesting that the exercise training was effective in offsetting the C-SLE-related impairment in physical function and aerobic capacity.

Accordingly, we demonstrated that the exercise training program was also effective in attenuating the impaired CR and the delayed post-exercise HR recovery in C-SLE patients, supporting the homeostatic role of exercise in C-SLE, particularly regarding the autonomic dysfunction. The present results corroborate the positive effects of exercise training upon autonomic control in adult patients with SLE [9] and CVD [43].

Children display a high bone turnover rate and a more pronounced change in bone mass in response to exercise training than later in life. In fact, we have previously demonstrated that a short-term (12 weeks) exercise training program comprising aerobic and resistance exercises was sufficient to increase BMAD in JDM patients [23]. Conversely, no changes in BMAD were observed in the present study. This result is somewhat expected as the C-SLE patients underwent only moderate-intensity aerobic exercise, which is unlikely to provide sufficient stimulus to promote bone mass accretion. Therefore, future

Figure 2 Cardiorespiratory measurements before (PRE) and after (POST) the exercise training. Dotted lines represent mean data from the healthy control group at baseline. **(A)** Chronotropic reserve. **(B)** Absolute change in heart rate at the first minute after exercise (Δ HRR1). **(C)** Absolute change in heart rate at the second minute after exercise (Δ HRR2). TR C-SLE, trained patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus; NT C-SLE, non-trained patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus. Means with different letters are significantly different from each other: a, significant difference when compared with the healthy control group; b, no significant difference when compared with the healthy control group.

Figure 3 Cardiorespiratory measurements before (PRE) and after (POST) the exercise training. Dotted lines represent mean data from the healthy control group at baseline. (A) Peak oxygen consumption (VO_{2peak}). (B) Relative change in heart rate ($\Delta\%$) between rest and the ventilatory anaerobic threshold (VAT). (C) Relative change in heart rate ($\Delta\%$) between rest and the respiratory compensation point (RCP). (D) Relative change in heart rate ($\Delta\%$) between rest and peak exercise (Peak). TR C-SLE, trained patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus; NT C-SLE, non-trained patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus. Means with different letters are significantly different from each other: a, significant difference when compared with the healthy control group; b, no significant difference when compared with the healthy control group.

longer-term studies involving a more intensive aerobic and resistance training exercises should be performed to comprehensively examine the role of exercise on bone mass in C-SLE patients.

Finally, it is important to emphasize that the exercise training program did not provoke disease flare, as evidenced by lack of changes in disease activity scores and laboratory parameters of inflammation. Additionally, the drug regime was virtually unchanged throughout the study and no other adverse events were reported. Collectively, these findings suggest that a supervised moderate-intensity aerobic training program may be safe for C-SLE

patients, supporting previous studies with adult SLE patients [8,9,14,15].

This study presents some limitations. First, our sample may be considered heterogeneous since the patients presented a large range of active disease scores. The selection of patients with different active disease scores was intentional and aimed at increasing the external validity of our study. However, we acknowledge that the number of patients enrolled in this trial did not allow us to compare the potential differential responses of active and non-active subjects to the exercise training. Therefore, further studies with larger samples comparing the exercise responses as a

Table 3 Body composition, bone mineral apparent density (BMAD) and bone mineral content (BMC) before and after exercise training

Variable	C-SLE trained (n = 10)	C-SLE non-trained (n = 9)	Control (n = 10)
BMAD, L1-L4, g/cm ³			
PRE	0.097 (0.013)	0.108 (0.009)	0.113 (0.016)
POST	0.098 (0.012)	0.108 (0.010)	—
BMAD, TF, g/cm ³			
PRE	0.133 (0.019)	0.145 (0.017)	0.163 (0.032)
POST	0.134 (0.020)	0.145 (0.021)	NA
BMAD, WB without head, g/cm ³			
PRE	0.023 (0.001)	0.025 (0.002)	0.025 (0.002)
POST	0.024 (0.002)	0.024 (0.002)	NA
Total BMC, g			
PRE	1,223.0 (270.4)	1,186.2 (271.2)	1,530.0 (567.7)
POST	1,245.0 (262.7)	1,221.2 (252.7)	NA
BMC, without head, g			
PRE	910.0 (233.1)	873.8 (267.4)	1,168.3 (508.0)
POST	927.0 (231.1)	916.3 (242.1)	NA
Lean mass, Kg			
PRE	31.5 (4.9)	29.9 (7.6)	33.9 (10.8)
POST	31.8 (5.1)	30.7 (7.4)	NA
Fat mass, Kg			
PRE	17.4 (7.3)	16.8 (6.0)	11.7 (7.2)
POST	17.0 (7.9)	19.1 (6.3)	NA
Height, m			
PRE	1.48 (0.09)	1.43 (0.9)	1.51 (0.13)
POST	1.49 (0.09)	1.44 (0.1)	NA
Weight, Kg			
PRE	48.7 (10.1)	49.7 (12.1)	46.6 (14.5)
POST	49.7 (11.3)	51.8 (13.3)	NA

Data are expressed as means (SD) (mixed model for repeated measures). C-SLE, childhood-onset systemic lupus erythematosus; PRE, pre-intervention (baseline); POST, post-intervention; BMAD, bone mineral apparent density; BMC, bone mineral content; TF, total femur; L1-L4, lumbar vertebrae L1 to L4; WB, whole body; NA, not applicable. There were no significant differences between or within groups for any of the variables.

function of active disease are indeed necessary. Second, the healthy children did not participate in the exercise training program, thus precluding any comparison between patients and controls with respect to adaptive responses to exercise (for example, magnitude of changes). Finally, this was a short-term intra-hospital supervised intervention. Further studies should investigate the efficacy, safety and feasibility of other training program (such as, recreational physical activity, sports-related activities, physical education classes, and home-based programs). Moreover, it is imperative to investigate the long-term effects of exercise (or spontaneous physical activity) in

more robust outcomes (for example, incidence of institutionalization, disease flares, health-related quality of life, cardiovascular events and lipid and bone metabolism).

Conclusions

In conclusion, this study demonstrated for the first time that a three-month supervised moderate-intensity aerobic exercise training program can be safe and effective in ameliorating the cardiorespiratory capacity and the autonomic function in C-SLE patients. These findings stress the potential role of exercise training in the management of C-SLE, strengthening previous evidence of the beneficial effects of exercise in other pediatric rheumatic diseases.

Abbreviations

BA: bone area; BMAD: bone mineral apparent density; BMC: bone mineral content; BMD: bone mineral density; BMI: body mass index; C: healthy control group; C3: complement 3; C4: complement 4; CR: chronotropic reserve; CRP: C-reactive protein; C-SLE: childhood-onset systemic lupus erythematosus; CVD: cardiovascular disease; ΔHRR: heart rate recovery; ΔHRR1: heart rate recovery at the first minute; ΔHRR2: heart rate recovery at the second minute; DXA: dual-energy x-ray absorptiometry; ES: effect size; ESR: erythrocyte sedimentation rate; HR: heart rate; JDM: juvenile dermatomyositis; NT: non-trained C-SLE group; POST: 12 weeks post-intervention; PRE: pre-intervention (baseline); RCP: respiratory compensation point; RER: respiratory exchange ratio; SLE: systemic lupus erythematosus; SLEDAI: systemic lupus erythematosus disease activity index; SLICC/ACR-DI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index; TR: trained C-SLE group; VAT: ventilatory anaerobic threshold; VO₂: oxygen consumption; VO₂ peak: peak oxygen consumption.

Authors' contributions

Study conception and design: DMLP, CAS, BG, ALSP, EB, and HR. Acquisition of data: DMLP, CAS, AMES, RMRP, APH, and FBB. Analysis and interpretation of data: DMLP, CAS, AEMS, FBB, RMRP, ALSP, APH, BG, EB, and HR. All of the authors were involved in drafting the article or revising it critically for important intellectual content, and all of the authors approved the final version to be submitted for publication. The authors had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Competing interests

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgements

This study was supported by Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; 2011/08302-0 for FBB), by Conselho Nacional do Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ - 300559/2009-7 to RMRP and 302724/2011-7 to CAS), by Federico Foundation to RMRP and CAS, and by Núcleo de Apoio à Pesquisa 'Saúde da Criança e do Adolescente' da USP (NAP-CriAd) to CAS.

Author details

¹Division of Rheumatology, School of Medicine, University of São Paulo, Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 255 - São Paulo, SP, CEP 05403-000, Brazil.

²School of Physical Education and Sport, University of São Paulo, Rua Professor Mello Moraes, 65- São Paulo, SP, CEP 05025-010, Brazil. ³Pediatric Rheumatology Unit, Children's Institute, School of Medicine, University of São Paulo, Av. Dr. Arnaldo, 455 - Cerqueira César, São Paulo, SP, CEP 01246-903, Brazil.

