LUIZ AUGUSTO BUORO PERANDINI

**Efeito do exercício físico aeróbio agudo e crônico nos
níveis séricos de citocinas e na expressão gênica
em leucócitos circulantes de pacientes
com lúpus eritematoso sistêmico**

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

Programa: Ciências Médicas

Área de concentração: Processos Imunes e
Infecciosos

Orientador : Prof. Dr. Bruno Gualano

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

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Perandini, Luiz Augusto Buoro

Efeito do exercício físico aeróbio agudo e crônico nos níveis séricos de citocinas e na expressão gênica em leucócitos circulantes de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico / Luiz Augusto Buoro Perandini. -- São Paulo, 2014.

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

Descritores: 1.Exercício 2.Inflamação 3.Autoimunidade 4.Sistema imunológico
5.Lúpus eritematoso sistêmico 6.Citocinas

USP/FM/DBD-226/14

*Aos meus pais Jair e Angélica, e meu irmão João Paulo,
pelo apoio e confiança em todos os momentos da minha
vida.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por ter iluminado meu caminho durante essa etapa da minha vida.

Aos meus pais **Jair e Angélica**, e meu irmão **João Paulo** pelo amor, carinho, confiança, sacrifícios e muito apoio nas minhas decisões.

À minha namorada, **Patricia**, pelo apoio nas minhas decisões e por ser minha companheira em todos momentos de alegrias e dificuldades ao longo desses anos. Muito obrigado, pelo amor com que tem cuidado de mim.

Ao Prof. Dr. **Bruno Gualano**, pelos ensinamentos, entusiasmo e disponibilidade que foi fundamental para a realização dessa tese. Obrigado, por contribuir para meu crescimento acadêmico-científico.

Às minhas chefes do LACRE, Dra. **Ana Lúcia** e Dra. **Fernanda**, pelas oportunidades oferecidas no laboratório e ensinamentos que foram importantes para minha formação acadêmica e pessoal.

À Profa. Dra. **Eloisa Bonfá**, por todo o empenho na minha formação. Mesmo extremamente atarefada, sempre esteve presente e disposta a discutir o andamento desse trabalho.

Ao Prof. Dr. **Hamilton Roschel**, pelos ensinamentos e discussões científicas ao longo da minha formação.

À Profa. Dra. **Suzana Mello**, por ter aberto as portas do seu laboratório para que fizéssemos algumas das análises desse estudo e pelo apoio no desenvolvimento dessa tese.

Ao Prof. Dr. **Niels Camara**, por também ter aberto as portas do seu laboratório para que parte dos resultados dessa tese fossem realizados e por estar sempre disposto

para discutir os resultados obtidos. Obrigado, também, por ter me aceito como aluno PAE em sua disciplina de Imunologia.

Ao Prof. Dr. **Eduardo Borba**, pelos ensinamentos sobre lúpus e pela oportunidade de participar do ambulatório para o recrutamento das pacientes.

Ao Dr. **Samuel Katsuyuki Shinjo**, pelas discussões acadêmicas e pelas oportunidades de parceria de pesquisa.

Ao meu “irmão japonês”, **Nilo Okuno**, por toda amizade desde os tempos de Londrina e pelos conselhos ao longo do processo de doutorado.

Aos companheiros de laboratório, em especial a **Thalita, Marina, Wagner, Diego e Fabio**, pelo apoio ao longo desse período.

Ao **Marcos Cenedezze** e ao **Danilo Candido**, os quais tiveram uma paciência enorme para me ensinar o “trabalho de bancada” e pela confiança para que eu fizesse as análises laboratoriais.

À **Meire Hiyane**, por ter nos passado toda a sua experiência com as dosagens de citocinas.

Ao **Hatylas Azevedo**, por dividir todo o seu conhecimento em bioinformática que contribuiu sobremaneira para esse estudo.

À **Aurora** e à **Fatiminha**, que sempre estiveram dispostas a me ajudar nas análises das citocinas, mesmo com as infinitas placas a serem realizadas.

Às meninas da secretaria da Reumatologia (**Marta, Claudia, Ina e Mayra**), por sempre estarem dispostas a me ajudar no que fosse necessário.

Aos colegas de trabalho do LACRE (**Pedro, Renato e Cleo**) por estarem sempre dispostos a ajudar.

Aos meus **amigos de Rio Claro**, pelas ceias de final de ano e pelos momentos de descontração e divertimento nos nossos encontros de turma.

Aos meus amigos de Londrina (**Lúcio, Thiago e Marcelo**) pelas conversas acadêmicas durante o doutorado.

Aos meus amigos de Jundiaí (**Renato, Sílvia e Maria Cristina**) pelo apoio e compreensão durante esse processo de desenvolvimento da tese.

Aos meus amigos **Felipe Cunha, Keu, Marlon e Rita** pelas longas conversas, sempre me ajudando a manter o foco nos meus objetivos.

À todas as **voluntárias** (pacientes e controles) que aceitaram participar desse estudo e realizaram as inúmeras coletas de dados.

À disciplina de **Reumatologia**, a qual ofereceu sempre as melhores condições para o desenvolvimento desse trabalho.

Esse trabalho teve o apoio financeiro da Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (**FAPESP #2011/24093-2**) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (**CAPES**).

Sumário

Lista de abreviaturas.....	xi
Lista de figuras.....	xiv
Lista de tabelas.....	xvi
Resumo.....	xviii
Summary.....	xx
1. Introdução.....	01
2. Objetivos.....	05
2.1. Objetivo geral.....	05
2.2. Objetivos específicos.....	05
3. Revisão da literatura.....	06
3.1. Lúpus eritematoso sistêmico.....	06
3.1.1. Epidemiologia.....	06
3.1.2. Fisiopatogênese.....	08
3.1.3. Lúpus eritematoso sistêmico e citocinas.....	10
3.1.3.1. Lúpus eritematoso sistêmico e interleucina-6.....	11
3.1.3.2. Lúpus eritematoso sistêmico e interferon- γ	12
3.1.3.3 Lúpus eritematoso sistêmico e fator de necrose tumoral alfa.....	12
3.1.3.4 – Lúpus eritematoso sistêmico e receptores solúveis de TNF.....	13
3.1.3.5 – Lúpus eritematoso sistêmico e interleucina-10.....	14
3.2. Lúpus eritematoso sistêmico e exercício.....	15
3.3. Exercício físico e inflamação.....	20
3.3.1. Efeito agudo e crônico do exercício na inflamação.....	20
3.3.2. Efeito anti-inflamatório do exercício nas doenças reumáticas.....	28
3.4. Efeito agudo do exercício na expressão gênica em leucócitos circulantes.....	29
4. Metodologia.....	33
4.1. Casuística.....	33

4.2. Avaliações do estudo.....	36
4.2.1. Avaliação clínica.....	37
4.2.2. Avaliação cardiorrespiratória.....	37
4.2.3. Avaliação da fadiga e da qualidade de vida.....	39
4.2.4. Resposta das citocinas e receptores solúveis de TNF ao exercício aeróbio agudo moderado e intenso.....	40
4.2.5. Efeito agudo do exercício aeróbio intenso na expressão gênica em leucócitos circulantes.....	41
4.2.6. Avaliações sanguíneas.....	41
4.2.7. Quantificação das citocinas e receptores solúveis de TNF.....	42
4.2.8. Extração e purificação do RNA.....	43
4.2.9. Análise do perfil global de expressão de RNAs.....	44
4.2.10 Análise bionfórmica.....	44
4.3 Treinamento aeróbio.....	45
4.4. Análise estatística.....	46
5. Resultados.....	47
5.1. Efeito do exercício físico agudo moderado e intenso na cinética de citocinas e receptores solúveis em pacientes com LES _{REM} e LES _{ATIV}	47
5.1.1. Comparações das respostas das citocinas e receptores solúveis de TNF entre as sessões moderada e intensa de exercício nos grupos LES _{ATIV} e LES _{REM}	50
5.1.2. Efeito de tempo e interação da resposta das citocinas e receptores solúveis de TNF nos grupos LES _{REM} , LES _{ATIV} e GC.....	53
5.2. Efeito de uma sessão aguda de exercício aeróbio intenso na expressão gênica em leucócitos nos grupos LES _{REM} e LES _{ATIV}	63

5.3. Efeito crônico de 12 semanas de treinamento aeróbio na resposta de citocinas e receptores solúveis de TNF a uma sessão aguda de exercício moderado e intenso no grupo LES _{REM}	72
6. Discussão.....	82
6.1. Efeito do exercício físico agudo moderado e intenso na cinética de citocinas e receptores solúveis em pacientes com LES _{REM} e LES _{ATIV}	82
6.1.1 Comparação das intensidades (moderado vs. intenso).....	82
6.1.2. Resposta das citocinas ao exercício físico agudo e comparação da resposta das citocinas entre os grupos LES _{REM} e LES _{ATIV} com o GC (Efeito de tempo e interação entre os grupos LES _{REM} e LES _{ATIV} com o GC).....	83
6.2. Efeito de uma sessão aguda de exercício aeróbio intenso na expressão gênica em leucócitos nos grupos LES _{REM} e LES _{ATIV}	88
6.3. Efeito crônico de 12 semanas de treinamento aeróbio na resposta de citocinas e receptores solúveis de TNF a uma sessão aguda de exercício moderado e intenso no grupo LES _{REM}	91
7. Conclusões.....	95
8. Referências.....	96
ANEXOS.....	112
ANEXO I – Aprovação do Comitê de Ética.....	112
ANEXO II – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	113
ANEXO III – Artigo de revisão publicado na Autoimmunity Reviews.....	118
ANEXO IV – Premiação do resumo apresentado no 11th International Symposium of Exercise and Immunology.....	119
ANEXO V – Aceite do artigo na Exercise Immunology Review referente ao efeito	

agudo do exercício nas citocinas e receptores solúveis de TNF em pacientes com	
LES em remissão e atividade da doença.....	120

Lista de abreviaturas

LES – lúpus eritematoso sistêmico

TNF- α – fator de necrose tumoral alfa

IL-6 – interleucina 6

IFN- γ – interferon gama

IL-10 – interleucina 10

sTNFR1 – receptor solúvel de fator de necrose tumoral 1

sTNFR2 – receptor solúvel de fator de necrose tumoral 2

SLEDAI - *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*

LES_{REM} – lupus eritematoso sistêmico em remissão de doença

LES_{ATIV} – lúpus eritematoso sistêmico em atividade de doença

GC – grupo controle

DNA - ácido desossiribonucleico

dsDNA - fita dupla de ácido desossiribonucleico

RNA – ácido ribonucleico

IgM – imunoglobulina M

IgG – imunoglobulina G

NK – *natural killers*

NZB – *New Zealand black*

MLR - *Murphy Roths Large*

NF- κ B – fator nuclear kappa B

RIP-1 – proteína 1 de interação com o receptor

FADD – domínio de morte associado ao Fas

TRAF-2 – receptor associado 2 de fator de necrose tumoral

IKK – I-kappa-B

MHC – complexo de histocompatibilidade maior

IL-23 – interleucina 23

IL-2 – interleucina 2

FC – frequência cardíaca

FCmax – frequência cardíaca máxima

VO₂ – consumo de oxigênio

VCO₂ – produção de dióxido de carbono

VO₂max – consumo máximo de oxigênio

VE – ventilação

PETO₂ – pressão parcial de oxigênio ao final da expiração

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

LAV – limiar anaeróbio ventilatório

PCR – ponto de compensação respiratória

VAS – escala visual analógica

RM – repetições máximas

ESF – escala de severidade da fadiga

Potpico – potência pico

MET – equivalente metabólico de repouso

Sem – semana

CRP – proteína C-reativa

IL-1 β – interleucina 1 beta

IL-1 α – interleucina 1 alfa

LACRE – Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia

HCFMUSP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

ACR - Colégio Americano de Reumatologia

IMC – índice de massa corporal

Rec – recuperação

CCI – coeficiente de correlação intraclasse

IC – intervalo de confiança

DE – diferencialmente expressos

ASC – área sob a curva

DAMPs – padrões moleculares associados ao dano

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma dos pacientes e grupo controle do estudo.....	34
Figura 2. Desenho experimental do estudo.....	37
Figura 3. Comparações das respostas das citocinas IFN- γ , IL-10, IL-6, TNF α , sTNFR1 e sTNFR2 entre as sessões moderada e intensa de exercício para o grupo LES _{REM}	51
Figura 4. Comparações das respostas das citocinas IFN- γ , IL-10, IL-6, TNF α , sTNFR1 e sTNFR2 entre as sessões moderada e intensa de exercício para o grupo LES _{ATIV}	52
Figura 5. Efeito de tempo e interação para a resposta da citocina IFN- γ para os grupos LES _{REM} , LES _{ATIV} e GC.....	53
Figura 6. Efeito de tempo e interação para a resposta da citocina IL-10 para os grupos LES _{REM} , LES _{ATIV} e GC.....	55
Figura 7. Efeito de tempo e interação para a resposta da citocina IL-6 para os grupos LES _{REM} , LES _{ATIV} e GC.....	57
Figura 8. Efeito de tempo e interação para a resposta da citocina TNF- α para os grupos LES _{REM} , LES _{ATIV} e GC.....	59
Figura 9. Efeito de tempo e interação para a resposta da citocina sTNFR1 para os grupos LES _{REM} , LES _{ATIV} e GC.....	61
Figura 10. Efeito de tempo e interação para a resposta da citocina sTNF2 para os grupos LES _{REM} , LES _{ATIV} e GC.....	63
Figura 11. Enriquecimento funcional e análise de redes das alterações obtidas na expressão gênica no momento basal entre o GC com os grupos LES _{REM} e LES _{ATIV}	65