Received: 17 October 2012 Revised: 22 January 2013

Accepted: 19 March 2013 Published: 26 March 2013

References

- Kamphuis S, Silverman ED: **Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus.** *Nat Rev Rheumatol* 2010, **6**:538-546.
- González B, Hernández P, Olguín H, Miranda M, Lira L, Toso M, Quezada A, Norambuena X, Talesnik E, Méndez C, Navarrete C: **Changes in the survival of patients with systemic lupus erythematosus in childhood: 30 years experience in Chile.** *Lupus* 2005, **14**:918-923.
- Levy DM, Kamphuis S: **Systemic lupus erythematosus in children and adolescents.** *Pediatr Clin North Am* 2012, **59**:345-364.
- Benseler SM, Silverman ED: **Systemic lupus erythematosus.** *Rheum Dis Clin North Am* 2007, **33**:471-498.
- Chung CP, Avalos I, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P, Michael Stein C: **High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors.** *Ann Rheum Dis* 2007, **66**:208-214.
- El Magadmi M, Ahmad Y, Turkie W, Yates AP, Sheikh N, Bernstein RM, Durrington PN, Laing I, Bruce IN: **Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus.** *J Rheumatol* 2006, **33**:50-56.
- Aydemir M, Yazisiz V, Basarici I, Avci AB, Erbasan F, Belgi A, Terzioğlu E: **Cardiac autonomic profile in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus.** *Lupus* 2010, **19**:255-261.
- Robb-Nicholson LC, Daltroy L, Eaton H, Gall V, Wright E, Hartley LH, Schur PH, Liang MH: **Effects of aerobic conditioning in lupus fatigue: a pilot study.** *Br J Rheumatol* 1989, **28**:500-505.
- Miossi R, Benatti FB, Luciane de Sa Pinto A, Lima FR, Borba EF, Prado DM, Perandini LA, Gualano B, Bonfa E, Roschel H: **Using exercise training to counterbalance chronotropic incompetence and delayed heart rate recovery in systemic lupus erythematosus: A randomized trial.** *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012, **64**:1159-1166.
- Daltroy LH, Robb-Nicholson C, Iversen MD, Wright EA, Liang MH: **Effectiveness of minimally supervised home aerobic training in patients with systemic rheumatic disease.** *Br J Rheumatol* 1995, **34**:1064-1069.
- Tench C, Bentley D, Vleck V, McCurdie I, White P, D'Cruz D: **Aerobic fitness, fatigue, and physical disability in systemic lupus erythematosus.** *J Rheumatol* 2002, **29**:474-481.
- Houghton KM, Tucker LB, Potts JE, McKenzie DC: **Fitness, fatigue, disease activity, and quality of life in pediatric lupus.** *Arthritis Rheum* 2008, **59**:537-545.
- Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H: **Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis.** *JAMA* 2009, **301**:2024-2035.
- Ramsey-Goldman R, Schilling EM, Dunlop D, Langman C, Greenland P, Thomas RJ, Chang RW: **A pilot study on the effects of exercise in patients with systemic lupus erythematosus.** *Arthritis Care Res* 2000, **13**:262-269.
- Clarke-Jensen AC, Fredriksen PM, Lilleby V, Mengshoel AM: **Effects of supervised aerobic exercise in patients with systemic lupus erythematosus: a pilot study.** *Arthritis Rheum* 2005, **53**:308-312.
- Carvalho MR, Sato EI, Tebexreni AS, Heidecher RT, Schenkman S, Neto TL: **Effects of supervised cardiovascular training program on exercise tolerance, aerobic capacity, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus.** *Arthritis Rheum* 2005, **53**:838-844.
- Bar-Or O, Rowland TW: **Pediatric Exercise Medicine: From Physiologic Principles to Health Care Application.** Champaign: Human Kinetics; 2004.
- Carreno L, Lopez-Longo FJ, Monteagudo I, Rodriguez-Mahou M, Bascones M, Gonzalez CM, Saint-Cyr C, Lapointe N: **Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus.** *Lupus* 1999, **8**:287-292.
- Hoffman IE, Lauwerys BR, De Keyser F, Huizinga TW, Isenberg D, Cebecauer L, Dehorne J, Joos R, Hendrickx G, Houssiau F, Elewaut D: **Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus.** *Ann Rheum Dis* 2009, **68**:412-415.
- Araujo DB, Borba EF, Silva CA, Campos LM, Pereira RM, Bonfa E, Shinjo SK: **Alveolar hemorrhage: distinct features of juvenile and adult onset systemic lupus erythematosus.** *Lupus* 2012, **21**:872-877.
- Ardoin SP, Schanberg LE: **Paediatric rheumatic disease: lessons from SLE: children are not little adults.** *Nat Rev Rheumatol* 2012, **8**:444-445.
- Omori C, Prado DM, Gualano B, Sallum AM, Sa-Pinto AL, Roschel H, Perondi MB, Silva CA: **Responsiveness to exercise training in juvenile dermatomyositis: a twin case study.** *BMC Musculoskelet Disord* 2010, **11**:270.
- Omori CH, Silva CA, Sallum AM, Rodrigues Pereira RM, Luciane de Sa Pinto A, Roschel H, Gualano B: **Exercise training in juvenile dermatomyositis.** *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012, **64**:1186-1194.
- Stephens S, Feldman BM, Bradley N, Schneiderman J, Wright V, Singh-Grewal D, Lefebvre A, Benseler SM, Cameron B, Laxer R, O'Brien C, Schneider R, Silverman E, Spiegel L, Stinson J, Tyrrell PN, Whitney K, Tse SM: **Feasibility and effectiveness of an aerobic exercise program in children with fibromyalgia: results of a randomized controlled pilot trial.** *Arthritis Rheum* 2008, **59**:1399-1406.
- Prado DM, Gualano B, Pinto AL, Sallum AM, Perondi MB, Roschel H, Silva CA: **Exercise in a child with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome.** *Med Sci Sports Exerc* 2011, **43**:2221-2223.
- Gualano B, Sa Pinto AL, Perondi B, Leite Prado DM, Omori C, Almeida RT, Sallum AM, Silva CA: **Evidence for prescribing exercise as treatment in pediatric rheumatic diseases.** *Autoimmun Rev* 2010, **9**:569-573.
- Hochberg MC: **Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.** *Arthritis Rheum* 1997, **40**:1725.
- Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB: **Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000.** *J Rheumatol* 2002, **29**:288-291.
- Brunner HI, Silverman ED, To T, Bombardier C, Feldman BM: **Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: cumulative disease activity and medication use predict disease damage.** *Arthritis Rheum* 2002, **46**:436-444.
- Braga A, Nunes N: **Avaliação Cardiopulmonar.** *Cardiologia do Exercício: do Atleta ao Cardiopata*. 1 edition. São Paulo: Manole; 2005, 128-147.
- Rowland TW: **Aerobic exercise testing protocols.** *Pediatric Laboratory Exercise Testing* Champaign: Human Kinetics; 1993, 19-41.
- Machado F, Denadai B: **Validade das Equações Preditivas da Frequência Cardíaca Máxima para Crianças e Adolescentes.** *Arq Bras Cardiol* 2011, **97**:136-140.
- Taylor A, Konrad PT, Norman ME, Harcke HT: **Total body bone mineral density in young children: influence of head bone mineral density.** *J Bone Miner Res* 1997, **12**:652-655.
- Crabtree N, Leonard M, Zemel B: **Dual-energy x-ray absorptiometry.** In *Bone densitometry in growing patients: guidelines for clinical practice*. Edited by: Sawyer A, Bachrach L, Funch E. Totowa, NJ: Humana Press Inc; 2007:41-57.
- Baim S, Wilson CR, Lewiecki EM, Luckey MM, Downs RW Jr, Lentle BC: **Precision assessment and radiation safety for dual-energy X-ray absorptiometry: position paper of the International Society for Clinical Densitometry.** *J Clin Densitom* 2005, **8**:371-378.
- Cohen J: **Statistical power analysis for the behavioral sciences.** Hillsdale, USA: Lawrence Erlbaum Associates; 2 1988.
- Rosenwinkel ET, Bloomfield DM, Arwady MA, Goldsmith RL: **Exercise and autonomic function in health and cardiovascular disease.** *Cardiol Clin* 2001, **19**:369-387.
- do Prado DL, Gualano B, Miossi R, Sa-Pinto A, Lima F, Roschel H, Borba E, Bonfa E: **Abnormal chronotropic reserve and heart rate recovery in patients with SLE: a case-control study.** *Lupus* 2011, **20**:717-720.
- Dogdu O, Yarlioglues M, Kaya MG, Ardic I, Oguzhan N, Akpek M, Sahin O, Akyol L, Kelesoglu S, Koc F, Ozdogru I, Oguzhan A: **Deterioration of heart rate recovery index in patients with systemic lupus erythematosus.** *J Rheumatol* 2010, **37**:2511-2515.
- Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS: **Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG.** *JAMA* 2000, **284**:1392-1398.
- Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS: **Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality.** *N Engl J Med* 1999, **341**:1351-1357.
- Tench CM, McCarthy J, McCurdie I, White PD, D'Cruz DP: **Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise.** *Rheumatology (Oxford)* 2003, **42**:1050-1054.
- Keteyian SJ, Brawner CA, Schairer JR, Levine TB, Levine AB, Rogers FJ, Goldstein S: **Effects of exercise training on chronotropic incompetence in patients with heart failure.** *Am Heart J* 1999, **138**:233-240.

doi:10.1186/ar4205

Cite this article as: Prado et al.: Exercise training in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a controlled randomized trial. *Arthritis Research & Therapy* 2013 **15**:R46.

**Submit your next manuscript to BioMed Central
and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit

APÊNDICE 3- Artigo “Using exercise training to counterbalance chronotropic incompetence and delayed heart rate recovery in systemic lupus erythematosus: a randomized trial”, publicado na Arthritis Care and Research, em Agosto de 2012.

Using Exercise Training to Counterbalance Chronotropic Incompetence and Delayed Heart Rate Recovery in Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized Trial

RENATA MIOSSI, FABIANA B. BENATTI, ANA LÚCIA DE SÁ PINTO, FERNANDA R. LIMA, EDUARDO F. BORBA, DANILO M. L. PRADO, LUIZ AUGUSTO PERANDINI, BRUNO GUALANO, ELOISA BONFÁ, AND HAMILTON ROSCHEL

Objective. To evaluate the efficacy of a 3-month exercise training program in counteracting the chronotropic incompetence and delayed heart rate recovery in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Methods. A 12-week randomized trial was conducted. Twenty-four inactive SLE patients were randomly assigned into 2 groups: trained (T; $n = 15$, 3-month exercise program) and nontrained (NT; $n = 13$). A sex-, body mass index-, and age-matched healthy control (C) group ($n = 8$) also underwent the exercise program. Subjects were assessed at baseline and at 12 weeks after training. Main measurements included the chronotropic reserve (CR) and the heart rate (HR) recovery (Δ HRR) as defined by the difference between HR at peak exercise and at both the first (Δ HRR1) and second (Δ HRR2) minutes after the exercise test.

Results. Neither the NT SLE patients nor the C group presented any change in the CR or in Δ HRR1 and Δ HRR2 ($P > 0.05$). The exercise training program was effective in promoting significant increases in CR ($P = 0.007$, effect size [ES] 1.15) and in Δ HRR1 and Δ HRR2 ($P = 0.009$, ES 1.12 and $P = 0.002$, ES 1.11, respectively) in the SLE T group when compared with the NT group. Moreover, the HR response in SLE patients after training achieved parameters comparable to the C group, as evidenced by the analysis of variance and by the Z score analysis ($P > 0.05$, T versus C). Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index scores remained stable throughout the study.

Conclusion. A 3-month exercise training program was safe and capable of reducing the chronotropic incompetence and the delayed Δ HRR observed in physically inactive SLE patients.

INTRODUCTION

The prognosis of systemic lupus erythematosus (SLE) has improved in the last few decades (1) as a consequence of earlier diagnosis and advances in drug therapy and other supporting treatments (2). Therefore, clinical and scientific focus has gradually shifted toward associated comorbidities, e.g., premature cardiovascular disease (CVD), which is currently considered to be the major cause of mortality in SLE (1,2).

Importantly, the increased risk of CVD in SLE is attributed not only to an accumulation of traditional risk factors (e.g., higher body mass index [BMI], diabetes mellitus, hypertension, and dyslipidemia) (3,4), but also to glucocorticoid therapy and other factors associated with the disease itself, such as systemic inflammation (5,6) and autonomic nervous system dysfunction (7).

Heart rate (HR) regulation during and after a graded exercise has been recognized as an important indicator of

The Laboratory of Physical Conditioning for Rheumatologic Patients received an institutional grant from Bank of America Merrill Lynch. Dr. Benatti's work was supported by the Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (2011/53319-3). Dr. Borba's work was supported by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (303165/2008-1) and the Federico Foundation. Dr. Bonfá's work was supported by the Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (2010/10749-0) and the Federico Foundation.

Renata Miossi, MD, Fabiana B. Benatti, PhD, Ana Lúcia de Sá Pinto, MD, PhD, Fernanda R. Lima, MD, PhD, Eduardo F. Borba, MD, PhD, Danilo M. L. Prado, MSc, Luiz Augusto Perandini, MSc, Bruno Gualano, PhD, Eloisa Bonfá, MD, PhD, Hamilton Roschel, PhD: University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil.

Address correspondence to Hamilton Roschel, PhD, Avenue Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 255, Sao Paulo, SP Brazil, CEP: 05403-000. E-mail: hars@usp.br.

Submitted for publication November 3, 2011; accepted in revised form March 12, 2012.

Significance & Innovations

- This is the first study to demonstrate that exercise training is a safe and effective strategy to counterbalance chronotropic incompetence and delayed heart rate recovery in systemic lupus erythematosus (SLE) patients.
- Exercise training surfaces as an important non-pharmacologic adjuvant treatment in SLE.

the autonomic nervous system function (8). In this regard, it has been demonstrated that the HR recovery (Δ HRR) following exercise is an index of vagal activity, whereas the chronotropic response is an index of both sympathetic and parasympathetic tonus (9). Recently, do Prado et al (10) and Dogdu et al (11) have reported that SLE patients present an abnormal HR response to exercise, namely a chronotropic incompetence (10) and a delayed postexercise Δ HRR (10,11), suggesting a dysautonomia and consequently an increased cardiovascular risk.

It is well known that endurance exercise training improves cardiovascular autonomic function by reducing sympathetic tonus and increasing parasympathetic activity at rest and during exercise (12), which leads to a lower resting HR and a more efficient Δ HRR following exercise. However, to our knowledge, no study has evaluated whether an exercise training program can positively modulate the autonomic function in SLE patients. Therefore, the aim of the present study was to evaluate the safety and the efficacy of a 3-month exercise training program in counteracting the chronotropic incompetence and delayed Δ HRR in SLE patients.

PATIENTS AND METHODS

Experimental design and patients. A 12-week randomized trial was conducted between May 2010 and April 2011 in the Laboratory of Physical Conditioning for Rheumatologic Patients of the School of Medicine, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil. Physically inactive women with SLE were randomly assigned to participate in a supervised exercise training program (T group) or to remain physically inactive (NT group). Additionally, sex-, BMI-, and age-matched healthy subjects were invited to perform a supervised exercise training program, serving as controls (C group). At baseline and after 12 weeks of the intervention, we assessed the HR response during and after a maximal-graded exercise. The SLE patients fulfilled the revised American College of Rheumatology criteria for SLE (13). Disease activity was determined by means of the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) scores (14). Additionally, the SLE patients were assessed for plasma levels of complement C3 and C4, aldolase, uric acid, creatine kinase (CK), and C-reactive protein (CRP). The inclusion criteria were ages 20–40 years, being physically inactive for at least 6 months before entering the study, and a SLEDAI score ≤ 4 . Exclusion

criteria included cardiovascular dysfunction, rhythm and conduction disorders, musculoskeletal disturbances, kidney and pulmonary involvements, peripheral neuropathy, use of tobacco, treatment with lipid-lowering drugs, fibromyalgia, and use of chronotropic or antihypertensive drugs. Healthy control subjects were not taking any medication, except contraceptive drugs (100%). SLE patients and healthy controls had not engaged in regular physical activity programs for at least 6 months before the commencement of the study and were instructed to maintain their usual living activities and not to engage in any other regular exercise programs throughout the study. This study was approved by the local ethics committee and all the subjects signed the informed consent.

Exercise training program. The program consisted of 12 weeks of supervised exercise training performed twice a week. Training sessions were composed of a 5-minute treadmill warmup followed by 35–40 minutes of resistance training, 30 minutes of treadmill aerobic training, and 5 minutes of stretching exercises. All sessions were monitored by at least 1 fitness professional. The exercise program was performed in a hospital gymnasium (Laboratory of Assessment and Conditioning in Rheumatology, School of Medicine, University of Sao Paulo, Brazil). Resistance training included 7 exercises for the main muscle groups (e.g., bench press, leg press, latissimus dorsi pull-down, leg extension, seated row, squat, and sit-up). Patients were required to perform 4 sets of 8–12 repetitions maximum (RM), except during the first week, when a reduced volume of 2 sets of 15–20 RM for each exercise was performed (as an adaptation period to resistance training). Overload progression was implemented when the subject could perform >12 repetitions on the last training set for 2 consecutive workouts. Aerobic training intensity was set at the corresponding HR between the ventilatory anaerobic threshold (VAT) and 10% below the respiratory compensation point (RCP).

Cardiorespiratory exercise testing. The cardiorespiratory exercise test was performed on a treadmill (Centurion, Model 200, Micromed) using a maximal-graded exercise protocol (15). The recovery period was set at 2 minutes using the initial workload (1.7 mph). Oxygen consumption (VO_2) and carbon dioxide output were obtained through breath-by-breath sampling and expressed as a 30-second average using an indirect calorimetry system (Cortex Model Metalyzer III B). HR was continuously recorded at rest, during exercise, and at recovery using a 12-lead electrocardiogram (Ergo PC Elite, Micromed). Peak VO_2 , VAT, and RCP were determined according to previously described criteria (15).

HR response during exercise and recovery. HR response during exercise was evaluated by the chronotropic reserve (CR) as follows: $[\text{CR}] = [\text{peak HR} - \text{resting HR} / 220 - \text{age} - \text{resting HR}] \times 100$ (16). Δ HRR was defined as the difference between HR at peak exercise and at both the first (Δ HRR1) and second (Δ HRR2) minutes after exercise. Absolute change (Δ) was used to calculate the difference

Figure 1. Flow diagram of the patients. SLE = systemic lupus erythematosus. T = trained; NT = nontrained; C = controls.

between the HR at peak exercise and at the first and second minutes after the exercise test. Relative change ($\Delta\%$) for HR was calculated for the intervals between rest to VAT, rest to RCP, and rest to peak exercise.

Statistical analysis. The data are presented as means and SDs. As the primary analysis, intent-to-treat analysis was used for each comparison irrespective of the compliance with exercise training. Missing data were imputed using the unconditional mean imputation at 12 weeks after intervention (POST). Additionally, 2 other simulated scenarios were tested, using the mean $\pm$ 1 SD of each variable at POST (17,18) (data not shown). The 3 simulations led to similar results. As a secondary analysis (presented throughout as supplementary data) we included only the subjects with the completed data.

After the normality and homogeneity of the variance were confirmed, Student's unpaired *t*-tests and Fisher's exact tests were used to assess baseline differences between SLE patients and healthy control subjects for all dependent variables. The dependent variables were compared using a mixed model. Single degree of freedom contrasts were used to determine significant mean differences between groups. Additionally, individual pre- and posttraining values for CR, Δ HRR1, Δ HRR2, and HR variability from rest to VAT, rest to RCP, and rest to peak of exercise were transformed in Z scores, having the values of the control group at baseline as a reference. Z scores were also compared using a mixed model. These comparisons indicate whether the SLE trained group approached refer-

ence values for healthy subjects. Finally, effect sizes (ES) were estimated for the POST assessments using the pooled SDs of the 2 independent samples at POST (19). The significance level was previously set at *P* values less than 0.05. All of the analyses were performed using SAS software, version 8.2.

RESULTS

Patients. Thirty SLE patients met the inclusion criteria and were randomly assigned to the experimental groups ($n = 15$ for the T group and $n = 15$ for the NT group). Two patients from the NT group withdrew from the study due to personal reasons before baseline assessments and were excluded from both primary and secondary analysis. Four patients did not complete all of the final examinations (1 from the T group and 3 from the NT group). Therefore, 28 patients were included in the primary analysis (T group = 15, NT group = 13), and 24 were included in the secondary analysis (Figure 1). Fifteen healthy subjects met the inclusion criteria for the control group. Three subjects withdrew due to personal reasons and 4 subjects did not complete all of the final examinations. Therefore, 8 healthy control subjects were included in the analysis ($n = 8$ for the C group).