Figura 12. Enriquecimento funcional e análise de redes das alterações obtidas na expressão gênica das comparações entre o final do exercício com o basal e a recuperação com o basal no GC.....	67
Figura 13. Enriquecimento funcional e análise de redes das alterações obtidas na expressão gênica das comparações entre o final do exercício com o basal e a recuperação com o basal no grupo LES _{REM}	69
Figura 14. Enriquecimento funcional e análise de redes das alterações obtidas na expressão gênica das comparações entre o final do exercício com o basal e a recuperação com o basal no grupo LES _{ATIV}	71
Figura 15. Concentrações basais das citocinas e receptores solúveis de TNF no grupo LES _{REM} antes e após 12 semanas de treinamento aeróbio (PRÉ e PÓS, respectivamente) e GC antes do treinamento aeróbio (PRÉ).....	77
Figura 16. Resposta das citocinas e receptores solúveis de TNF a sessão aguda de exercício moderado antes e após 12 semanas de treinamento aeróbio no grupo LES _{REM} e apenas antes do treinamento aeróbio no GC.....	79
Figura 17. Resposta das citocinas e receptores solúveis de TNF a sessão aguda de exercício intenso antes e após 12 semanas de treinamento aeróbio no grupo LES _{REM} e apenas antes do treinamento aeróbio no GC.....	81

Lista de Tabelas

Tabela 1. Critérios de classificação do lúpus eritematoso sistêmico de acordo com o Colégio Americano de Reumatologia.....	06
Tabela 2. Artigos científicos que realizaram um programa de treinamento físico em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.....	18
Tabela 3. Artigos científicos que realizaram um programa de exercício físico em pacientes com doença crônica e avaliaram a resposta das citocinas e receptores solúveis de citocinas.....	25
Tabela 4. Dados do coeficiente de correlação intraclassa (CCI) e 95% do intervalo de confiança (95% IC) para o IFN- γ , IL-10, IL-6, TNF- α , sTNFR1 e sTNFR2.....	43
Tabela 5. Característica dos grupos.....	48
Tabela 6. Dados cardiopulmonares referentes aos três grupos do estudo.....	49
Tabela 7. Dados demográficos dos grupos LES _{REM} , LES _{ATIV} e GC.....	63
Tabela 8. Dados laboratoriais dos grupos LES _{REM} , LES _{ATIV} e GC.....	64
Tabela 9. Principais genes diferentemente expressos (DE) priorizados de acordo com a interação física com genes relacionados ao LES.....	66
Tabela 10. Dados demográficos, clínicos e terapêuticos das pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em remissão (LES _{REM}) (PRÉ e PÓS treinamento) e grupo controle saudável (GC) (PRÉ treinamento).....	72
Tabela 11. Dados do teste cardiopulmar das pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em remissão (LES _{REM}) obtidos pré (PRÉ) e pós (PÓS) treinamento aeróbio e do grupo controle saudável obtidos antes do treinamento aeróbio (PRÉ).	73
Tabela 12. Dados de fadiga e qualidade de vida obtidos pré (PRÉ) e pós (PÓS) treinamento aeróbio em pacientes com lúpus eritematoso systemico em remissão (LES _{REM}) e pré (PRÉ) treinamento aeróbio no grupo controle saudável (GC).....	74

Tabela 13. Parâmetros laboratoriais avaliados pré (PRÉ) e pós (PÓS) treinamento em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES _{REM}) e antes (PRÉ) do treinamento no grupo controle saudável (GC).....	75
--	----

RESUMO

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

Introdução: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune caracterizada por uma alteração no sistema imunológico e uma inflamação crônica. O exercício físico agudo e crônico têm sido apontados como uma estratégia capaz de atenuar os acometimentos da doença e os fatores de risco cardiovasculares em pacientes com LES. Entretanto, ainda não se sabe se o exercício físico poderia piorar o quadro inflamatório e imunológico de pacientes com LES em remissão (LES_{REM}) e atividade da doença (LES_{ATIV}). **Objetivos:** Avaliar o efeito agudo e crônico do exercício aeróbio na resposta das citocinas (IFN- γ , IL-10, IL-6 e TNF- α) e receptores solúveis de TNF (sTNFR1 e sTNFR2) séricos e na expressão gênica em leucócitos circulantes de pacientes com LES_{REM} e LES_{ATIV}. **Métodos:** A resposta das citocinas e dos sTNFRs às sessões agudas de exercício moderado (~50% do VO₂pico) e intenso (~70% do VO₂pico) foram avaliadas em 11 pacientes com LES_{ATIV}, 12 pacientes com LES_{REM} e 10 controles saudáveis (GC), os quais foram pareados por sexo, idade e índice de massa corporal. A resposta da expressão gênica em leucócitos circulantes à sessão aguda intensa de exercício foi avaliada em quatro voluntárias por grupo (LES_{ATIV}, LES_{REM} e GC). O treinamento aeróbio (12 semanas, 2x/semana, 30 a 50 minutos, FC entre os limiares ventilatórios) foi realizado por oito pacientes com LES_{REM}. As citocinas e os sTNFRs foram avaliados por multiplex e a expressão gênica pelo método de PCRarray, com subsequente análise bioinformática. **Resultados:** Em resposta a sessão aguda moderada de exercício não houve alteração na resposta das citocinas e receptores solúveis de TNF ($P > 0,05$), com exceção da redução da IL-6 e do sTNFR1 na recuperação nos grupos LES_{ATIV} e GC ($P < 0,05$), respectivamente. Após o exercício agudo intenso, apenas o sTNFR1 reduziu durante a recuperação ($P < 0,05$) no grupo LES_{REM}. No GC, a IL-10, o TNF- α , o sTNFR1 e o sTNFR2 permaneceram inalterados ($P > 0,05$), enquanto o IFN- γ reduziu ao final do exercício ($P = 0,05$) e a IL-6 apresentou um aumento transitório ao final do exercício ($P = 0,028$). No grupo LES_{ATIV}, houve um aumento transitório da IL-10, IL-6 e TNF- α ($P < 0,05$), porém, todos os valores estavam normalizados 24 horas após o término da sessão. A análise da expressão gênica mostrou que uma sessão aguda de exercício intenso pode modular a expressão de genes nos leucócitos circulantes. Ao final da sessão intensa de exercício, houve uma redução da expressão de genes relacionados a citocinas e seus receptores, bem como da via dos receptores do tipo toll e da JAK/STAT nos três grupos do estudo, porém, com uma menor quantidade de genes alterados nos grupos LES_{REM} e LES_{ATIV} comparados ao GC. Em resposta ao treinamento aeróbio, o grupo LES_{REM} apresentou uma redução da concentração basal do sTNFR2 ($P = 0,025$) e uma tendência para redução da IL-10 ($P = 0,093$). Além disso, a área sob a curva (ASC) da resposta da cinética da IL-10 às sessões agudas moderada e intensa de exercício reduziram após o treinamento aeróbio ($P < 0,05$). As ASCs da IL-10, IL-6, TNF- α e sTNFR1 em resposta a

sessão moderada de exercício não reduziram, mas alcançaram os valores do GC ($P > 0,05$). **Conclusão:** As sessões agudas de exercício moderado e intenso não exacerbam o quadro inflamatório em pacientes com LES_{REM} e LES_{ATIV}. Adicionalmente, uma sessão intensa de exercício parece modular a expressão gênica em leucócitos circulantes de pacientes com LES_{REM} e LES_{ATIV}, porém, em menor quantidade comparados ao GC. Por fim, o treinamento aeróbio parece reduzir o *milieu* inflamatório em pacientes com LES_{REM}.

Descritores: exercício, inflamação, autoimunidade, sistema imunológico, lúpus eritematoso sistêmico, citocinas.

SUMMARY

PERANDINI LAB. Effects of acute and chronic aerobic exercise in serum levels of cytokines and in gene expression of circulating leukocytes in patients with systemic lupus erythematosus [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2014.

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease characterized by an altered immune system and a chronic inflammation. Acute and chronic physical exercise has been emerged as a strategy to attenuate the disease outcomes and the cardiovascular risk factors in SLE patients. However, it is not known yet if physical exercise could dysregulate the inflammatory process and immune system in active (SLE_{ACTIVE}) and inactive SLE patients (SLE_{INACTIVE}). **Aims:** to assess the effects of acute and chronic aerobic exercise training on the serum cytokines (IFN- γ , IL-10, IL-6 e TNF- α) and soluble TNF receptors (sTNFR1 and sTNFR2) levels and in the gene expression of circulating leukocytes in SLE_{ACTIVE} and SLE_{INACTIVE} patients. **Methods:** Cytokines and sTNFRs responses to acute moderate (~50% of VO_{2peak}) and intense (~70% of VO_{2peak}) aerobic exercise were assessed in 11 SLE_{ACTIVE} patients, 12 SLE_{INACTIVE} patients and 10 healthy controls (HC), who were matched for age, sex and body mass index. Leucocytes gene expression responses to acute intense exercise were assessed in four subjects of each group (SLE_{ACTIVE}, SLE_{INACTIVE}, and HC). Aerobic exercise training (12 weeks, twice a week, 30 to 50 minutes, HR between ventilatory thresholds) was performed by eight SLE_{INACTIVE} patients. Cytokines and sTNFRs were assessed by multiplex technique and the gene expression by a PCRarray method, followed by bioinformatics analysis. **Results:** In response to an acute moderate exercise there were no significant differences in cytokines and sTNFRs ($P > 0.05$), except for the reduction in IL-6 and sTNFR1 during recovery in SLE_{ACTIVE} and HC ($P < 0.05$), respectively. After acute intense exercise, only sTNFR1 levels reduced during recovery ($P < 0.05$) in the SLE_{INACTIVE}. In HC group, IL-10, TNF- α , sTNFR1 and sTNFR2 remained unchanged ($P > 0.05$), while IFN- γ reduced at the end of exercise ($P = 0.05$) and IL-6 increased transitorily at the end of exercise ($P = 0.028$). In the SLE_{ACTIVE} group, there was a transitory increase in IL-10, IL-6 and TNF- α ($P < 0.05$), however, all cytokines were normalized 24 hours after the end of exercise. The analyses of gene expression showed that an acute intense aerobic exercise can modulate the gene expression in circulating leukocytes. At the end of acute intense exercise, there was a down-regulation of cytokines-cytokines receptor genes, and in the genes involved in the toll-like receptors and JAK/STAT pathways, however, with fewer genes altered in the SLE_{ACTIVE} and SLE_{INACTIVE} groups compared with HC. In response to aerobic exercise training, SLE_{INACTIVE} showed a reduction in the baseline sTNFR2 levels ($P = 0.025$) and a tendency to decrease in IL-10 levels ($P = 0.093$). Moreover, area under the curve (AUC) of the IL-10 kinetics to acute moderate and intense aerobic exercise reduced after the aerobic exercise training ($P < 0.05$). The AUCs of IL-10, IL-6, TNF- α and sTNFR1 in response to acute moderate exercise did not reduce, but reached the HC values ($P > 0.05$). **Conclusion:** Acute moderate and intense aerobic exercise did not exacerbate the inflammatory process in SLE_{INACTIVE} and SLE_{ACTIVE} patients. Additionally, acute intense

aerobic exercise seems to modulate the gene expression in leukocytes of SLE_{INACTIVE} and SLE_{ACTIVE} patients, however, in fewer genes than in HC group. Finally, the aerobic exercise training seems to reduce milieu inflammatory in SLE_{INACTIVE} patients.

Descriptors: exercise, inflammation, autoimmunity, immune system, systemic lupus erythematosus, cytokines.

1. Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune caracterizada pela presença de autoanticorpos, principalmente anticorpos antinucleares (Ayán e Martín, 2007). As principais manifestações do LES são alterações cutâneas e músculoesqueléticas, doenças pulmonares e cardíacas, ansiedade, depressão e fadiga (Strömbeck e Jacobsson, 2007). O LES acomete, principalmente, mulheres entre 15 e 45 anos, numa razão média de nove mulheres para cada um homem (O'Neill e Cervera, 2010).