Table 1 shows the demographic data of SLE patients and healthy control subjects at baseline. The groups were similar regarding age, weight, height, BMI values, and drug regimen at baseline ($P > 0.05$). In addition, disease parameters and treatment were alike in the T and NT SLE groups.

Table 1. Demographic data at baseline*

	SLE patients (n = 24)			Controls (n = 8)	P (SLE vs. controls)
	Trained (n = 14)	Nontrained (n = 10)	P (trained vs. nontrained)		
Age, mean $\pm$ SD years	31.4 $\pm$ 5.9	31.0 $\pm$ 4.8	0.99	30.9 $\pm$ 8.3	0.94
Body weight, mean $\pm$ SD kg	65.4 $\pm$ 11.1	58.7 $\pm$ 7.2	0.10	61.3 $\pm$ 7.7	0.70
Height, mean $\pm$ SD meters	1.6 $\pm$ 0.05	1.6 $\pm$ 0.07	0.20	1.6 $\pm$ 0.06	0.72
BMI, mean $\pm$ SD kg/m ²	25.3 $\pm$ 4.7	23.6 $\pm$ 1.9	0.28	23.9 $\pm$ 3.2	0.59
SLEDAI score, mean $\pm$ SD	0.9 $\pm$ 1.5	1.0 $\pm$ 1.3	0.90	—	—
Disease duration, no. of years	6.1	6.4	—	—	—
Drugs, no. (%)					
Prednisone	10 (66.7)	8 (61.5)	—	1.0	—
Prednisone $\geq$ 20 mg/day†	2 (13.3)	1 (7.1)	—	1.0	—
Azathioprine	8 (53.3)	5 (38.4)	—	0.47	—
Chloroquine	12 (80)	12 (92.3)	0.6	—	—
Methotrexate	1 (6.7)	3 (23.0)	—	0.3	—
Mycophenolate mofetil	4 (26.7)	2 (15.3)	—	0.65	—
Cyclophosphamide	1 (6.7)	0	—	1.0	—
Medroxyprogesterone	4 (26.7)	7 (53.8)	—	0.2	—

* SLE = systemic lupus erythematosus; BMI = body mass index; SLEDAI = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.
† Prednisone $\geq$ 20 mg/day represents only patients in use of $\geq$ 20 mg of prednisone per day.

Secondary analysis revealed similar results (Supplementary Table 1, available in the online version of this article at [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)2151-4658](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)2151-4658)).

Safety analysis. Mean $\pm$ SD SLEDAI scores remained stable throughout the study in the T group (0.9 ± 1.5 versus 0.8 ± 1.2 , $P = 0.9$ for primary analysis; 1.0 ± 1.5 versus 0.9 ± 1.3 , $P = 0.8$ for secondary analysis) and the NT group (1.0 ± 1.3 versus 1.3 ± 1.2 , $P = 0.6$ for primary analysis; 1.2 ± 1.4 versus 1.4 ± 1.4 , $P = 0.7$ for secondary analysis). Additionally, the levels of complement C3 and C4, aldolase, uric acid, CK, and CRP were also unchanged

in both groups in both analyses ($P > 0.05$; data not shown). No clinical evidence of excessive exhaustion, pain, osteoarticular injury, muscle soreness, or any other adverse event was noticed.

Baseline HR response. The cardiorespiratory parameters and HR response during and after a maximal graded exercise at baseline are shown in Table 2 (primary analysis) and in Supplementary Table 2 (secondary analysis; available in the online version of this article at [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)2151-4658](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)2151-4658)). The SLE patients presented lower peak HR, peak VO_2 , and CR when compared with the healthy control subjects. In addi-

Table 2. Cardiorespiratory measurements and HR response during and after a maximal graded exercise at baseline*

	SLE patients (n = 24)			Controls (n = 8)	P (SLE vs. controls)
	Trained (n = 14)	Nontrained (n = 10)	P (trained vs. nontrained)		
Resting HR, bpm	95.6 $\pm$ 14.0	94.7 $\pm$ 14.2	0.99	90.4 $\pm$ 9.2	0.36
Peak HR, bpm	170.7 $\pm$ 13.4	165.1 $\pm$ 13.7	0.84	182.6 $\pm$ 5.5	0.0062
Peak VO_2 , ml/kg/minute	24.8 $\pm$ 4.8	25.5 $\pm$ 3.1	0.99	31.0 $\pm$ 4.8	0.0001
Chronotropic reserve, %	81.3 $\pm$ 15.0	76.1 $\pm$ 18.1	0.91	93.5 $\pm$ 4.9	0.01
HR, $\Delta\%$					
Rest to VAT	29.8 $\pm$ 18.8	38.9 $\pm$ 21.7	0.82	49.2 $\pm$ 15.4	0.05
Rest to RCP	64.6 $\pm$ 26.1	54.9 $\pm$ 12.1	0.84	85.0 $\pm$ 19.8	0.005
Rest to peak	81.1 $\pm$ 21.8	69.8 $\pm$ 19.3	0.78	103.6 $\pm$ 18.3	0.001
HR recovery					
ΔHRR1	24.0 $\pm$ 9.8	25.4 $\pm$ 12.8	0.99	33.8 $\pm$ 6.6	0.03
ΔHRR2	39.5 $\pm$ 10.3	37.9 $\pm$ 13.1	0.99	52.0 $\pm$ 5.7	0.003

* Values are the mean $\pm$ SD unless indicated otherwise. Student's *t*-tests and Fisher's exact tests were used to assess possible differences between systemic lupus erythematosus (SLE) patients (pooled data, including both trained and nontrained groups) and healthy control patients at baseline. Relative change ($\Delta\%$) for heart rate (HR) was calculated for the intervals between rest to ventilator anaerobic threshold (VAT), rest to respiratory compensation point (RCP), and rest to peak of exercise. Absolute change (Δ) was used to calculate the difference between the HR at peak exercise and at the first HR recovery (ΔHRR1) and second minutes (ΔHRR2) after the exercise test. bpm = beats per minute; VO_2 = oxygen consumption.

Table 3. Effects of exercise training on cardiorespiratory measurements and HR response during and after a maximal graded exercise in SLE patients*

Variable	SLE trained (n = 14)	SLE nontrained (n = 10)	Controls (n = 8)
Chronotropic reserve (%)			
Pre	81.3 ± 15.0†	76.1 ± 18.1†	93.5 ± 4.9
Post	95.4 ± 9.2‡	75.6 ± 16.6†	95.9 ± 10.4
HR (Δ%)			
Rest to VAT			
Pre	29.8 ± 18.8†	38.9 ± 21.7†	49.2 ± 15.4
Post	56.0 ± 22.2	34.9 ± 15.7†	49.6 ± 21.5
Rest to RCP			
Pre	69.6 ± 26.1†	54.9 ± 12.0†	85.0 ± 19.8
Post	102.1 ± 22.1‡	68.7 ± 25.3†	98.4 ± 18.8
Rest to peak exercise			
Pre	81.1 ± 21.8†	69.8 ± 19.3†	103.6 ± 18.3
Post	129.3 ± 21.8‡	90.6 ± 30.3†	121.6 ± 23.3
Heart rate recovery (ΔHRR)			
ΔHRR1			
Pre	24.1 ± 9.8†	25.4 ± 12.8†	33.8 ± 6.6
Post	40.9 ± 10.3‡	26.7 ± 9.3†	38.2 ± 10.0
ΔHRR2			
Pre	39.5 ± 10.3†	37.8 ± 13.1†	52.0 ± 5.7
Post	57.2 ± 11.9‡	39.5 ± 13.4†	53.6 ± 7.6

* Values are the mean ± SD (mixed model for repeated measures). Relative change (Δ%) for heart rate (HR) was calculated for the intervals between rest to ventilator anaerobic threshold (VAT), rest to respiratory compensation point (RCP), and rest to peak of exercise. Absolute change (Δ) was used to calculate the difference between the HR at peak exercise and at the first (ΔHRR1) and second minutes (ΔHRR2) after the exercise test. SLE = systemic lupus erythematosus.

† Indicates between-group differences ($P < 0.05$, versus controls).

‡ Indicates simple effects ($P < 0.05$, pre versus post) and indicates between-group differences ($P < 0.05$, versus SLE nontrained).

tion, the relative change in heart rate (Δ%) from rest to VAT, rest to RCP, and rest to peak of exercise and the ΔHRR response (ΔHRR1 and ΔHRR2) were also significantly lower in the SLE patients when compared with controls. No significant differences were observed at baseline for any of the parameters between the SLE groups (T and NT).

HR response after the 3-month exercise training program. As expected, neither the NT SLE patients nor the C group presented any change in the CR or in the relative change in HR (Δ%) from rest to VAT, rest to RCP, and rest to peak of exercise. Also, the ΔHRR values (ΔHRR1 and ΔHRR2) were not different over time in both the NT SLE patients and the C group.

Interestingly, the exercise training program (T group) was effective in promoting significant increases in CR ($P = 0.007$, ES 1.21 for primary analysis; $P = 0.0003$, ES 1.15 for secondary analysis; T group versus NT group), relative change in HR (Δ%) from rest to VAT ($P = 0.01$, ES 0.96 for primary analysis; $P = 0.01$, ES 0.9 for secondary analysis; T group versus NT group), rest to RCP ($P = 0.004$, ES 1.16 for primary analysis; $P = 0.001$, ES 1.1 for secondary analysis; T group versus NT group), and rest to peak of exercise ($P = 0.001$, ES 1.20 for primary analysis; $P = 0.0003$, ES 1.14 for secondary analysis; T group versus NT group) when compared with their counterparts that remained untrained (NT group). The trained SLE patients also showed increased ΔHRR1 ($P = 0.009$, ES 1.18 for

primary analysis; $P = 0.02$, ES 1.12 for secondary analysis) and ΔHRR2 ($P = 0.002$, ES 1.16 for primary analysis; $P = 0.01$, ES 1.11 for secondary analysis) when compared with the NT SLE patients after the 12-week intervention. Table 3 and Supplementary Table 3 (available in the online version of this article at [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)2151-4658](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)2151-4658)) show the HR response data.

Moreover, after the 3-month exercise training program, the HR response parameters during and after exercise were similar between the T SLE patients and those of the healthy control subjects ($P > 0.05$, T group versus C group). These data are further evidenced by the Z score analysis calculated for the SLE groups. Considering the healthy subjects as reference, the T SLE patients significantly improved the CR ($P = 0.008$ for primary analysis, $P = 0.009$ for secondary analysis), the relative change in HR (Δ%) from rest to VAT ($P = 0.04$ for primary analysis, $P = 0.07$ for secondary analysis), rest to RCP ($P = 0.002$ for primary analysis, $P = 0.01$ for secondary analysis), and rest to peak of exercise ($P = 0.001$ for primary analysis, $P = 0.006$ for secondary analysis), and the ΔHRR1 ($P = 0.007$ for primary analysis, $P = 0.01$ for secondary analysis) and ΔHRR2 ($P = 0.003$ for primary analysis, $P = 0.01$ for secondary analysis) when compared with the NT SLE group. Additionally, Z score data also demonstrated that the T SLE patients actually moved from an average of -4 to -1 SD from reference values to approximately 0 to 1 SD

Figure 2. Z scores calculated at baseline (PRE) and after 12 weeks of intervention (POST) for the systemic lupus erythematosus groups assuming the control group as a reference at baseline for **A**, chronotropic reserve; **B**, absolute change in heart rate at the first minute after exercise (Δ HRR1); and **C**, absolute change in heart rate at the second minute after exercise (Δ HRR2). * = between-group differences (trained group versus nontrained group; $P < 0.05$); A.U. = arbitrary units; bpm = beats per minute.

after the 12-week exercise program in the selected variables. Figures 2 and 3 (and Supplementary Figures 1 and 2, available in the online version of this article at [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)2151-4658](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)2151-4658)) show the Z score data.

DISCUSSION

The novel finding of this study is that an exercise training program was effective in counteracting the chronotropic incompetence and the delayed Δ HRR observed in SLE, which are considered important noninvasive markers of autonomic dysfunction (9–11).

The prevalence of cardiac autonomic dysfunction is significantly higher in SLE patients than in their healthy peers (7,9–11,20,21). Notably, impaired autonomic function is associated with all-cause mortality (22), particularly with increased risk of cardiovascular events (12,23). Therefore, strategies capable of improving the autonomic function are of upmost importance in SLE patients who are already at increased CVD risk (7,9–11,20,21).

It is well known that exercise training, particularly endurance training, may attenuate dysautonomia in patients with CVD (9). Dimopoulos et al (24) and Keteyian et al (25) demonstrated that a 3- and 6-month endurance exercise training program, respectively, improved the CR and the Δ HRR in patients with chronic heart failure. Moreover, Adams et al (26) showed that 12-week exercise training led to improvements in the CR and Δ HRR, which were associated with a 33% decrease in the Duke prognostic 5-year predicted cardiovascular mortality rate in cardiovascular patients. Interestingly, the results of the present study extend this concept to SLE patients. Namely, the 3-month exercise training program induced significant improvements in the autonomic nervous system regulation, as reflected by the significant increase in the CR and Δ HRR in the T SLE group when compared with the NT SLE group. In fact, the latter parameters were comparable between the T SLE patients and their healthy peers after the intervention, allowing us to conclude that exercise training is capable of restoring normal autonomic function in SLE.

Figure 3. Z scores calculated at baseline (PRE) and after 12 weeks of intervention (POST) for the systemic lupus erythematosus groups assuming the control group as a reference at baseline for **A**, relative change in heart rate (Δ HR) from rest to the ventilator anaerobic threshold (VAT); **B**, relative change in heart rate (Δ HR) from rest to the respiratory compensation point (RCP); and **C**, relative change in heart rate (Δ HR) from rest to exercise peak. * = between-group differences (trained group versus nontrained group; $P < 0.05$); # = a tendency for between-group differences (trained group versus nontrained group; $P < 0.07$).

The underlying mechanism(s) by which exercise training may benefit the autonomic nervous system activity remain to be elucidated. However, it has been speculated that both the renin–angiotensin–aldosterone system and the nitric oxide availability may be involved as potential mediators of the exercise-induced autonomic modulation (27). In this regard, the exercise training is thought to down-regulate angiotensin II expression, which could lead to an increase in cardiac vagal activity (28). Additionally, exercise training may augment the levels of nitric oxide, which could also lead to increased parasympathetic and decreased sympathetic activity (27). Future studies are clearly required to substantiate these putative mechanisms. Finally, it is important to emphasize that the exercise training program did not provoke any adverse events, including disease exacerbation. Further studies are neces-

sary to evaluate whether this holds true for patients with active disease.

In conclusion, the present data demonstrate that 12 weeks of exercise training is safe and capable of significantly ameliorating the chronotropic incompetence and the delayed Δ HRR observed in SLE patients. These results provide unique evidence of the important role of a regular exercise training program in improving the autonomic function in SLE patients.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

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

Study conception and design. Miossi, Benatti, de Sá Pinto, Lima, Borba, Gualano, Bonfá, Roschel.

Acquisition of data. Miossi, Prado, Perandini.

Analysis and interpretation of data. Miossi, Benatti, Perandini, Gualano, Roschel.

REFERENCES

1. Doria A, Briani C. Primary prevention of systemic lupus erythematosus [letter]. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:576–7.
2. Sato H, Miida T, Wada Y, Maruyama M, Murakami S, Hasegawa H, et al. Atherosclerosis is accelerated in patients with long-term well-controlled systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Chim Acta* 2007;385:35–42.
3. Bruce IN. “Not only . . . but also”: factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1492–502.
4. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44:2331–7.
5. Chung CP, Avalos I, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P, et al. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Ann Rheum Dis* 2007;66:208–14.
6. El Magadmi M, Ahmad Y, Turkie W, Yates AP, Sheikh N, Bernstein RM, et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006;33:50–6.
7. Aydemir M, Yazisiz V, Basarici I, Avci AB, Erbasan F, Belgi A, et al. Cardiac autonomic profile in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19:255–61.
8. Tulppo MP, Makikallio TH, Seppanen T, Laukkanen RT, Hui-kuri HV. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *Am J Physiol* 1998;274:H424–9.
9. Rosenwinkel ET, Bloomfield DM, Arwady MA, Goldsmith RL. Exercise and autonomic function in health and cardiovascular disease. *Cardiol Clin* 2001;19:369–87.
10. Do Prado DL, Gualano B, Miossi R, Sa Pinto A, Lima F, Roschel H, et al. Abnormal chronotropic reserve and heart rate recovery in patients with SLE: a case-control study. *Lupus* 2011;20:717–20.
11. Dogdu O, Yarlioglu M, Kaya MG, Ardic I, Oguzhan N, Akpek M, et al. Deterioration of heart rate recovery index in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2010;37:2511–5.
12. Carter JB, Banister EW, Blaber AP. Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate. *Sports Med* 2003;33:33–46.
13. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271–7.
14. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, and the Committee on Prognosis Studies in SLE. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:630–40.
15. Braga A, Nunes N. Avaliação cardiopulmonar. In: Negrao CE, Baretto AC, editors. *Cardiologia do exercício: do atleta ao cardiopata*. 1st ed. São Paulo: Manole; 2005. p. 128–47.
16. Azarbal B, Hayes SW, Lewin HC, Hachamovitch R, Cohen I, Berman DS. The incremental prognostic value of percentage of heart rate reserve achieved over myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the prediction of cardiac death and all-cause mortality: superiority over 85% of maximal age-predicted heart rate. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:423–30.
17. White IR, Horton NJ, Carpenter J, Pocock SJ. Strategy for intention to treat analysis in randomised trials with missing outcome data. *BMJ* 2011;342:d40.
18. Saunders JA, Morrow-Howell N, Spitznagel E, Dore P, Proctor EK, Pescarino R. Imputing missing data: a comparison of methods for social work researchers. *Soc Work Res* 2006;30:19–31.
19. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale (CA): Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
20. Stojanovich L, Milovanovich B, de Luka SR, Popovich-Kuzmanovich D, Bisenich V, Djukanovich B, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in systemic lupus, rheumatoid arthritis, primary Sjögren’s syndrome and other autoimmune diseases. *Lupus* 2007;16:181–5.
21. Milovanovic B, Stojanovic L, Milicevic N, Vasic K, Bjelakovic B, Krotin M. Cardiac autonomic dysfunction in patients with systemic lupus, rheumatoid arthritis and sudden death risk. *Srp Arh Celok Lek* 2010;138:26–32.
22. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA* 2000;284:1392–8.
23. Vinik AI, Maser RE, Ziegler D. Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope? *Diabet Med* 2011;28:643–51.
24. Dimopoulos S, Anastasiou-Nana M, Sakellariou D, Drakos S, Kapsimalakou S, Maroulidis G, et al. Effects of exercise rehabilitation program on heart rate recovery in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:67–73.
25. Keteyian SJ, Brawner CA, Schairer JR, Levine TB, Levine AB, Rogers FJ, et al. Effects of exercise training on chronotropic incompetence in patients with heart failure. *Am Heart J* 1999;138:233–40.
26. Adams BJ, Carr JG, Ozonoff A, Lauer MS, Balady GJ. Effect of exercise training in supervised cardiac rehabilitation programs on prognostic variables from the exercise tolerance test. *Am J Cardiol* 2008;101:1403–7.
27. Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, Bacon SL. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can J Cardiol* 2010;26:303–12.
28. Edwards KM, Wilson KL, Sadja J, Ziegler MG, Mills PJ. Effects on blood pressure and autonomic nervous system function of a 12-week exercise or exercise plus DASH-diet intervention in individuals with elevated blood pressure. *Acta Physiol (Oxf)* 2011;203:343–50.

APÊNDICE 4- Artigo “Exercise in a child with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome”, publicado na Medicine and Science and Sports Exercise, em dezembro de 2011.