Embora a causa do LES ainda não seja totalmente conhecida, as manifestações clínicas da doença estão relacionadas a um processo inflamatório crônico encontrado nesses pacientes (Janko *et al.*, 2008; Muñoz *et al.*, 2010). Uma das hipóteses para o desenvolvimento da inflamação decorrente da autoimunidade nos pacientes com LES parece ser uma falha no processo de remoção de células mortas, as quais progridem para uma necrose secundária com o acúmulo de material genético. Esse material não removido é apresentado por células dendríticas a células T, que promovem respostas imunes antinucleares por meio da interação com células B. Os anticorpos antinucleares em contato com o material genético na circulação são depositados em tecidos na forma de imunocomplexos. A remoção dos imunocomplexos é feita por fagócitos e células dendríticas, os quais secretam grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias. O acúmulo desses imunocomplexos nos tecidos também leva a ativação da via clássica do sistema complemento e, consequentemente, a redução das proteínas solúveis desse sistema, como o C3 e o C4 (Carroll, 2004). Com a ativação do sistema complemento são produzidas anafilatoxinas, como C3a e C5a, amplificando a resposta inflamatória no local onde foram depositados os imunocomplexos. Os resultados desse processo são lesões a múltiplos órgãos e o estabelecimento de um processo inflamatório crônico (Janko *et al.*, 2008; Muñoz *et al.*, 2010).

Em decorrência desse processo inflamatório crônico, os pacientes com LES apresentam níveis séricos maiores de citocinas pró [fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), interferon gama (INF- γ)] e anti-inflamatórias [interleucina 10 (IL-10), receptores solúveis de TNF (sTNFR1 e sTNFR2)] quando comparados a indivíduos saudáveis (Llorente *et al.*, 2000; Gómez *et al.*, 2004; Asanuma *et al.*, 2006; Sabry *et al.*, 2006; Yap e Lai, 2010). Adicionalmente, o escore de atividade da doença, obtido por meio do questionário SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) está relacionado positivamente com as concentrações das citocinas pró e anti-inflamatórias, ou seja, quanto mais elevadas as concentrações desses mediadores, maior será a atividade da doença (Sabry *et al.*, 2006; Chun *et al.*, 2007).

Baseado nesses achados, o tratamento medicamentoso tem sido aplicado com o objetivo de reduzir o processo inflamatório por meio de glicocorticoides, imunossupressores e imunobiológicos (Borba *et al.*, 2008). Apesar dos glicocorticoides apresentarem um efeito anti-inflamatório potente e, portanto, interferirem na evolução da doença, quando usados de forma crônica levam a efeitos adversos no metabolismo ósseo, sistema cardiovascular, oftalmológico e cutâneo (Poetker e Reh, 2010). Com relação aos imunobiológicos, como o anti-TNF- α , embora reduzam as citocinas inflamatórias e diminuam a atividade da doença, também promovem aumento na produção de anticorpos antinucleares e aumentam o risco de infecções (Zhu *et al.*, 2010).

Nesse sentido, o exercício físico tem sido sugerido como uma estratégia adicional interessante para pacientes com LES devido ao seu potencial efeito na atenuação dos efeitos colaterais dos glicocorticoides por meio da melhora na sarcopenia, da massa óssea e no perfil lipídico alterado (Lapier, 1997; Moghadam-Kia e Werth, 2010). Além disso, o exercício físico pode reduzir os acometimentos do LES, como a fadiga (Tench *et al.*, 2003; Yuen *et al.*, 2011) e o controle autonômico do coração prejudicado (Miossi *et al.*, 2012), os quais não apresentam resposta ao medicamento.

Apesar das evidências, até o presente momento, indicarem o exercício físico como uma boa alternativa para pacientes com LES (Ayán e Martín, 2007), há uma preocupação que esse esforço físico possa exacerbar a resposta inflamatória em pacientes com doenças reumáticas autoimunes (Lundberg e Nader, 2008). Adicionalmente, considerando a participação dos leucócitos na fisiopatogênese do LES (Tsokos, 2011), também há uma preocupação que o exercício poderia alterar o perfil da expressão gênica nessas células (Cooper *et al.*, 2007) e, consequentemente, piorar o quadro da doença.

Esse cenário tem mudado nas últimas quatro décadas a partir do trabalho de (Ekblom *et al.* (1975), que mostrou os benefícios do treinamento físico em pacientes com artrite reumatoide, sem uma piora nos sinais de inflamação nas articulações. Assim como na artrite reumatoide, pacientes com dermatomiosite e polimiosite, em remissão e atividade da doença, realizaram exercícios físicos sem apresentarem piora nos marcadores de atividade da doença (Alexanderson *et al.*, 1999; Alexanderson *et al.*, 2000; Lundberg e Nader, 2008). A função das células do sistema imune também não apresentou alteração em resposta ao exercício físico em pacientes com artrite reumatoide (Rall *et al.*, 1996).

Esses resultados sugerem que o exercício físico não exacerba o quadro inflamatório em pacientes com doenças inflamatórias autoimunes. Além disso, recentemente, tem sido relatado que o exercício físico agudo e crônico poderia ter uma ação anti-inflamatória (Pedersen e Hoffman-Goetz, 2000; Petersen e Pedersen, 2005; Pedersen e Febbraio, 2008; Ploeger *et al.*, 2009; Gleeson *et al.*, 2011; Pedersen e Febbraio, 2012). Em sujeitos saudáveis submetidos a uma sessão aguda de exercício aeróbio, o que se observa, de modo geral, é um aumento das citocinas pró e anti-inflamatórias ao término do esforço, com subsequente retorno aos valores basais (Petersen e Pedersen, 2005; Mathur e Pedersen, 2008). A primeira citocina a ter sua produção elevada é a IL-6, com subsequente aumento das citocinas anti-inflamatórias, como IL-1ra, IL-10 e sTNFR (Petersen e Pedersen, 2005). O retorno das concentrações dessas citocinas para os valores basais ocorre no mínimo entre duas e três horas em sujeitos saudáveis após o

término do exercício (Pedersen e Hoffman-Goetz, 2000). Em pacientes com esclerose múltipla submetidos a 30 minutos de exercício aeróbio, realizado a 60% do consumo máximo de oxigênio ($\text{VO}_{2\text{max}}$), houve uma redução nos níveis de IFN- γ e TNF- α após duas e três horas do término do exercício, embora a concentração de IL-6 não tenha aumentado (Castellano *et al.*, 2008).

Tendo em vista que os efeitos crônicos do exercício físico seriam decorrentes de uma somatória das respostas observadas após o exercício agudo (Pedersen, 2013), o efeito anti-inflamatório de um programa de exercícios físicos também tem sido observado em sujeitos saudáveis e pacientes com doenças crônicas (Adamopoulos *et al.*, 2002; Kadoglou *et al.*, 2007; Sloan *et al.*, 2007). Sloan *et al.* (2007) mostraram que um programa de treinamento aeróbio diminuía a produção de TNF em resposta ao mesmo estímulo (infusão de lipopolissacarídeo) em sujeitos saudáveis. Em indivíduos com inflamação sistêmica de baixo grau, como a insuficiência cardíaca e o diabetes, o treinamento aeróbio levou a redução das concentrações das citocinas inflamatórias (TNF- α e IL-6) e da proteína C-reativa (PCR) (Adamopoulos *et al.*, 2002; Kadoglou *et al.*, 2007).

Embora o efeito agudo e crônico do exercício físico aeróbio na resposta das citocinas pró e anti-inflamatórias e na expressão gênica em leucócitos tenha sido analisado em indivíduos saudáveis e pacientes com doenças crônicas, essa resposta ainda não foi avaliada em indivíduos com LES, os quais apresentam um processo inflamatório crônico.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Verificar o efeito do exercício físico aeróbio agudo e crônico nos níveis séricos das citocinas pró e anti-inflamatórias e na expressão gênica em leucócitos circulantes de pacientes com LES.

2.2. Objetivos específicos

2.2.1. Verificar o efeito das sessões agudas moderada e intensa de exercício aeróbio na resposta das citocinas (IFN- γ , IL-10, IL-6, TNF- α) e receptores solúveis de TNF (sTNFR1 e sTNFR2) em pacientes com LES em remissão (LES_{REM}), em atividade (LES_{ATIV}) e grupo controle (GC).

2.2.2. Comparar as respostas das citocinas (IFN- γ , IL-10, IL-6, TNF- α) e receptores solúveis de TNF (sTNFR1 e sTNFR2) entre a sessão aguda moderada com a sessão aguda intensa de exercício aeróbio nos grupos LES_{REM} e LES_{ATIV}.

2.2.3. Verificar o efeito da sessão aguda intensa de exercício aeróbio na expressão gênica em leucócitos circulantes nos grupos LES_{REM}, LES_{ATIV} e GC.

2.2.4. Verificar o efeito de 12 semanas de exercício físico aeróbio na resposta das citocinas (IFN- γ , IL-10, IL-6, TNF- α) e receptores solúveis de TNF (sTNFR1 e sTNFR2) às sessões agudas de exercício moderado e intenso.

2.2.4. Verificar o efeito de 12 semanas de exercício físico aeróbio na capacidade aeróbia e na qualidade de vida.

3. Revisão da literatura

3.1. Lúpus eritematoso sistêmico

3.1.1 Epidemiologia

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune multissistêmica caracterizada pela presença de autoanticorpos, principalmente anticorpos antinucleares (O'Neill e Cervera, 2010). O curso da doença evolui com períodos de manifestações clínicas e remissões. O diagnóstico do LES é feito com base nos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (Hochberg, 1997). Para tanto, o paciente deve apresentar, no mínimo, quatro dos onze critérios apresentados na tabela 1.

Tabela 1 - Critérios de classificação do LES de acordo com o Colégio Americano de Reumatologia (Hochberg, 1997).

Critério	
1. Eritema malar	Lesão eritematosa na região malar.
2. Lesão discoide	Lesão eritematosa, com escamas queratóticas que evolui com cicatriz atrófica.
3. Fotossensibilidade	Rash malar não usual após exposição à luz solar de acordo com o paciente ou análise clínica do médico.
4. Úlceras orais/nasais	Úlceras orais ou nasofaríngeas observadas pelo médico.
5. Artrite	Não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor, edema e derrame articular.
6. Serosite	Inflamação na pleura (pleuritis) caracterizada por dor pleurítica ou ausculta do átrio pelo médico; Pericardite identificada por eletrocardiograma ou evidência de derrame pericárdico.
7. Comprometimento renal	Proteinúria (maior ou igual que 0,5g/dia); presença de cilindros renais na urina (cilindrúria).
8. Alterações neurológicas	Convulsão ou psicose.
9. Alterações hematológicas	Anemia hemolítica, leucopenia (menor ou igual que 4000/mm ³ em duas ou mais ocasiões), linfopenia

	(menor que 1500/mm ³ em duas ou mais ocasiões), trombocitopenia (menor que 100 mil/mm ³ na ausência de outra causa).
10. Alterações imunológicas	Anticorpo anti-DNA nativo em títulos elevados, anticorpo anti-Sm, ou anticorpo antifosfolípide com base em: 1) níveis elevados de IgG ou IgM anticardiolipina, 2) teste positivo para anticoagulante lúpico, 3) teste VDRL falso-positivo, por, no mínimo, seis meses.
11. Anticorpos antinucleares	Títulos elevados de anticorpo antinucleares obtidos por imunofluorescência ou ensaio equivalente em qualquer momento, e na ausência de drogas conhecidas que levem a <i>lupus-like</i> .

A incidência do LES pode variar dependendo da região analisada. Na União Europeia, Espanha e Áustria apresentam uma incidência de 2,2 casos a cada 100 mil pessoas por ano, enquanto em São Francisco, nos Estados Unidos, há uma incidência de 7,6 casos a cada 100 mil pessoas por ano (O'Neill e Cervera, 2010). No Brasil, o único estudo realizado por Vilar *et al.* (2003) estimou a incidência de 8,7 a cada 100 mil habitantes na cidade de Natal (RN), no ano de 2000. Embora esses estudos tenham encontrado valores abaixo de 10 casos para cada 100 mil pessoas por ano, o estudo recente de Feldman *et al.* (2012), que avaliou uma base dados da agência de seguro saúde *Medicaid* dos Estados Unidos, mostrou uma incidência de 23,17 casos a cada 100 mil pessoas por ano.

A incidência do LES é maior em mulheres do que em homens, numa razão em média de 9:1 (O'Neill e Cervera, 2010). No estudo realizado em Natal (RN), Vilar *et al.* (2003) encontraram uma razão de 5:1, enquanto no estudo de Feldman *et al.* (2012) foi encontrada uma razão de 15:1. A faixa de idade para o diagnóstico do LES em mulheres está entre 15 e 45 anos (O'Neill e Cervera, 2010). Vilar *et al.* (2003) encontraram que o diagnóstico de LES em mulheres ocorria em média aos 35 anos, enquanto Feldman *et al.* (2012), apesar de não mostrar a média de

idade, encontraram que a maior taxa de incidência das mulheres ocorria na faixa etária entre 30 e 49 anos.

A prevalência, assim como a incidência, apresenta variações regionais. No Reino Unido foi observada uma prevalência de 24,6 casos para cada 100 mil pessoas, enquanto nos Estados Unidos variou entre 14,6 e 78,5 casos a cada 100 mil pessoas nas cidades de Nova Iorque e Wisconsin, respectivamente (O'Neill e Cervera, 2010). Assim como na incidência, Feldman *et al.* (2012) também encontraram valores bem acima dos já publicados na literatura para a prevalência do LES, que foi de 143,7 casos de LES a cada 100 mil pessoas.

Esses resultados mais elevados encontrados no estudo de Feldman *et al.* (2012) podem ser devido a amostra estudada, já que foi analisado um programa de seguro saúde, no qual são absorvidas quantidades elevadas de pacientes. Já nos outros estudos, levou-se em consideração a população como um todo da região ou de uma cidade, o que faz com que as taxas de incidência e prevalência sejam mais baixas.

A sobrevida dos pacientes com LES aumentou sobremaneira com a evolução do tratamento. Na década de 1950, a taxa de mortalidade para cinco anos era de 50%, enquanto numa coorte recente realizada na Europa a sobrevida em cinco anos foi de 95% e em 10 anos de 85% (Petri, 2002). Embora a sobrevida tenha aumentado em pacientes com LES, a taxa de mortalidade ainda permanece de quatro a cinco vezes maior que na população em geral (O'Neill e Cervera, 2010). Mesmo com os avanços no tratamento dessa doença, o LES ainda continua sendo uma doença sem cura e que leva a uma série de manifestações clínicas relacionadas à redução da expectativa de vida.

3.1.2 Fisiopatogênese

O LES é uma doença autoimune crônica acompanhada de diversas manifestações clínicas (tabela 1). Essas manifestações são causadas pela produção de autoanticorpos e imunocomplexos que ativam o sistema complemento em diversos tecidos (por exemplo: rim,

pele, pleura, pericárdio), o que leva a um processo inflamatório agudo e crônico, e consequentemente, ao dano tecidual.

Embora entendam-se os fatores que levam aos acometimentos da doença, a causa do LES ainda é desconhecida, exceto para os indivíduos que apresentam uma deficiência completa do fator C1q do sistema complemento. Nenhum outro fator consegue explicar sozinho a patogênese do LES, a qual está associada a fatores genéticos e ambientais em conjunto com alterações complexas no sistema imune (Carroll, 2004).

Uma das principais alterações relacionadas ao desenvolvimento do LES é uma falha no processo de remoção da corrente sanguínea de células mortas ou em processo de morte celular (Janko *et al.*, 2008). A remoção de células apoptóticas em indivíduos saudáveis é feita rapidamente e de maneira que não ocorra inflamação (Janko *et al.*, 2008). Por outro lado, em pacientes com LES, essa remoção não é eficaz e as células apoptóticas não removidas evoluem para um estado de necrose secundária, na qual o material intracelular, como o DNA, é liberado na corrente sanguínea, o que contribui para a quebra da tolerância imunológica (Muñoz *et al.*, 2010). Esse processo todo ocorre, pois os fagócitos, como os macrófagos derivados de monócitos, dos pacientes com LES apresentam atividade e tamanho reduzidos quando comparados a indivíduos saudáveis, o que leva a uma falha na remoção das células apoptóticas (Janko *et al.*, 2008).

O material nuclear derivado da célula em necrose secundária se acumula nos centros germinativos e são apresentados pelas células apresentadoras de antígenos para células T, que interagem com o linfócito B, quebrando a tolerância própria. Essas células B autorreativas proliferam-se, promovendo uma resposta imune contra o material nuclear que pode estar na corrente sanguínea ou depositado em diversos tecidos. Essa resposta imune leva a produção de autoanticorpos antinucleares que irão se ligar ao material nuclear formando os imunocomplexos. A remoção de imunocomplexos é feita por macrófagos e células dendríticas

que secretam grandes quantidades de citocinas inflamatórias, o que leva ao dano tecidual encontrado nos pacientes durante os períodos de atividade da doença (Muñoz *et al.*, 2010).

Embora a fisiopatologia do LES mostre uma hiperatividade das células B devido a produção de autoanticorpos, as células T também tem um papel no desenvolvimento da doença (Rahman e Isenberg, 2008). Para que as células B possam produzir os anticorpos contra os antígenos específicos, deve ocorrer um processo chamado de "*T-lymphocyte help*", ou seja, para que os linfócitos B se diferenciem em plasmócitos e produzam imunoglobulinas como a IgG, que tem alta afinidade para a fita dupla de DNA (dsDNA) e está associado ao dano tecidual encontrado nos pacientes com LES, deve haver uma interação entre os linfócitos B e T. Após essa interação, as células T irão produzir citocinas que estimulam a recombinação gênica, trocando a produção de IgM para IgG. Isso ocorre por meio de uma alteração na sequência molecular do anticorpo secretado para que esse tenha uma afinidade e ligação maior com o antígeno (Rahman e Isenberg, 2008).

Dessa forma, embora não se saiba o gatilho para o desenvolvimento do LES, tanto o sistema imune inato quanto o adaptativo estão envolvidos na patogênese e progressão dos principais acometimentos da doença. Assim, entender os mecanismos que levam ao dano tecidual dos pacientes com LES é importante para o desenvolvimento de alternativas para o tratamento dessa doença.

3.1.3 Lúpus eritematoso sistêmico e citocinas

A patogênese do LES leva a um processo inflamatório crônico que está associado ao dano tecidual encontrado em órgãos como, por exemplo, rins e pele. Esse dano tecidual é mediado por citocinas que são fatores solúveis (proteínas), geralmente, produzidos por células imunológicas e que tem um papel fundamental na diferenciação, maturação e ativação das células do sistema imune. As citocinas também atuam na propagação do sinal entre a imunidade inata e a adaptativa. Algumas citocinas atuam como pró-inflamatórias (INF- γ , TNF- α ,

IL-6), contribuindo para a patogênese e desenvolvimento do LES, enquanto outras atuam como anti-inflamatórias (IL-10, sTNFR) com o objetivo de reparar o dano tecidual estabelecido (Ohl e Tenbrock, 2011; Su *et al.*, 2012). Dessa forma, entender o papel dessas citocinas pró e anti-inflamatórias na patogênese do LES é importante para pensar em estratégias de tratamento da doença.

3.1.3.1 Lúpus eritematoso sistêmico e interleucina-6

A IL-6 é uma citocina pleiotrópica produzida, principalmente, por monócitos, fibroblastos, células endoteliais, mas pode também ser secretada por linfócitos T e B. Embora pleiotrópica, a função predominante da IL-6 é estimular a maturação de células B para plasmócitos que, por sua vez, irão secretar imunoglobulinas (Chun *et al.*, 2007). Diante dessa função, o papel dominante da IL-6 no LES é a aceleração da produção de autoanticorpos pela estimulação da proliferação das células B autorreativas (Naka *et al.*, 2002). A produção de autoanticorpos anti-dsDNA pode estimular a produção de IL-6 por células mononucleares de maneira parácrina, amplificando a resposta inflamatória no LES (Naka *et al.*, 2002).

Pacientes com LES apresentam concentrações séricas e plasmáticas de IL-6 maiores que em indivíduos saudáveis (Sabry *et al.*, 2006; Chun *et al.*, 2007; Avrănescu *et al.*, 2010). Além disso, essa citocina apresenta correlação positiva e significativa com os marcadores do LES, como SLEDAI e anticorpos anti-dsDNA (Sabry *et al.*, 2006; Chun *et al.*, 2007; Avrănescu *et al.*, 2010). Embora a correlação não indique uma relação de causa e efeito, camundongos MRL/lpr deficientes para IL-6 apresentam uma redução no infiltrado de macrófagos e depósito de imunoglobulina no rim (Cash *et al.*, 2010), e a administração de IL-6 em fêmeas NZB/W, modelo de camundongo para LES, resulta na aceleração da proteinúria e mortalidade (Mihara *et al.*, 1998). Apesar dessas evidências do papel da IL-6 na fisiopatogênese do LES, quando a terapia anti-IL-6 (tocilizumabe) foi aplicada, houve uma redução na produção de autoanticorpos anti-dsDNA, porém, a doença continuou evoluindo (Illei *et al.*, 2010).

3.1.3.2 Lúpus eritematoso sistêmico e interferon- γ

O IFN- γ é produzido tanto pelas células da imunidade inata quanto pela adaptativa, particularmente pelas células T CD4 e *natural killers* (NK). Valores elevados de IFN- γ foram encontrados em pacientes com LES quando comparados a sujeitos saudáveis (Chun *et al.*, 2007; Su *et al.*, 2012). Essa citocina também apresenta correlação significativa e negativa com os níveis de C3 e C4 (Chun *et al.*, 2007), o que sugere que o IFN- γ pode estar associado com o consumo do complemento durante a atividade do LES e, conseqüentemente, com o dano tecidual causado pela atividade da doença. Além disso, o IFN- γ aumenta a expressão do autoanticorpo IgG e acelera a nefrite *in vivo*, enquanto que o tratamento com anticorpo anti-IFN- γ atrasa o início da doença (Mohan e Datta, 1995). Em camundongos NZB e MRL/lpr, a deleção do gene do IFN- γ resulta numa melhora do acometimento renal e uma redução na taxa de mortalidade (Santiago-Raber *et al.*, 2003). Dessa forma, esses resultados sugerem que o IFN- γ é uma citocina importante nos acometimentos do LES.

3.1.3.3 Lúpus eritematoso sistêmico e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)

O TNF- α parece ser a citocina pró-inflamatória mais importante (Postal e Appenzeller, 2011), pois possui diversas ações no sistema imune. Essa citocina é expressa como um trímero na superfície celular e é encontrada na forma solúvel após a ativação de macrófagos e células dendríticas (Yap e Lai, 2010). O TNF- α atua como fator de crescimento de células B, por meio da estimulação da produção de IL-1 e IL-6. Além disso, por meio da ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B), o TNF- α promove uma maior expressão de IFN- γ (Postal e Appenzeller, 2011). Dessa forma, parece que o TNF- α poderia atuar nos danos causados pelo LES, já que aumenta a expressão de células B que são produtoras de autoanticorpos e de IFN- γ , o qual também apresenta relação com a doença.

Entretanto, os resultados encontrados na literatura são conflitantes quanto ao papel do TNF- α no desenvolvimento do LES. Embora esses pacientes tenham maiores valores de TNF- α que sujeitos saudáveis (Svenungsson *et al.*, 2003; Sabry *et al.*, 2006; Avrănescu *et al.*, 2010), as lúpicas que apresentavam a doença numa fase de remissão tinham concentrações séricas de TNF- α maiores do que as pacientes em atividade da doença (Gómez *et al.*, 2004). Além disso, quando a terapia anti-TNF- α é aplicada, os pacientes apresentam a produção de fatores anti-nucleares, autoanticorpos anti-dsDNA e uma *Lupus-like* (Postal e Appenzeller, 2011). Em camundongos NZB/W, a redução da produção do TNF- α está associada com o desenvolvimento de manifestações graves da doença. Além disso, quando esses camundongos receberam doses externas de TNF- α apresentaram um tempo maior para o início da doença (Postal e Appenzeller, 2011). Essas evidências apontam para um fator protetor do TNF- α . Dessa forma, parece que o TNF- α apresenta um papel duplo de inflamação e proteção em pacientes com LES.

3.1.3.4 – Lúpus eritematoso sistêmico e receptores solúveis de TNF

Os receptores de TNF (TNFR1 e TNFR2) também estão elevados em pacientes com LES quando comparados a controles saudáveis, além de apresentarem correlação significativa com os escores de atividade da doença e autoanticorpos anti-dsDNA (Svenungsson *et al.*, 2003; Mahmoud *et al.*, 2005). O receptor de TNFR1 medeia a maioria das ações, como a apoptose e a ativação do NF- κ B. Após a oligomerização, o TNFR1 liga-se ao domínio de morte associado ao TNFR (TRADD), o qual recruta pelo menos mais três mediadores: receptor-interacting protein 1 (RIP-1), domínio de morte associado ao Fas (FADD), e o receptor associado 2 de TNF (TRAF-2) (Postal e Appenzeller, 2011). O TNFR1 transduz a sinalização anti-inflamatória de apoptose por meio do recrutamento do FADD e subsequente ativação da caspase 8, o que resulta em apoptose. Esse receptor também ativa vias inflamatórias por meio de outros dois mediadores (TRAF-2 e RIP-1). O TNFR2 não possui o domínio de morte e

interage diretamente com o TRAF-2 que ativa o NF- κ B e promove a resposta inflamatória (Postal e Appenzeller, 2011). Devido a relação desses receptores com a atividade da doença (Studnicka-Benke *et al.*, 1996), esses também podem ser um foco para a busca de novas alternativas de tratamento.