Exercise in a Child with Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome

DANILO M. PRADO¹, BRUNO GUALANO^{2,3}, ANA LÚCIA S. PINTO³, ADRIANA M. SALLUM², MARIA B. PERONDI², HAMILTON ROSCHEL^{2,3}, and CLOVIS ARTUR SILVA^{1,3}

¹Pediatric Rheumatology Unit, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, BRAZIL; ²School of Physical Education and Sport, University of São Paulo, São Paulo, BRAZIL; and ³Rheumatology Division, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, BRAZIL

ABSTRACT

PRADO, D. M., B. GUALANO, A. L. S. PINTO, A. M. SALLUM, M. B. PERONDI, H. ROSCHEL, and C. A. SILVA. Exercise in a Child with Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. *Med. Sci. Sports Exerc.*, Vol. 43, No. 12, pp. 2221–2223, 2011. Exercise training has emerged as a potential therapeutic strategy to counteract the decline in physical function and aerobic capacity in pediatric rheumatic disease. **Purpose:** We report for the first time on the effects of exercise training in juvenile systemic lupus erythematosus (JSLE) and antiphospholipid syndrome (APS). **Methods:** A 15-yr-old boy with JSLE and APS treated with warfarin, azathioprine, and prednisone underwent a 12-wk aerobic exercise training program to improve his physical capacity and functioning. Before and after the 12-wk exercise program, the patient was submitted to incremental cardiopulmonary tests to determine $\dot{V}O_{2peak}$, peak and submaximal exercise intensity, and time to exhaustion. In addition, a 6-min square-wave test was performed for assessing metabolic parameters. Functioning was assessed by using the visual analog scale. Laboratory parameters of inflammation were also assessed at baseline and 48 h after the last training session. **Results:** All the cardiopulmonary parameters (e.g., $\dot{V}O_{2max} = +36.0\%$, time to exhaustion = +67.8%, peak exercise intensity = +16.7%) and the metabolic cost of movement (e.g., energy expenditure = –28.3% to –33.3%, $\dot{V}O_2 = -29.3\%$ to –33.4%) were improved. Both disease activity and cumulative damage scores did not change after the intervention, and no evidence of exercise-induced exacerbation of inflammation was observed. Visual analog scale scores were also improved according to the patients' evaluation (before intervention = 8 vs after intervention = 10), parents' evaluation (before intervention = 8 vs after intervention = 10), and physicians' evaluation (before intervention = 6 vs after intervention = 9). **Conclusions:** This is the first evidence that a 12-wk supervised aerobic training program can be safe and effective in improving aerobic conditioning and physical function in a patient with JSLE and APS. In light of these findings, the therapeutic effects of exercise training in pediatric rheumatic diseases merit further investigations. **Key Words:** AEROBIC TRAINING, JUVENILE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, THERAPEUTIC EFFECTS, PEDIATRIC RHEUMATIC DISEASES

The prognosis of patients with pediatric rheumatic diseases has substantially improved. However, there has been an increasing concern with mid- or long-term adverse effects associated with its treatment as well as

the disease itself and functional capacity of the patients (1,6). In this respect, exercise training has emerged as a potential therapeutic strategy to counteract the decline in physical function and aerobic capacity in pediatric rheumatic disease (3).

In fact, our group (8) and others (9,10) have recently showed that regular exercise training can benefit patients with juvenile dermatomyositis, juvenile fibromyalgia, and juvenile idiopathic arthritis. To our knowledge, there is no evidence that exercise can be effective and safe in juvenile systemic lupus erythematosus (JSLE).

JSLE patients commonly present a low aerobic level, reduced exercise capacity, fatigue, and poor functioning (5). Theoretically, exercise might alleviate such symptoms (3). Herein, we report for the first time on the effects of exercise

Address for correspondence: Clovis Artur Silva, Ph.D., M.D., Rua Araioses, 152/81 – Vila Madalena, São Paulo - SP - Brazil, CEP – 05442-010; E-mail: clovis.silva@icr.usp.br.

Submitted for publication January 2011.

Accepted for Publication May 2011.

0195-9131/11/4312-2221/0

MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE®

Copyright © 2011 by the American College of Sports Medicine

DOI: 10.1249/MSS.0b013e318223b177

TABLE 1. Effects of a 12-wk aerobic training program on cardiopulmonary parameters during maximal exercise in a 15-yr-old patient with JSLE.

	Incremental Test			
	$\dot{V}O_{2peak}$ ($\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	Int_{peak} ($\text{mph}\cdot\%\text{slope}$)	Int_{VAT} ($\text{mph}\cdot\%\text{slope}$)	t_{exh} (min)
PRE	30.6	4–2	3–0	7.15
POST	41.6	5–4	3.5–0	12
$\Delta\text{change (\%)}$	36	25–100	16.7–0	67.8

$\dot{V}O_{2peak}$, peak oxygen consumption; Int_{peak} , peak exercise intensity (treadmill speed (mph) and treadmill slope (%)); Int_{VAT} , exercise intensity at VAT; t_{exh} , time to exhaustion; PRE, baseline; POST, after 12 weeks of intervention.

training in a 15-yr-old boy with JSLE and antiphospholipid syndrome (APS).

CASE STUDY

A 10-yr-old boy had a seizure episode, which improved after phenytoin therapy. Two months later, he was hospitalized with bronchopneumonia with pleural effusion associated to autoimmune hemolytic anemia. At that moment, his laboratorial exams were as follows: hemoglobin = $9.5 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$, hematocrit = 32%, white blood cell count = 5600 mm^{-3} (63% neutrophils, 17% lymphocytes, 19% monocytes, and 1% eosinophils), platelets: $300,000 \text{ mm}^{-3}$, positive Coombs test, erythrocyte sedimentation rate = 35 mm for the first hour (reference value: <20 mm for the first hour), C-reactive protein = $32 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (reference value = $<5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$), urea = $42 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ (reference value = $13\text{--}36 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$), creatinine = $0.4 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ (reference value = $0.6\text{--}0.9 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$), urinalysis (14,000 leukocytes and 8400 erythrocytes), and proteinuria = $0.3 \text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$. Immunological tests were positive for the following serum antibodies: antinuclear antibodies = 1:80, anti-double-stranded DNA = $117 \text{ IU}\cdot\text{mL}^{-1}$, and anticardiolipin (immunoglobulin M = 60 IgM phospholipid units/mL and immunoglobulin G = 45 IgG phospholipid units/mL). Therefore, the diagnosis of JSLE was established according to the American College of Rheumatology's classification criteria (4), and the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) score was 21. He was treated with intravenous methylprednisolone ($1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ for 3 d), intravenous immunoglobulin ($2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ per dose), and intravenous cyclophosphamide ($500 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{month}^{-1}$ for six consecutive months). Maintenance treatment included phenytoin, prednisone, and chloroquine diphosphate. Four months later, he had recurrent seizures, and convulsive therapy was replaced with carbamazepine and nitrazepam. Concomitantly, deep-vein thrombosis in the right lower limb and

inferior caval vein was observed, and diagnosis of APS was established according to previously defined classification criteria (7). Anticoagulation was introduced with low-molecular weight heparin and thereafter with warfarin (international normalized ratio = 2.9) along with azathioprine and prednisone, which were progressively tapered ($5 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$).

In 2009, the 15-yr-old patient underwent a 12-wk aerobic exercise training program to improve his physical capacity and functioning. At that time, the SLEDAI-2K score was 4, and the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index score was 2. Training sessions were performed twice a week and consisted of a 5-min treadmill warm-up followed by a 30- to 50-min treadmill aerobic training. Aerobic training intensity was monitored by an HR monitor (HR correspondent to the ventilatory anaerobic threshold (VAT)). All of the sessions were performed in a hospital gymnasium and monitored by two fitness professionals. Before and after the 12-wk exercise program, the patient was submitted to incremental cardiopulmonary tests to determine $\dot{V}O_{2peak}$, peak exercise intensity (i.e., treadmill speed and treadmill slope), exercise intensity at VAT, and time to exhaustion. In addition, a 6-min square-wave test was performed. In brief, this is a submaximal test with a fixed load, which enables the evaluation of the metabolic response during exercise. Metabolic data were obtained at 2-, 4-, and 6-min intervals of the test. Functioning was assessed by using the visual analog scale (VAS) (adolescent self-reporting, parent proxy reporting, and physician proxy reporting). Laboratory parameters of inflammation were assessed at baseline and 48 h after the last training session. This trial was approved by the local ethical committee, and the informed written consent was given by the subjects' parents.

As a result of the intervention, all the cardiopulmonary (Table 1) and metabolic parameters (Table 2) improved. The SLEDAI-2K and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index scores of 4 and 2, respectively, did not change after the intervention, and the inflammatory laboratory parameters remained within normal range (erythrocyte sedimentation rate, before intervention = 5 mm for the first hour vs after intervention = 9 mm for the first hour; C-reactive protein, before intervention = $3 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ vs after intervention = $0.3 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$). Furthermore, no clinical evidence of excessive exhaustion, pain, osteoarticular injury, muscle soreness, or any other adverse event was noticed. The international normalized ratio remained unchanged throughout the exercise

TABLE 2. Effects of a 12-wk aerobic training program on metabolic parameters during submaximal exercise in a 15-yr-old patient with JSLE.

Time of test	HR (bpm)			Square-Wave Test			Energy Expenditure ($\text{kcal}\cdot\text{min}^{-1}$)		
				$\dot{V}O_2$ ($\text{m}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)					
	2 min	4 min	6 min	2 min	4 min	6 min	2 min	4 min	6 min
PRE	109	121	125	27.66	30.86	32.39	4.6	5.1	5.6
POST	105	111	112	19.47	20.56	22.89	3.2	3.4	3.8
$\Delta\text{change (\%)}$	-3.7	-8.3	-10.4	-29.6	-33.4	-29.3	-30.4	-33.3	-28.3

$\dot{V}O_2$, oxygen consumption; PRE, baseline; POST, after 12 weeks of intervention.

program period. VAS scores were improved according to the patients' evaluation (before intervention = 8 vs after intervention = 10), parents' evaluation (before intervention = 8 vs after intervention = 10), and physicians' evaluation (before intervention = 6 vs after intervention = 9).