3.1.3.5 – Lúpus eritematoso sistêmico e interleucina-10

A IL-10 é uma citocina imunorregulatória que pode ser produzida por quase todas as células do sistema imune, sendo os macrófagos, as células dendríticas e as células T auxiliares as principais fontes (Kytтарыs *et al.*, 2005). A ligação da IL-10 com o seu receptor (IL-10R) pode inibir a I-kappa-B quinase (IKK) e bloquear a ligação do fator nuclear-kappa B (NF- κ B), já existente no núcleo, com o DNA. Como o NF- κ B controla a transcrição de várias citocinas inflamatórias como o TNF- α , a IL-10 pode exercer uma propriedade anti-inflamatória.

Os principais alvos da IL-10 são as células apresentadoras de antígenos e os linfócitos. A IL-10 inibe a capacidade dos macrófagos de apresentar antígenos pela redução na expressão de complexo de histocompatibilidade maior (MHC) de classe II e moléculas coestimuladoras. Além disso, a IL-10 promove o desenvolvimento de padrão de citocina T auxiliadora 2 que inibe a produção de IFN- γ por linfócitos T, inibindo diretamente a proliferação de células T CD4⁺ e a produção de IFN- γ , IL-2 e TNF- α o que é importante para o controle da inflamação no LES (Joss *et al.*, 2000). Outra ação importante da IL-10 é o estímulo para a redução da expressão da IL-23 por macrófagos, que reduz a diferenciação de células Th17, as quais estão envolvidas no processo inflamatório no LES (Schuetze *et al.*, 2005).

A produção da IL-10 parece atuar como um *feedback* negativo da resposta inflamatória (Medzhitov, 2010). Dessa forma, os valores elevados encontrados no LES se devem a resposta para tentar minimizar a inflamação já instalada (Chun *et al.*, 2007; Avrănescu *et al.*, 2010). Além disso, a correlação encontrada entre a IL-10 e o escore de atividade da doença, indica que pacientes com maiores SLEDAs devem estar mais inflamados e, conseqüentemente,

apresentam uma resposta anti-inflamatória exacerbada (Chun *et al.*, 2007; Avrămescu *et al.*, 2010).

Apesar dos benefícios para o LES, a IL-10 pode ser um potente estimulador de células B que aumenta a ativação, proliferação e diferenciação dessas células. A IL-10 diminui a apoptose autorreativa dos linfócitos B nos centros germinativos, o que promove a produção de autoanticorpos (Su *et al.*, 2012). Dessa forma, deve-se ter cautela na interpretação dos valores séricos e plasmáticos dessa citocina.

Diante dessas contradições da resposta da IL-10 no LES, dados de estudos experimentais com camundongo NZB/W mostraram benefícios do tratamento com anticorpos anti-IL-10, embora os valores de TNF- α circulantes tenham aumentado (Ishida *et al.*, 1994). Camundongos MRL-Fas/lpr deficientes para IL-10 tem uma exacerbação da doença associada com a produção de citocinas com perfil de células T auxiliaadoras 1, como o IFN- γ e, autoanticorpos IgG2 (Yin *et al.*, 2002), o que sugere um papel protetor da IL-10 no LES.

3.2. Lúpus eritematoso sistêmico e exercício

Embora apenas dois estudos tenham feito um ensaio clínico randomizado para verificar os efeitos do exercício físico nos principais acometimentos do LES (Tench *et al.*, 2003; Miossi *et al.*, 2012), os resultados encontrados até o momento apontam para a segurança da prática de exercícios físicos aeróbios e combinados nessa população (Ramsey-Goldman *et al.*, 2000), para a melhora nos sintomas de fadiga e depressão, para a melhora do controle autonômico do coração (Miossi *et al.*, 2012), para a melhora da função endotelial (Dos Reis-Neto *et al.*, 2013) e para melhora na capacidade aeróbia e qualidade de vida (Robb-Nicholson *et al.*, 1989; Ramsey-Goldman *et al.*, 2000; Tench *et al.*, 2003; Carvalho *et al.*, 2005; Clarke-Jenssen *et al.*, 2005; Yuen *et al.*, 2011) (Tabela 2).

Robb-Nicholson *et al.* (1989) avaliaram um programa de oito semanas de *home-based exercises* em pacientes com LES. Foram recomendados exercícios aeróbios que deveriam ter

intensidade entre 60 e 80% da frequência cardíaca máxima (FCmax). Ao final do programa não houve aumento significativo no VO_2max e no escore de depressão, enquanto a fadiga e a tolerância ao exercício melhoraram. Ramsey-Goldman *et al.* (2000) também submeteram pacientes com LES a *home-based exercises*, porém após oito semanas de exercícios supervisionados. Os exercícios deveriam ser feitos três vezes por semana entre 70 e 80% da FCmax. Os resultados da primeira fase do estudo apresentaram melhora na fadiga, qualidade de vida e capacidade aeróbia. Os mesmos ganhos foram observados na segunda fase do estudo.

Quando um programa de exercícios aeróbios supervisionados foi realizado em pacientes com LES, esses pacientes apresentaram melhora significativa nos indicadores de capacidade aeróbia e, conseqüentemente, na qualidade de vida (Carvalho *et al.*, 2005; Clarke-Jenssen *et al.*, 2005). Carvalho *et al.* (2005) e Clarke-Jenssen *et al.* (2005) avaliaram o efeito de 12 semanas de treinamento aeróbio realizado três vezes por semana, com duração de 25 a 40 minutos a 70% da FCmax. Os pacientes apresentaram melhora no VO_2max e no escore de aspectos físicos do SF-36, enquanto que o escore de dor não foi alterado. Além disso, Carvalho *et al.* (2005) e Clarke-Jenssen *et al.* (2005) observaram aumento significativo no VO_2max , na tolerância ao exercício e nos escores de capacidade funcional, aspectos físicos, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, saúde mental do SF-36 de pacientes com LES submetidos a 12 semanas de treinamento aeróbio na intensidade do limiar anaeróbio ventilatório (LAV). Os escores da escala visual analógica (VAS), fadiga e de dor, aspectos emocionais do SF-36 permaneceram inalterados. Entretanto, Tench *et al.* (2003) não encontraram melhora na capacidade aeróbia e qualidade de vida após 12 semanas de treinamento aeróbio por 30 a 50 minutos (60% do VO_2max), enquanto a sensação de fadiga estava diminuída ao final do programa de exercícios. Outro benefício importante do exercício físico nos pacientes com LES mostrado pelo nosso grupo foi a melhora no controle autonômico do coração (Miossi *et al.*, 2012). Quando esses pacientes foram submetidos a 12 semanas de treinamento aeróbio [(entre

o LAV e o ponto de compensação respiratória (PCR)] e de força [(3 séries de 12 repetições máximas (RM)] combinados, houve uma melhora significativa na recuperação da FC do primeiro e segundo minutos após o teste cardiopulmonar (Miossi *et al.*, 2012). Esse resultado é importante, pois a recuperação da FC é um parâmetro que indica o risco cardiovascular, o qual é um fator muito associado, atualmente, com a mortalidade dos pacientes com LES. Outro fator associado ao risco cardiovascular que melhorou após o treinamento aeróbio em pacientes com LES foi a função endotelial (Dos Reis-Neto *et al.*, 2013). Nesse estudo, foram realizadas 16 semanas de treinamento, três vezes por semana, durante 40 minutos na FC do LAV. Ao final do protocolo, as pacientes apresentaram melhora na capacidade aeróbia e nos indicadores da função endotelial (Dos Reis-Neto *et al.*, 2013). Um estudo recente do nosso grupo também mostrou que o treinamento combinado (força e aeróbio) não altera o perfil lipídico de pacientes com LES em remissão da doença, embora as pacientes que realizaram o treinamento físico tenham apresentado uma tendência para a redução da apolipoproteína B (Benatti *et al.*, in press).

De maneira alternativa, Yuen *et al.* (2011) propuseram por meio de um estudo piloto a utilização do “Wii Fit” como proposta de exercício físico para pacientes com LES com fadiga moderada e grave. Os exercícios foram orientados para a realização em casa e a intensidade durante os 20 a 30 minutos da atividade deveria ser mantida entre 11 e 13 da escala de Borg de 6 a 20. Ao final das 10 semanas de programa, as pacientes apresentaram redução significativa na fadiga, além da melhora no quadro de ansiedade e depressão.

Tabela 2 - Artigos científicos que realizaram um programa de treinamento físico em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

Autores	Patologia - nº de sujeitos (treinamento físico)	Programa de treinamento	Resultados
Robb-Nicholson <i>et al.</i> (1989)	LES - 10 (alongamento) - 10 (treinamento aeróbio)	Treinamento em casa 60-80% FCmax, 3x/sem, 8 sem	↔ VO ₂ pico ↑ Tolerância ao exercício ↔ POMS fadiga ↓ MAC escala de fadiga ↔ depressão
Ramsey-Goldman <i>et al.</i> (2000)	LES - 5 (mobilidade articular) - 5 (treinamento aeróbio)	Fase I: 70-80% FCmax, 3x/sem, 8 sem (supervisionado) Fase II: 70-80% FCmax, 3x/sem, 28 sem (não supervisionado)	Fase I: ↓ ESF, ↑ SF-36 capacidade funcional ↑ Capacidade física Fase II: ↓ ESF ↑ SF-36 capacidade funcional, capacidade física, força isométrica.
Tench <i>et al.</i> (2003)	LES - 32 (controle) - 28 (relaxamento) - 33 (treinamento aeróbio)	Controles: atividades diárias normais Relaxamento: ouvir música de relaxamento, 3x/sem, 12 sem Aeróbio: 30-50 min a 60% VO ₂ pico, 3x/sem, 12 sem em casa.	↓ fadiga (apenas grupo exercício aeróbio) ↔ ESF ↔ SF-36 vitalidade, role physical, physical function ↔ HAD depressão ↔ VO ₂ pico ↔ Tolerância ao exercício
Clarke-Jenssen <i>et al.</i> (2005)	LES - 6 (aeróbio)	Aeróbio: 70% FCmax, 25-40 min, 3x/sem, 12 sem.	↑ SF-36 capacidade funcional ↑ VO ₂ pico ↔ SF-36 dor
Carvalho <i>et al.</i> (2005)	LES - 41 (Treinamento aeróbio) - 19 (controle)	Aeróbio: 60 min no LAV, 3x/sem, 12 sem.	↑ VO ₂ pico ↑ Tolerância ao exercício ↔ EVA ↔ Fadiga ↑ SF-36 capacidade funcional, aspectos físicos, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, saúde mental. ↔ SF-36 dor, aspectos emocionais

Yuen <i>et al.</i> (2011)	LES - 15 (Wii Fit – alongamento, aeróbio e força)	Alongamento, aeróbio e força: 10-30 min, 3x/sem, 10 sem.	↓ ESF ↓ Ansiedade ↓ Peso e circunferência abdominal ↔ Depressão ↔ Número de passos
Miossi <i>et al.</i> (2012)	LES - 15 (Treinamento combinado) - 13 (Controles)	Controles: atividades diárias normais. Treinamento combinado: 35-40 min de força (4x 8-12 RM) + 30 min aeróbio (FC entre LAV e PCR).	↑ Reserva cronotrópica ↑ Recuperação da FC ↑ Tolerância ao exercício
Reis-Neto <i>et al.</i> (2013)	LES - 18 (Treinamento aeróbio) - 20 (Controles)	Aeróbio: FC do LAV, 40 min, 3x/sem, 16 sem.	Grupo exercício: ↑ FMD ↔ Nitro MD ↑ Tolerância ao exercício ↑ Velocidade pico ↑ Velocidade no LAV ↔ VO ₂ pico

LES: lúpus eritematoso sistêmico; FC: frequência cardíaca; FCmax: frequência cardíaca máxima; x/sem: vezes por semana; VO₂pico: pico de consumo de oxigênio; LAV: limiar anaeróbio ventilatório; PCR: ponto de compensação respiratória; RM: repetições máximas; POMS fadiga: perfil de estado de ânimo – fadiga; ESF: escala de severidade da fadiga; VAS: escala visual analógica; ↑: aumento; ↔: sem diferença; ↓: redução.

3.3. Exercício físico e inflamação

3.3.1. Efeito agudo e crônico do exercício na inflamação

As doenças reumáticas autoimunes, como o LES, apresentam um quadro inflamatório que é evidenciado pelas concentrações elevadas de citocinas pró-inflamatórias (Appel *et al.*, 2009; Lee *et al.*, 2010; Mori *et al.*, 2011; De Paepe *et al.*, 2012). O aumento das citocinas inflamatórias está relacionado com os escores de atividade das doenças (Lundberg *et al.*, 1997; Chun *et al.*, 2007; Sivalingam *et al.*, 2007; Lundberg e Helmers, 2010), o que mostra a importância do tratamento da inflamação crônica. Estudos recentes têm mostrado o efeito anti-inflamatório do exercício físico (Petersen e Pedersen, 2005; Mathur e Pedersen, 2008; Gleeson *et al.*, 2011), o que reforça a relevância da discussão das implicações dessas atividades nos pacientes com doenças reumáticas autoimunes.

Os benefícios do exercício físico no processo inflamatório têm sido evidenciados após exercícios aeróbios em sujeitos saudáveis e com doenças crônico-degenerativas (Adamopoulos *et al.*, 2002; Petersen e Pedersen, 2005; Kadoglou *et al.*, 2007; Sloan *et al.*, 2007; Mathur e Pedersen, 2008; Gleeson *et al.*, 2011). Em doenças reumáticas autoimunes, Nader *et al.* (2010) e Alexanderson e Lundberg (2012) mostraram o efeito anti-inflamatório do exercício na miopatia inflamatória idiopática, e Shehata *et al.* (2006) observaram aumento das citocinas anti-inflamatórias após um período de exercício em pacientes com espondilite anquilosante, sugerindo uma perspectiva interessante para o auxílio no tratamento dessas doenças.

Após uma sessão aguda de exercício, as citocinas pró e anti-inflamatórias aumentam assim como nos modelos de sepsis (Petersen e Pedersen, 2005; Pedersen e Febbraio, 2008; 2012). O que diferencia essas duas situações é que no exercício físico a primeira citocina a ter sua produção elevada é a IL-6, com subsequente aumento das citocinas anti-inflamatórias, como IL-1ra, IL-10 e sTNFR (Ostrowski *et al.*, 1999; Steensberg *et al.*, 2002), enquanto na sepsis a primeira citocina a se elevar é o TNF- α , desencadeando o processo inflamatório. Outra evidência do efeito anti-inflamatório agudo do exercício foi mostrada por Starkie *et al.* (2003)

que infundiu a endotoxina *Escherichia coli* para induzir uma inflamação de baixo grau em sujeitos saudáveis. Após a infusão da endotoxina, o nível de TNF- α na condição de repouso aumentou duas a três vezes, enquanto na condição exercício físico (cicloergômetro a 75% do $\text{VO}_{2\text{pico}}$) a concentração do TNF- α foi reduzida.

Embora o aumento agudo da IL-6 seja considerado um efeito anti-inflamatório (Pedersen e Febbraio, 2008; 2012), muitas doenças crônicas, como diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares apresentam um aumento crônico de IL-6 (Biasucci *et al.*, 1996; Lindmark *et al.*, 2001). Dessa forma, há uma controvérsia entre os benefícios e malefícios da citocina IL-6. Ao que parece, um aumento agudo e transitório da IL-6 durante o exercício é um comportamento suficiente para aumentar a oxidação de gorduras e reduzir a resistência à insulina (Pedersen e Fischer, 2007), enquanto que um aumento permanente dessa citocina leva a efeitos contrários desses reportados, como a inibição da ação da insulina nos hepatócitos (Senn *et al.*, 2002). Dessa forma, o aumento agudo da IL-6 ocorre apenas logo após o exercício com retorno aos valores basais em, no máximo, duas a três horas de recuperação (Pedersen e Hoffman-Goetz, 2000). De maneira crônica, indivíduos fisicamente ativos apresentam menores concentrações de IL-6 quando comparados a sujeitos sedentários (Fischer, 2006). Portanto, o aumento transitório que ocorre na IL-6 com o exercício físico parece estar associado ao início de uma resposta anti-inflamatória, que pode ser observada pela redução dos valores basais dessa citocina após um período de treinamento.

Além do aumento da IL-6 durante o exercício agudo, Castellano *et al.* (2008) também mostraram uma redução de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com esclerose múltipla. Esses pacientes pedalarão por 30 minutos a 60% do $\text{VO}_{2\text{pico}}$, o que levou a uma redução significativa do TNF- α e do IFN- γ após duas e três horas do término do exercício. A IL-6 permaneceu elevada por duas horas após final da sessão aguda de exercício. Dessa forma, esses resultados apresentados sugerem que logo após um exercício aeróbico de intensidade

moderada, há um aumento transitório de citocinas anti-inflamatórias que são acompanhados por uma redução das citocinas pró-inflamatórias.

Apesar das evidências apresentadas acima mostrarem apenas o efeito anti-inflamatório agudo do exercício, os efeitos crônicos parecem resultar da somatória de estímulos produzidos em cada sessão individual de treino (Pedersen, 2013). Nesse sentido, uma redução temporária das concentrações de citocinas pró-inflamatórias no período de recuperação pós-exercício, levariam a uma redução dos níveis basais dessa citocina após um período contínuo de treinamento.

Embora o efeito agudo do exercício pareça resultar numa resposta anti-inflamatória, ainda há um número reduzido de evidências apresentadas na literatura mostrando o efeito anti-inflamatório de um programa de exercícios físicos (Ploeger *et al.*, 2009) (Tabela 3). Isso pode ser observado tanto nos estudos que avaliaram pacientes com doenças crônicas (diabetes tipo 2, doença arterial coronariana, doença arterial periférica), quanto com doenças autoimunes (esclerose múltipla).

Em doenças crônicas, como a insuficiência cardíaca, Adamopoulos *et al.* (2002) observaram uma redução nas concentrações basais de TNF- α , IL-6, sTNFR1 e sTNFR2 após 12 semanas de treinamento aeróbio realizado a 80% da FCmax. Por outro lado, (Niebauer, 2008) também realizaram treinamento aeróbio (70-80% FCmax), porém por oito semanas, e não observaram nenhuma alteração nas mesmas citocinas e receptores solúveis de TNF. Quando um treinamento combinado (força – 50% 1RM; e aeróbio – 90% de LAV) foi realizado com esses pacientes por 16 semanas, Conraads *et al.* (2002) observaram redução apenas no sTNFR1 e sTNFR2.

Ainda em doenças cardiovasculares, pacientes com doença arterial coronariana apresentaram redução nas citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IFN- γ) e proteína C-reativa, e aumento na IL-10, após 12 semanas de treinamento aeróbio (70-80% FCmax) (Goldhammer *et al.*, 2005). O mesmo aumento de IL-10 foi observado em pacientes que tiveram infarto agudo do

miocárdio e foram submetidos a oito semanas de treinamento aeróbio (65-75% FCmax) (Ribeiro *et al.*, 2012). Porém, esses mesmos pacientes não apresentaram redução na IL-6 e na proteína C-reativa. A IL-6 e a proteína C-reativa também não apresentaram alteração na concentração basal em pacientes com doença arterial periférica, após 24 semanas de treinamento aeróbio (caminhada intermitente na velocidade dos sintomas de claudicação) (Schlager *et al.*, 2012).

Pacientes com doença obstrutiva pulmonar crônica também não apresentaram redução na IL-6, TNF- α , sTNFR1 e sTNFR2 após oito semanas de treinamento aeróbio realizado a 90% da potência pico obtida no teste progressivo máximo em cicloergômetro (Rabinovich *et al.*, 2003). Por outro lado, foi observada uma redução nos níveis basais de TNF- α após 12 semanas de treinamento aeróbio, realizado por 12 semanas, em pacientes com câncer colorretal (Lee *et al.*, 2013). Embora o TNF- α tenha reduzido, a concentração basal de IL-6 permaneceu inalterada após o treinamento.

Em doenças autoimunes, como a esclerose múltipla, nenhum estudo mostrou a redução nas concentrações basais de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α , IFN- γ) após um período de treinamento aeróbio (Schulz *et al.*, 2004; Castellano *et al.*, 2008; Bansi *et al.*, 2013). Inicialmente, Schulz *et al.* (2004) realizaram oito semanas de treinamento a 75% da FCpico e não observaram alteração nas concentrações basais da IL-6 e do rIL-6R. Adicionalmente, Castellano *et al.* (2008) também realizaram oito semanas de treinamento aeróbio (60% VO₂pico) e, além de não observarem redução nos valores da IL-6, foi encontrado um aumento significativo nas concentrações basais do TNF- α e do IFN- γ . Quando dois tipos de treinamento aeróbio foram comparados (bicicleta vs. bicicleta aquática – 60% VO₂pico), ambos não apresentaram redução nas concentrações da IL-6 e TNF- α após três semanas do programa de exercícios (Bansi *et al.*, 2013).

Os resultados dos estudos apresentados acima mostram o possível papel anti-inflamatório de um programa de exercícios físicos em doenças crônicas. Embora alguns estudos tenham observado uma redução de 50% na média das concentrações basais das

citocinas, a grande variabilidade dessa medida dificulta a observação de uma redução significativa. Nesse sentido, talvez novas estratégias para avaliar a resposta inflamatória, como a produção de TNF após um estímulo por lipopolissacarídeo, possam auxiliar na observação dos possíveis efeitos anti-inflamatórios do exercício. Em sujeitos saudáveis, Sloan *et al.* (2007) mostraram que 12 semanas de treinamento aeróbio (55-60% FCmax) reduziam a produção de TNF para o mesmo estímulo de lipopolissacarídeo.

Tabela 3 - Artigos científicos que realizaram um programa de exercício físico em pacientes com doença crônica e avaliaram a resposta das citocinas e receptores solúveis de citocinas.

Autores	Treinamento físico	Citocinas	Basal vs. Final (Pacientes)	Basal vs. Final (Controle)
Doença crônica (n)				
Adamopoulos <i>et al.</i> (2002)	Bicicleta	TNF- α (pg/mL)	7,4 $\pm$ 3,9 vs. 4,6 $\pm$ 3,4*	3,6 $\pm$ 0,9 vs. 3,7 $\pm$ 1,3
- Insuficiência cardíaca crônica (n = 24)	60-80% FCmax	sTNFR1 (ng/mL)	3,5 $\pm$ 1,0 vs. 2,7 $\pm$ 1,0*	1,2 $\pm$ 0,4 vs. 1,2 $\pm$ 0,9
- Controle saudável (n = 20)	12 sem, 5x/sem, 30 min	sTNFR2 (ng/mL)	2,7 $\pm$ 1,0 vs. 2,3 $\pm$ 1,0*	1,6 $\pm$ 0,4 vs. 1,5 $\pm$ 0,4
		IL-6 (pg/mL)	8,1 $\pm$ 4,9 vs. 5,9 $\pm$ 3,9*	3,0 $\pm$ 0,9 vs. 2,9 $\pm$ 0,9
Conraads <i>et al.</i> (2002)	Combinado	IL-6 (pg/mL)	2,1 (0,0;16,7) vs. 1,3 (0,1;12,5)	NR
- Insuficiência cardíaca crônica (n = 23)	Força (50% 1RM)	TNF- α (pg/mL)	3,5 (1,3;7,2) vs. 3,3 (1,4;8,3)	
	Aeróbio (90% do LAV)	sTNFR1 (ng/mL)	1,2 (0,4;2,5) vs. 1,0 (0,4;1,8)*	
	16 sem, 3x/sem, ~50 min	sTNFR2 (pg/mL)	2,2 (1,0;4,1) vs. 1,9 (0,9;4,2)*	
Niebauer <i>et al.</i> (2008)	Bicicleta	TNF- α (pg/mL)	2,7 $\pm$ 1,5 vs. 2,5 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,4 vs. 1,6 $\pm$ 0,3
- Insuficiência cardíaca crônica (n = 18)	70-80% FCmax	sTNFR1 (pg/mL)	915 $\pm$ 397 vs. 900 $\pm$ 218	701 $\pm$ 111 vs. 750 $\pm$ 240
- Controle saudável (n = 9)	8 sem, $\geq$ 5x/sem, 20 min	sTNFR2 (pg/mL)	1573 $\pm$ 470 vs. 1620 $\pm$ 405	962 $\pm$ 292 vs. 1050 $\pm$ 225
		IL-6 (pg/mL)	31 $\pm$ 37 vs. 30 $\pm$ 19	23 $\pm$ 22 vs. 11 $\pm$ 16
Ribeiro <i>et al.</i> (2012)	Bicicleta e esteira	CRP (mg/L)	1,1 $\pm$ 1,7 vs. 1,3 $\pm$ 1,9	0,9 $\pm$ 1,2 vs. 0,9 $\pm$ 1,2
- Infarto agudo do miocárdio (n = 20)	65-75% FCmax	IL-6 (pg/mL)	3,1 $\pm$ 3,7 vs. 3,1 $\pm$ 2,9	3,9 $\pm$ 4,5 vs. 3,3 $\pm$ 1,9
- Controle (n = 18)	8 sem, 3x/sem, 35 min	IL-10 (pg/mL)	5,8 $\pm$ 5,5 vs. 7,0 $\pm$ 11,0*	7,3 $\pm$ 5,1 vs. 6,7 $\pm$ 5,4
Goldhammer <i>et al.</i> (2005)	Esteira, bicicleta, remo	IL-1 (pg/mL)	0,33 $\pm$ 0,23 vs. 0,51 $\pm$ 0,12*	NR
- Doença arterial coronariana (n = 28)	70-80% FCmax	IL-6 (pg/mL)	2,50 $\pm$ 1,50 vs. 1,44 $\pm$ 0,57*	
	12 sem, 3x/sem, 45 min	IL-10 (pg/mL)	1,61 $\pm$ 1,40 vs. 2,29 $\pm$ 2,01*	
		IFN- γ (pg/mL)	18,63 $\pm$ 3,31 vs. 16,77 $\pm$ 2,49*	