DISCUSSION

We showed that a 12-wk aerobic training program improves aerobic conditioning in a patient with JSLE and APS. To the best of our knowledge, this is the first report on the therapeutic effects of exercise in lupus with secondary autoimmune thrombosis.

In fact, JSLE patients often present reduced levels of aerobic fitness and poor exercise tolerance when compared with healthy subjects (5). Importantly, we observed substantial improvements in aerobic conditioning after the exercise training. This finding is of paramount relevance because aerobic capacity has been negatively and independently associated with all-cause mortality (2).

Interestingly, data from the square-wave test indicate that exercise training led to reductions in metabolic cost of movement, which means that less energy was required to complete a given physical effort. This may beneficially affect the physical functioning and the daily life activities of the patient. In support of this speculation, we also observed clinically relevant improvements in physical functioning, as assessed by VAS.

There has been an empirical concern that exercise could make disease activity flare up and could exacerbate inflam-

mation in patients with autoimmune diseases (3). Trauma-induced bleeding could be considered an additional concern in a patient with APS taking anticoagulant drugs. Importantly, no adverse events were observed in this trial, allowing us to infer that a supervised short-term exercise program may be safe for a patient with JSLE and APS. Indeed, further controlled studies should investigate the efficacy and safety of exercise interventions in these diseases.

In conclusion, this is the first evidence that a 12-wk supervised aerobic training program can be safe and effective in improving aerobic conditioning and physical function in a patient with JSLE and APS. In light of these findings, the therapeutic effects of exercise training in pediatric rheumatic diseases merit further investigations.

The authors declare no competing interests. Danilo M. Prado, Bruno Gualano, Hamilton Roschel, and Clóvis A. Silva were significant article writers. Ana L. Sá-Pinto, Adriana M. Sallum, and Maria B. Perondi were significant article reviewers/revisers. Concept and design were by Danilo M. Prado, Bruno Gualano, Ana L. Sá-Pinto, Adriana M. Sallum, Maria B. Perondi, Hamilton Roschel, and Clóvis A. Silva. Data acquisition was performed by Danilo M. Prado, Adriana M. Sallum, and Clóvis A. Silva. Data analysis and interpretation were performed by Danilo M. Prado, Ana L. Sá-Pinto, Adriana M. Sallum, Bruno Gualano, Hamilton Roschel, and Clóvis A. Silva. This study was sponsored by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (grant 2010/51428-2 to HR and grant 08/58238-4 to C.A.S.), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico (300248/2008-3 to C.A.S.), and Federico Foundation to C.A.S.

The authors inform that the results of the present study do not constitute endorsement by the American College of Sports Medicine.

REFERENCES

1. Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics*. 2008;122(5):e1100–7.
2. Farrell SW, Fitzgerald SJ, McAuley PA, Barlow CE. Cardiorespiratory fitness, adiposity, and all-cause mortality in women. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(11):2006–12.
3. Gualano B, Sá Pinto AL, Perondi B, et al. Evidence for prescribing exercise as treatment in pediatric rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2010;9(8):569–73.
4. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.
5. Houghton KM, Tucker LB, Potts JE, McKenzie DC. Fitness, fatigue, disease activity, and quality of life in pediatric lupus. *Arthritis Rheum*. 2008;59(4):537–45.
6. Kuczyński E, Silva CA, Cristófani LM, Kiss MH, Odone Filho V, Assumpção FB Jr. Quality of life evaluation in children and adolescents with chronic and/or incapacitating diseases: a Brazilian study. *An Pediatr (Barc)*. 2003;58(6):550–5. Spanish.
7. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306.
8. Omori C, Prado DM, Gualano B, et al. Responsiveness to exercise training in juvenile dermatomyositis: a twin study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11(1):270.
9. Singh-Grewal D, Schneiderman-Walker J, Wright V, et al. The effects of vigorous exercise training on physical function in children with arthritis: a randomized, controlled, single-blinded trial. *Arthritis Rheum*. 2007;57(7):1202–10.
10. Stephens S, Feldman BM, Bradley N, et al. Feasibility and effectiveness of an aerobic exercise program in children with fibromyalgia: results of a randomized controlled pilot trial. *Arthritis Rheum*. 2008;59(10):1399–406.

APÊNDICE 5- Artigo “Abnormal chronotropic reserve and heart rate recovery in patients with SLE: a case- control study”, publicado na Lupus, em junho de 2011.

PAPER

Abnormal chronotropic reserve and heart rate recovery in patients with SLE: a case–control study

DM Leite do Prado¹, B Gualano^{1,2}, R Miozzi¹, AL Sá-Pinto¹, FR Lima¹, H Roschel^{1,2}, EF Borba¹ and E Bonfá¹

¹Division of Rheumatology, School of Medicine, University of São Paulo, Brazil; and ²School of Physical Education and Sport, University of São Paulo, Brazil

Abnormal heart-rate (HR) response during or after a graded exercise test has been recognized as a strong and an independent predictor of all-cause mortality in healthy and diseased subjects. The purpose of the present study was to evaluate the HR response during exercise in women with systemic lupus erythematosus (SLE). In this case–control study, 22 women with SLE (age 29.5 ± 1.1 years) were compared with 20 gender-, BMI-, and age-matched healthy subjects (age 26.5 ± 1.4 years). A treadmill cardiorespiratory test was performed and HR response during exercise was evaluated by the chronotropic reserve (CR). HR recovery (Δ HRR) was defined as the difference between HR at peak exercise and at both first (Δ HRR1) and second (Δ HRR2) minutes after exercising. SLE patients presented lower peak VO_2 when compared with healthy subjects (27.6 ± 0.9 vs. 36.7 ± 1.1 ml/kg/min, $p = 0.001$, respectively). Additionally, SLE patients demonstrated lower CR (71.8 ± 2.4 vs. $98.2 \pm 2.6\%$, $p = 0.001$), Δ HRR1 (22.1 ± 2.5 vs. $32.4 \pm 2.2\%$, $p = 0.004$) and Δ HRR2 (39.1 ± 2.9 vs. $50.8 \pm 2.5\%$, $p = 0.001$) than their healthy peers. In conclusion, SLE patients presented abnormal HR response to exercise, characterized by chronotropic incompetence and delayed Δ HRR. *Lupus* (2011) **20**, 717–720.

Key words: autonomic dysfunction; cardiovascular disease; chronotropic incompetence; coronary heart disease; musculoskeletal; systemic lupus erythematosus

Introduction

Premature coronary heart disease (CHD) has emerged as a major cause of morbidity and mortality in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).¹ The risk of premature CHD in SLE is mediated by several factors that involve not only traditional risk factors (e.g. diabetes mellitus, dyslipidemia, and hypertension), but also those associated with the disease itself, including conduction defects associated with small vessel vasculitis² or myocarditis sequels³ and abnormalities in autonomic nervous system modulation,⁴ which plays an important role in heart rate (HR) regulation, particularly during exercise.⁵

In this regard, the graded exercise test has been considered a valuable tool for assessing risks and prognoses in patients with overt or subclinical cardiovascular diseases.⁶ Hence, abnormal HR response during or after a graded exercise test has been recognized as a strong and an independent predictor of all-cause mortality.^{6,7} Even though a number of studies have characterized HR profile during and after an exercise test in a variety of diseases,^{8,9} there is a paucity of data regarding the chronotropic response in SLE patients. Only recently, Dogdu et al.¹⁰ demonstrated a delayed HR recovery in SLE patients, suggesting a reduced parasympathetic activity. However, these authors did not evaluate the chronotropic response during exercise, which is thought to result from the combination of parasympathetic withdrawal and sympathetic activation. Importantly, an attenuated HR response to exercise, also known as chronotropic incompetence, has been shown to be predictive of mortality and CHD, even after adjustment for age,

Correspondence to: Eloisa Bonfá, Rheumatology Department, School of Medicine, Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar 01246-903, São Paulo, SP, Brazil

Email: ebonfa@lim17.fm.usp.br

Received 20 September 2010; accepted 14 December 2010

physical fitness, standard cardiovascular risk factors, and ST-segment changes with exercise.^{6,7}

Thus, the purpose of the present study was to evaluate the HR response during and after a graded exercise test in SLE patients. In the light of previous findings suggesting cardiac autonomic dysfunction in SLE,¹¹ we hypothesized that these patients would present an atypical chronotropic response during and after exercise.

Patients and methods

Study population

The sample consisted of 22 women with SLE and 20 gender-, BMI-, and age-matched healthy individuals (Table 1). All patients fulfilled the revised American College of Rheumatology criteria¹² for SLE. Disease activity was determined by means of the SLEDAI score.¹³ The inclusion criteria were: age between 20 and 40 years and SLEDAI ≤ 4 . Exclusion criteria included: cardiovascular dysfunction or rhythm and conduction disorders, kidney involvement, tobacco usage, treatment with lipid-lowering drugs, fibromyalgia, or the use of chronotropic and antihypertensive drugs. The patients were currently taking prednisone (71.4%), azathioprine (33.3%), chloroquine (81.0%), methotrexate (14.3%), dapsone (9.5%), mycophenolate mofetil (19.0%), and medroxyprogesterone (19.0%). The patients presented neither hypertriglyceridemia nor hypercholesterolemia. Control subjects were not taking any medication, except contraceptive drugs (100%). SLE patients and controls were physically inactive.

The study was approved by the Local Ethical Committee and all subjects signed a written informed consent.

Cardiorespiratory exercise testing

The cardiorespiratory exercise test was performed on a treadmill (Centurion, model 200, Micromed, Brazil) using a maximal graded exercise protocol.¹⁴ The recovery period was set at two minutes using the initial workload (1.7 mph).