		CRP (mg/L)	7,5 ± 4,2 vs. 3,9 ± 3,5*	
Schlager <i>et al.</i> (2012)	Caminhada intermitente	IL-6 (pg/mL)	1,31 (0,42;2,91) vs. 1,06 (0,65;2,18)	1,20 (0,68;2,71) vs. 1,52 (0,65;2,47)
- Claudicação intermitente (n = 26)	velocidade de claudicação + repouso curto	CRP (mg/mL)	0,24 (0,09;0,64) vs. 0,22 (0,08;0,41)	0,18 (0,11;0,35) vs. 0,18 (0,09;0,32)
- Controle (n = 25)	24 sem, 2x/sem, 35-50 min			
Kadoglou <i>et al.</i> (2007)	Caminhada/corrida/bicicleta	CRP (mg/dL)	0,48 ± 0,16 vs. 0,29 ± 0,2*	NR
- Diabetes tipo 2 (n = 30)	50-75% VO ₂ pico	TNF-α (pg/mL)	ND	
- Controle (n = 30)	24 sem, 4x/sem, 30-45 min	IL-10 (pg/mL)	ND ↑*	
Dekker <i>et al.</i> (2007)	Bicicleta	IL-6 (pg/mL)	6,2 ± 4,2 vs. 3,0 ± 2,0*	2,8 ± 1,6 vs. 1,9 ± 1,1*
- Diabetes tipo 2 e obesidade (n = 8)	60% VO ₂ pico	CRP (mg/mL)	2,5 ± 1,7 vs. 2,8 ± 2,5	1,0 ± 0,8 vs. 1,5 ± 1,1
- Controle saudável (n = 7)	12 sem, 5x/sem, 60 min	PAI-1 (ng/mL)	79,5 ± 34,7 vs. 72,1 ± 43,0	50,8 ± 24,6 vs. 44,5 ± 18,0
Krause <i>et al.</i> (2014)	Caminhada não-supervisionada	TNF-α (pg/mL)	1,26 ± 0,20 vs. 1,36 ± 0,20	1,35 ± 0,40 vs. 1,13 ± 0,20
- Diabetes tipo 2 (n = 7)	LAV	IL-6 (pg/mL)	0,59 ± 0,30 vs. 0,55 ± 0,28	0,41 ± 0,20 vs. 0,44 ± 0,20
- Controle (n = 6)	16 sem, 3x/sem, 30 min			
Krause <i>et al.</i> (2014)	Caminhada não-supervisionada	TNF-α (pg/mL)	1,26 ± 0,20 vs. 1,27 ± 0,10	1,34 ± 0,40 vs. 1,37 ± 0,20
- Diabetes tipo 2 (n = 6)	Treino na faixa "Fat-max"	IL-6 (pg/mL)	0,59 ± 0,30 vs. 0,56 ± 0,20	0,41 ± 0,20 vs. 0,41 ± 0,20
- Controle (n = 6)	16 sem, 3x/sem, 30 min			
Rabinovich <i>et al.</i> (2003)	Bicicleta	TNF-α (pg/mL)	17,3 ± 9,3 vs. 16,1 ± 9,5	17,0 ± 14,8 vs. 16,8 ± 3,4
- Doença pulmonar obstrutiva crônica (n = 11)	2-5 min (90% Potpico):	sTNFR1	ND	ND
- Controle saudável (n = 6)	8 sem, 5x/sem, 30min	sTNFR2	ND	ND
		IL-6	ND	ND
Lee <i>et al.</i> (2013)	Exercício em casa (18-27 MET/hora/sem)	IL-6 (pg/mL)	ND	ND
- Câncer colorretal (n = 8)		TNF-α (pg/mL)	ND* (redução)	ND

- Controle (n = 9)	12 sem, 6x/sem, ~30-40 min			
Baslund <i>et al.</i> (1993)	Bicicleta	IL-6 (pg/mL)	190 ± 25 vs. 274 ± 84	138 ± 26 vs. 110 ± 21
- Artrite reumatóide (n = 9)	3x (5min ~85-95% FCmax: 5 min pausa ~55-70% FCmax)	IL-1α (pg/mL)	30 ± 13 vs. 23 ± 8	40 ± 15 vs. 24 ± 7
- Controle (n = 9)	8 sem, 4-5x/sem, 30 min	IL-1β (pg/mL)	685 ± 246 vs. 1051 ± 496	589 ± 275 vs. 761 ± 460
Schulz <i>et al.</i> (2004)	Bicicleta	IL-6 (pg/mL)	1,9 ± 2,1 vs. 1,6 ± 2,5	1,3 ± 0,7 vs. 1,9 ± 2,0
- Esclerose múltipla (n = 15)	75% Potpico	sIL6R (ng/mL)	32,9 ± 8,3 vs. 36,9 ± 10,7	36,7 ± 8,8 vs. 37,04 ± 12,1
- Controle (n = 13)	8 sem, 2x/sem, 30 min			
Castellano <i>et al.</i> (2008)	Bicicleta	TNF-α (pg/mL)	7,3 ± 3,8 vs. 9,6 ± 5,4*	5,0 ± 3,7 vs. 5,0 ± 3,8
- Esclerose múltipla (n = 11)	60% VO ₂ pico	IL-6 (pg/mL)	13,6 ± 15,9 vs. 10,5 ± 15,0	16,8 ± 17,3 vs. 14,5 ± 15,0
- Controle saudável (n = 11)	8 sem, 3x/sem, 30 min	IFN-γ (pg/mL)	24,8 ± 21,9 vs. 40,4 ± 21,0*	16,2 ± 17,1 vs. 14,3 ± 12,8
Bansi <i>et al.</i> (2012)	Bicicleta	TNF-α (pg/mL)	10,2 (5,4;14,9) vs. 10,1 (5,7;14,5)	NR
- Esclerose múltipla (n = 28)	60% VO ₂ pico	IL-6 (pg/mL)	4,8 (1,5;11,2) vs. 1,8 (0,6;2,9)	
	3 sem, 5x/sem, ~30 min			
Bansi <i>et al.</i> (2012)	Bicicleta aquática	TNF-α (pg/mL)	6,7 (3,4;10,0) vs. 7,9 (1,6;14,1)	NR
- Esclerose múltipla (n = 28)	60% VO ₂ pico	IL-6 (pg/mL)	10,2 (6,3;26,6) vs. 5,9 (3,0;14,8)	
	3 sem, 5x/sem, ~30 min			

FCmax (frequência cardíaca máxima); VO₂pico (pico de consumo de oxigênio); Potpico (Potência pico); MET (equivalente metabólico); sem (semana); TNF-α (fator de necrose tumoral alfa); sTNFR1 e 2 (receptor solúvel de TNF 1 e 2); IL-6 (interleucina-6); IFN-γ (interferon-gama); PAI-1 (Fator ativador de plasminogênio-1); IL-1β (interleucina-1 beta); IL-1α (interleucina-1 alfa); CRP (Proteína C-reativa); ND (não disponível); NR (não realizado); ↑ (aumento); * diferença significativa.

3.3.2 Efeito anti-inflamatório do exercício nas doenças reumáticas

Poucos estudos, até o presente momento, avaliaram o efeito do exercício físico na inflamação de pacientes com doenças reumáticas (Baslund *et al.*, 1993; Shehata *et al.*, 2006; Helmark *et al.*, 2010; Nader *et al.*, 2010; Perandini *et al.*, 2012). Desse pequeno número de evidências, três estudos (Shehata *et al.*, 2006; Helmark *et al.*, 2010; Nader *et al.*, 2010) apontam para uma ação anti-inflamatória do exercício tanto sistêmica, quanto no local específico da inflamação provocado pela doença, enquanto apenas um estudo (Baslund *et al.*, 1993) não apresenta redução da inflamação.

Helmark *et al.* (2010) utilizaram a técnica de microdiálise no meio intra-articular de pacientes com osteoartrite de joelho e verificaram aumento da citocina anti-inflamatória IL-10 no líquido sinovial coletado após a uma sessão de exercício de força realizada a 60% de 1RM. Em pacientes com doenças reumáticas autoimunes, Nader *et al.* (2010) mostraram em pacientes com dermatomiosite e polimiosite que o treinamento de força realizado numa intensidade de 10RM por sete semanas, inibia as vias de sinalização da inflamação (redução de PTGS1, aumento de FOXP3 e diminuição de SMAD7), além de reduzir a expressão dos genes relacionados a inflamação e aumentar a expressão dos genes relacionados a ação anti-inflamatória. Além disso, quando pacientes com espondilite anquilosante foram submetidos a quatro semanas de exercícios físicos somados a hipertermia, hidroterapia e massagem, houve um aumento do mediador anti-inflamatório TGF- β 1 (Shehata *et al.*, 2006). Por outro lado, Baslund *et al.* (1993) não encontraram alteração nas citocinas plasmáticas (IL-6 e IL-1 β) de pacientes com artrite reumatoide submetidos a treinamento aeróbico por oito semanas, 4 a 5 vezes por semana, numa FC que não fosse exaustiva.

Dessa forma, embora o número de evidências que mostre os benefícios do exercício físico na inflamação seja restrito, sua ação anti-inflamatória tanto sistêmica como no local acometido pela doença, apresenta uma resposta em potencial para auxiliar no tratamento de doenças reumáticas autoimunes que apresentem quadro crônico de processo inflamatório.

3.4. Efeito agudo do exercício na expressão gênica em leucócitos circulantes

Poucos estudos, até o presente momento, realizaram o efeito agudo de uma sessão de exercício na expressão gênica de leucócitos circulantes (Ullum *et al.*, 1994; Moldoveanu *et al.*, 2000; Connolly *et al.*, 2004; Büttner *et al.*, 2007; Radom-Aizik *et al.*, 2008). Os primeiros trabalhos (Ullum *et al.*, 1994; Moldoveanu *et al.*, 2000) buscaram entender se as alterações observadas nas citocinas em resposta a uma sessão de exercício agudo eram provenientes de mudanças decorrentes da expressão gênica nas células brancas do sangue (neutrófilos, células periféricas mononucleares), as quais são uma das maiores fontes desses mediadores inflamatórios. Entretanto, esses primeiros estudos mostraram que embora o exercício físico levasse a um aumento transitório de citocinas pró e anti-inflamatórias, não havia uma alteração na expressão gênica dessas citocinas nas células periféricas mononucleares de indivíduos saudáveis (Ullum *et al.*, 1994; Moldoveanu *et al.*, 2000).

A partir desses estudos iniciais, novas pesquisas utilizando métodos de varredura foram realizadas a fim de verificar se uma sessão aguda de exercício físico poderia modular a expressão gênica em células brancas do sangue (Connolly *et al.*, 2004; Büttner *et al.*, 2007; Radom-Aizik *et al.*, 2008; Neubauer *et al.*, 2013). Esses estudos mostraram que uma sessão de exercício é capaz de modular a expressão gênica em leucócitos circulantes e que essa modulação não ocorre a favor de uma via de sinalização, sendo tanto genes da resposta pró quanto anti-inflamatória ativados, assim como genes para o crescimento e morte celular. Dessa forma, parece sempre haver uma resposta contrarregulatória para uma determinada via de sinalização ativada.

Dentre esses estudos de varredura, Connolly *et al.* (2004) submeteram sujeitos saudáveis a uma sessão aguda de exercício físico por 30 minutos no cicloergômetro a 80% do $\text{VO}_{2\text{pico}}$ e coletaram sangue para a análise das células periféricas mononucleares no repouso, ao final do exercício e após uma hora de recuperação. Nas comparações entre repouso e final do exercício houve uma maior quantidade de genes com aumento na expressão gênica,

enquanto na comparação do repouso com a recuperação houve mais genes com redução da expressão gênica. A maior parte dos genes alterados eram fatores de crescimento celular. Um dos genes relacionados a fatores de crescimento que apresentam aumento foi o Fator de crescimento endotelial vascular (1,36 vezes), o qual é fundamental no processo de angiogênese. A sessão aguda de exercício físico também aumentou a expressão gênica da epiregulin, a qual é efetiva no reparo de cicatrização de feridas (*wound healing*).

Assim como em estudos anteriores, Connolly *et al.* (2004) confirmaram que não há um aumento na expressão gênica da *IL-6*, *IL-10* e *sTNFR* nas células periféricas mononucleares, enquanto há um aumento da expressão gênica da *IL1RA*, a qual tem um potencial em bloquear as respostas inflamatórias. Adicionalmente, os genes relacionados com as proteínas de choque térmico (*heat shock protein - HSP*) estavam aumentados em resposta ao exercício. Os níveis extracelulares de *HSP72* também aumentaram em resposta ao exercício, o que parece estar relacionado com a ativação da imunidade inata. Em síntese, Connolly *et al.* (2004) mostraram que há um efeito significativo de uma sessão aguda de exercício na expressão gênica em células periféricas mononucleares. Entretanto, o mecanismo anti-inflamatório não está claro, mas pode estar relacionado com o estímulo ao aumento da expressão gênica das *HSP* ou da *IL1RA*.