Oxygen consumption (VO_2) and carbon dioxide output were obtained through breath-by-breath sampling and expressed as a 30-s average using an indirect calorimetry system (Cortex - model Metalyzer III B, Leipzig, Germany). HR was continuously recorded at rest, during exercise, and at recovery, using a 12-lead electrocardiogram (Ergo PC Elite, InC. Micromed, Brazil). Peak oxygen consumption (Peak VO_2), ventilatory anaerobic threshold (VAT) and respiratory compensation point (RCP) were determined according to previously described criteria.¹⁴

HR response during exercise and recovery

HR response during exercise was evaluated by the chronotropic reserve (CR), as follows: $[\text{CR}] = [\text{peak HR} - \text{resting HR} / 220 - \text{age} - \text{resting HR}] \times 100$.¹⁵ HR recovery (ΔHRR) was defined as the difference between HR at peak exercise and at both first (ΔHRR1) and second (ΔHRR2) minutes after exercise.

Statistical analysis

Data are presented as mean $\pm$ SE. Unpaired Student's *t*-tests were used to assess differences between groups for all the dependent variables.

Table 1 Physical and cardiorespiratory measurements in SLE patients and healthy controls

	SLE (n = 22)	Controls (n = 20)	p
<i>Physical measurements</i>			
Age (years)	29.5 $\pm$ 1.1	26.5 $\pm$ 1.4	0.09
Weight (kg)	62.4 $\pm$ 2.8	58.4 $\pm$ 1.6	0.23
Height (cm)	159.0 $\pm$ 1.6	161.7 $\pm$ 1.1	0.19
BMI (kg/m ²)	23.9 $\pm$ 0.7	22.4 $\pm$ 0.6	0.10
SLEDAI	0.74 $\pm$ 0.3	—	
Disease duration (years)	6.8 $\pm$ 0.7	—	
<i>Cardiorespiratory measurements</i>			
Baseline heart rate (bpm)	97.8 $\pm$ 2.4	87.2 $\pm$ 3.1	0.01
Peak heart rate (bpm)	170.1 $\pm$ 1.2	185.8 $\pm$ 1.8	0.001
Peak RER	1.10 $\pm$ 0.0	1.17 $\pm$ 0.0	0.01
Peak VO_2 (L/min)	1.70 $\pm$ 0.1	2.14 $\pm$ 0.1	0.001
Peak VO_2 (ml/kg/min)	27.6 $\pm$ 0.9	36.7 $\pm$ 1.1	0.001

Data are expressed as means $\pm$ SE.

Abbreviations: BMI = body mass index; Peak = peak exercise; RER = respiratory exchange ratio; VO_2 = oxygen consumption.

Absolute change (Δ) was used to calculate the difference between the HR at peak exercise and at the first and second minutes after the exercise test. Relative change ($\Delta\%$) for HR was calculated for the intervals between rest to VAT, rest to RCP, and rest to peak exercise. The significance level was set, as previously, at $p < 0.05$.

Results

Demographic and cardiorespiratory data

Table 1 shows the cardiorespiratory and demographic data for SLE patients and controls. Both groups had similar age, weight, height, and BMI values ($p > 0.05$). In contrast, SLE patients presented greater rest HR values and lower values of peak VO_2 , peak exercise HR, and peak respiratory exchange ratio (RER) when compared with healthy subjects ($p \leq 0.01$).

HR response during graded exercise

The HR response during exercise is shown in Figure 1. SLE patients demonstrated lower CR than their healthy peers ($71.8 \pm 2.4\%$ vs. $98.2 \pm 2.6\%$, $p = 0.001$) (Panel A). In addition, the HR differences between rest to VAT, rest to RCP, and rest to peak of exercise were significantly lower in the SLE patients when compared with the control individuals ($p < 0.0001$) (Panel B).

HR recovery

Figure 2 shows ΔHRR data. The SLE patients demonstrated significantly lower $\Delta\text{HRR}1$ and $\Delta\text{HRR}2$ than control subjects ($p = 0.004$ and $p = 0.001$, respectively).

Discussion

We observed that SLE patients present abnormal HR during and after exercise. The main finding of the present study is the chronotropic incompetence found in SLE patients. In following 2014 apparently healthy men (aged 40 to 59 years) who underwent a maximal exercise test, Sandvik *et al.*⁶ found that HR increase during exercise was inversely correlated with survival and that a reduction in HR increase was a strong predictor of mortality from cardiovascular disease. In the present study, we observed reduced CR during exercise, which emerges as a potential non-invasive parameter for mortality risk in SLE patients. However, its prediction capacity needs to be prospectively validated in SLE cohorts.

Figure 1 Panel A. Chronotropic reserve (CR) during the graded exercise test in SLE patients (SLE) and healthy controls (Controls). Panel B. Relative change ($\Delta\%$) for heart rate between rest to ventilatory anaerobic threshold (rest/VAT), rest to respiratory compensation point (rest/RCP) and rest to peak of exercise (rest/peak) in SLE patients (SLE) and healthy controls (Controls). Data are expressed as mean $\pm$ SE. * $p < 0.001$ vs. controls.

Figure 2 Absolute changes in heart rate recovery (ΔHRR) at the first (1 min) and the second minute (2 min) in SLE patients (SLE) and healthy controls (Controls). Data are expressed as mean $\pm$ SE. # indicates $p = 0.004$ vs. control; * indicates $p = 0.001$ vs. control.

Even though the mechanisms underlying chronotropic incompetence during exercise are not fully understood,¹⁶ there is sufficient data suggesting that abnormalities in autonomic nervous system modulation have been implicated in abnormal HR response rhythm and conduction disorders.¹⁶ In fact, Aydemir *et al.*⁴ reported a prevalence of 47–68% in cardiac autonomic dysfunction in SLE patients. It was demonstrated that serum markers of autonomic function were significantly altered in SLE, indicating that the autonomic system may be affected by immunological alterations.¹¹ Accordingly, our results suggest that SLE patients have reduced parasympathetic activity and increased sympathetic activity, reflected by a lower Δ HRR at the first minute and a higher resting HR, respectively. Likewise, the blunted HR response during exercise could possibly be explained by the desensitization of cardiac β 1 receptors through a heightened sympathetic activity similar to heart failure.¹⁶

Importantly, rhythm and conduction disorders, conditions rarely reported in SLE,² were systematically excluded and therefore cannot account for the abnormalities observed. On the other hand, cardiac autonomic dysfunction may be partially related to physical deconditioning. In this regard, it is worth noting that our patients presented lower peak VO_2 than controls. Therefore, it seems reasonable to speculate that exercise training may attenuate cardiac autonomic dysfunction in SLE by improving physical conditioning, as has been shown in type 2 diabetes mellitus.¹⁷

In conclusion, we demonstrated that SLE patients present an abnormal HR response to exercise, namely chronotropic incompetence and delayed Δ HRR. Further controlled studies with a larger number of patients are necessary to confirm the present finding and determine the effectiveness of exercise training for these patients.

Funding

DML Prado was supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. H Roschel was supported by Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (2010/51428-2). EF Borba and E Bonfa were supported by grants from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ #303165/2008-1 and #301411/2009-3) and Federico Foundation.

Conflict of interest statement

None declared.

References

- 1 Bruce IN. 'Not only...but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1492–1502.
- 2 Seferovic PM, Ristic AD, Maksimovic R, *et al.* Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(Suppl 4): 39–42.
- 3 Mandell BF. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 17: 126–141.
- 4 Aydemir M, Yazisiz V, Basarici I, *et al.* Cardiac autonomic profile in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 19: 255–261.
- 5 Tulppo MP, Makikallio TH, Seppanen T, Laukkanen RT, Huikuri HV. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *Am J Physiol* 1998; 274: H424–9.
- 6 Sandvik L, Erikssen J, Ellestad M, *et al.* Heart rate increase and maximal heart rate during exercise as predictors of cardiovascular mortality: a 16-year follow-up study of 1960 healthy men. *Coron Artery Dis* 1995; 6: 667–679.
- 7 Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA* 2000; 284: 1392–1398.
- 8 Akcakoyun M, Emiroglu Y, Pala S, Kargin R, Guler GB, Esen O, *et al.* Heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with subclinical hypothyroidism. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 33: 2–5.
- 9 Arena R, Myers J, Abella J, *et al.* The prognostic value of the heart rate response during exercise and recovery in patients with heart failure: influence of beta-blockade. *Int J Cardiol* 2010; 138: 166–173.
- 10 Dogdu O, Yarlioglu M, Kaya MG, *et al.* Deterioration of Heart Rate Recovery Index in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2010; 37: 2511–2515.
- 11 El-Sayed ZA, Mostafa GA, Aly GS, El-Shahed GS, El-Aziz MM, El-Emam SM. Cardiovascular autonomic function assessed by autonomic function tests and serum autonomic neuropeptides in Egyptian children and adolescents with rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 843–848.
- 12 Tan EM, Cohen AS, Fries JF, *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271–1277.
- 13 Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630–640.
- 14 Braga A, Nunes N. Avaliação Cardiopulmonar. In: CE N, ACP B (eds), *Cardiologia do Exercício: do Atleta ao Cardiopata*. Manole; 2005. pp. 128–147.
- 15 Azarbal B, Hayes SW, Lewin HC, Hachamovitch R, Cohen I, Berman DS. The incremental prognostic value of percentage of heart rate reserve achieved over myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the prediction of cardiac death and all-cause mortality: superiority over 85% of maximal age-predicted heart rate. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 423–430.
- 16 Myers J, Tan SY, Abella J, Aleti V, Froelicher VF. Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 215–221.
- 17 Figueroa A, Baynard T, Fernhall B, Carhart R, Kanaley JA. Endurance training improves post-exercise cardiac autonomic modulation in obese women with and without type 2 diabetes. *Eur J Appl Physiol* 2007; 100: 437–444.

APÊNDICE 6- Certificado prêmio melhor pesquisa aplicada “Treinamento aeróbico restaura a incompetência cronotrópica em crianças com lúpus eritematoso sistêmico”, Congresso da SOCESP, em junho de 2013.