A partir da evidência que o exercício alterava a expressão gênica em células brancas, Büttner *et al.* (2007) avaliaram o efeito de diferentes intensidades de exercício na expressão gênica em indivíduos saudáveis. Os voluntários realizaram duas sessões agudas de exercício físico. A primeira foi numa intensidade alta e até a exaustão voluntária do indivíduo (~39 min, 80% do VO_2max). A segunda sessão teve a mesma duração da primeira, porém, foi realizada numa menor intensidade (60% do VO_2max). As amostras de sangue foram coletas em repouso, ao final do exercício e após uma hora de recuperação. A análise das vias de sinalização para os genes com aumento na expressão gênica confirmaram uma ativação da resposta inflamatória após o exercício que foi até a exaustão, em comparação ao exercício menos intenso. Entre os

genes com maiores alterações estavam as *HSPH1* e *HSPA1A*, as quais codificam para proteínas do estresse relacionadas a família da HSP70. Essas proteínas tem um papel importante prevenindo o processo irreversível de agregação de proteínas denaturadas induzidas por estresse. Essas proteínas também auxiliam no preparo (*folding*), montagem (*assembly*) e translocação (*translocation*) de proteínas celulares através das membranas. Alguns genes que foram encontrados com aumento na sua expressão fazem parte da via anti-inflamatória, como os receptores antagonistas de citocinas inflamatórias (*IL1RA*), os quais bloqueiam as ações deletérias desses mediadores inflamatórios.

Sabendo que o exercício altera o perfil de ativação dos leucócitos, principalmente, as células periféricas mononucleares, Radom-Aizik *et al.* (2008) avaliaram a expressão gênica em neutrófilos, já que as células periféricas mononucleares tendiam a reduzir após o exercício, enquanto, os neutrófilos permaneciam elevados ou aumentavam após o esforço. Nesse estudo, os voluntários realizaram uma sessão aguda de exercício no cicloergômetro por 30 minutos a 80% do $\text{VO}_{2\text{pico}}$, sendo as coletas de sangue para a avaliação da expressão gênica em neutrófilos realizadas em repouso, ao final do exercício e após três horas de recuperação. Como sabido, a ativação dos neutrófilos é geralmente acompanhada pela inibição da sua apoptose, prolongando a sua viabilidade. Dos genes relacionados a apoptose, o exercício alterou nove desses que estão associados a estimulação da apoptose dos neutrófilos, enquanto sete que inibiam a apoptose dos neutrófilos. Porém, quando foi realizado o enriquecimento funcional, foi mostrada uma ativação da via JAK/STAT por meio da alteração nos genes (*CCND2*, *IFNAR2*, *IL10RA*, *IL2RB*, *PIK3R1*, *STAT1*, *STAT4*, *SOCS1*, *SOCS2*). A via JAK/STAT está envolvida em diversas funções celulares como, por exemplo, o retardo no processo de apoptose em neutrófilos. Ainda por meio da análise de enriquecimento funcional, foram identificados 52 genes relacionados a resposta imune/inflamação. Em alguns casos, o efeito do exercício foi pró-inflamatório, com o aumento da expressão gênica da granzima A e perforina, as quais controlam a lise da membrana celular permitindo que neutrófilos invadam e matem as

células e organismos. Ao contrário, também foram encontrados genes da resposta anti-inflamatória com aumento na expressão gênica como, por exemplo, a anexina 1 que é conhecida por estar altamente expressa em neutrófilos e agir para inibir a liberação de espécies reativas de oxigênio e outros fatores potencialmente tóxicos.

Esses estudos realizados, até o presente momento, mostram que uma sessão de exercício físico é capaz de modular a expressão gênica em células brancas do sangue. Além disso, o aumento na expressão gênica ocorre sempre de forma que ocorra um equilíbrio na ativação das vias de sinalização (por exemplo: via inflamatória vs. anti-inflamatória). Por fim, embora haja um aumento nas concentrações séricas ou plasmáticas de citocinas pró e anti-inflamatórias, essas alterações não parecem ser totalmente provenientes das células brancas do sangue em sujeitos saudáveis.

4. Metodologia

Este estudo foi desenvolvido no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE) do Serviço de Reumatologia, no Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). O estudo obedeceu as normas éticas (ANEXO I), e todas as voluntárias assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pela CAPESQ do HCFMUSP (ANEXO II).

4.1. Casuística

O presente estudo foi composto por três grupos (figura 1): grupo LES em atividade da doença (LES_{ATIV}), grupo LES em remissão (LES_{REM}) e grupo controle saudável (GC). Ambos os grupos com LES foram selecionados do ambulatório de Reumatologia do HCFMUSP. O diagnóstico do LES foi feito com base nos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) (Hochberg, 1997). O GC foi selecionado para que fosse pareado por idade e índice de massa corporal (IMC) com os grupos LES_{ATIV} e LES_{REM} .

Figura 1 - Fluxograma dos pacientes e grupo controle do estudo.

Os pacientes do grupo LES_{REM} estavam há pelo menos seis meses sem fazer uso de glicocorticoides orais ou endovenosos (por exemplo: prednisona) e com SLEDAI menor que 4. Já os pacientes do grupo LES_{ATIV} estavam com o SLEDAI entre 3 e 8, e utilizando no máximo 20 mg de prednisona. Além desses critérios específicos para cada grupo de pacientes, ambos os grupos foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão listados abaixo.

Os critérios gerais de inclusão e exclusão para os dois grupos de LES foram:

Critérios de Inclusão:

- Idade entre os 20 e 40 anos;
- Pacientes que preencham os critérios para LES de acordo com o Colégio Americano de Reumatologia (Hochberg, 1997);
- Sexo feminino;
- Não praticar exercício físico regularmente ($\leq$ duas vezes por semana) pelo menos nos últimos seis meses antes do início do estudo;

Critérios de Exclusão:

- $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$;
- Insuficiência renal aguda;
- Pericardite, pleurite, serosite;
- Desnutrição grave com perda de mais de 35% do seu peso normal;
- Arritmias não-controladas, distúrbios de condução, alterações detectadas no traçado eletrocardiográfico durante o teste cardiopulmonar;
- Doença reumatológica associada;
- Alterações osteo-músculo-esqueléticas que impossibilitem a prática de exercícios aeróbios na esteira.

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

Critérios de Inclusão:

- Idade entre os 20 e 40 anos;
- Sexo feminino;

- Não praticar exercício físico regularmente pelo menos nos últimos seis meses antes do início do estudo;
- Não apresentarem nenhuma doença conhecida ou fazer uso de medicação anti-inflamatória;

Critérios de Exclusão:

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

4.2. Avaliações do estudo

Após a triagem, as voluntárias dos grupos LES_{ATIV} , LES_{REM} e GC foram submetidas a: avaliação clínica, da fadiga e qualidade de vida; teste de esforço máximo para determinar a capacidade cardiorrespiratória (teste ergoespiométrico); coleta de sangue para avaliação das citocinas e expressão gênica nos leucócitos. Para analisarmos o efeito agudo do exercício aeróbio, as voluntárias dos grupos LES_{ATIV} , LES_{REM} e GC realizaram duas sessões de exercício aeróbio (moderada e intensa), nas quais foram feitas coletas de sangue para a análise das citocinas e receptores solúveis de TNF. A partir da mesma coleta de sangue, porém apenas durante a sessão aguda intensa de exercício, foi feita a análise da expressão gênica em leucócitos nos três grupos do estudo. As intensidades do exercício aeróbio agudo (moderada e intensa) foram estabelecidas com base nas respostas ventilatórias obtidas no teste cardiopulmonar. Após as avaliações das sessões agudas de exercício aeróbio, as voluntárias do grupo LES_{REM} foram submetidas a 12 semanas de treinamento aeróbio para que o efeito crônico do exercício na resposta das citocinas às sessões agudas de exercício fossem reavaliadas (Figura 2).

Figura 2 - Desenho experimental.

4.2.1. Avaliação clínica

A avaliação clínica constou em avaliar a presença ou não de outras patologias, diagnosticar o LES e avaliar o nível de atividade da doença, por intermédio do protocolo SLEDAI (Liang *et al.*, 1989). Os resultados foram interpretados de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (Hochberg, 1997).

4.2.2. Avaliação cardiorrespiratória

Os testes foram realizados no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Durante os testes a temperatura foi mantida entre 20 e 22°C, e a umidade relativa percentual do ar e a pressão barométrica foram monitorados continuamente durante a realização das avaliações. Todas as participantes foram avaliadas pelo menos duas horas após a refeição e foram orientadas a não ingerir bebidas cafeinadas e não fazer atividade física nas 24 horas antecedentes ao exame.

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

Durante o teste de esforço, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado por meio de eletrocardiógrafo, com as doze derivações simultâneas (D1, D2, D3, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6). A FC foi registrada em repouso com as pacientes posicionadas na esteira rolante, ao final de cada minuto do teste de esforço e no 1º, 2º e 4º minuto de recuperação. A pressão arterial foi medida sempre pelo mesmo avaliador, em repouso, a cada dois estágios de exercício e no 1º, 2º e 4º minuto do período de recuperação.

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

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

O VO_{2pico} foi considerado como a média dos valores nos últimos 30 s de esforço. O término do esforço ocorreu quando o indivíduo não conseguiu mais manter a velocidade imposta pelo ergômetro. Para confirmar a ocorrência do VO_{2pico} , pelo menos dois dos três critérios a seguir deveriam ser atingidos: (1) incidência de um platô no VO_2 (aumento menor do que 150 mL/min); (2) razão de trocas respiratórias acima de 1,10; e/ou (3) atingir uma FC de pelo menos 10 bpm abaixo da FC máxima predita pela idade (Poole *et al.*, 2008).

O limiar anaeróbio ventilatório (LAV) e o ponto de compensação respiratória (PCR) foram determinados sempre por dois avaliadores independentes e quando não houve um consenso na determinação dos limiares, um terceiro avaliador experiente foi selecionado. Os seguintes critérios foram utilizados para a estimativa do LAV (Wasserman *et al.*, 1973):

- 1) Valores de equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) e pressão parcial de oxigênio ao final da expiração (PET_{O_2}) mais baixos, isto é, antes de iniciarem um aumento progressivo, sem elevação concomitante do equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2);
- 2) Perda de linearidade da relação entre consumo de oxigênio (VO_2) e a produção de dióxido de carbono (VCO_2);

Para a determinação do PCR foram utilizados os seguintes critérios (Wasserman *et al.*, 1973):

- 1) Valores de equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2) mais baixos antes de iniciarem um aumento progressivo;
- 2) Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (PET_{CO_2}) mais alto antes de começar a diminuir.

4.2.3. Avaliação da fadiga e da qualidade de vida

A avaliação da fadiga foi feita pela escala de severidade da fadiga (Krupp *et al.*, 1989), a qual possui um escore mínimo de 9 e máximo de 81 pontos. Os menores escores estão associados a uma baixa sensação de fadiga, enquanto os maiores com uma maior sensação desse sintoma.

A avaliação da qualidade de vida foi feita pela aplicação do questionário SF-36 (Cantarelli *et al.*, 1999). As voluntárias foram adequadamente informadas sobre o objetivo do instrumento, o modo de aplicação e o destino dos dados obtidos. Todas as questões do questionário SF-36 foram lidas pelo entrevistador pausadamente. Os escores obtidos pelo SF-

36 vão de 0 a 100, sendo os maiores valores considerados como uma melhor qualidade de vida.

4.2.4. Resposta das citocinas e receptores solúveis de TNF ao exercício aeróbio agudo moderado e intenso

A fim de avaliar o efeito agudo do exercício aeróbio na produção de citocinas pró e anti-inflamatórias, foram realizadas duas sessões de exercício aeróbio com duração de 30 minutos. Antes de iniciar cada sessão, também foi realizado um aquecimento durante cinco minutos na esteira. As sessões foram realizadas no domínio moderado e intenso (Gaesser e Poole, 1996). A sessão no domínio moderado foi realizada numa intensidade 10% abaixo do LAV (LES_{ATIV} : $51,5 \pm 2,5\%$ do VO_{2pico} ; LES_{REM} : $50,2 \pm 2,0\%$ do VO_{2pico} ; GC: $47,1 \pm 2,7\%$ do VO_{2pico}), enquanto a no domínio intenso numa intensidade correspondente a 50% do intervalo entre o LAV e o PCR (LES_{ATIV} : $68,7 \pm 1,9\%$ do VO_{2pico} ; LES_{REM} : $67,5 \pm 1,9\%$ do VO_{2pico} ; GC: $66,2 \pm 2,1\%$ do VO_{2pico}) (adaptado de Giraldo *et al.* (2009)). A ordem com que as sessões de exercício físico foram realizadas foi randomizada, sendo ambas iniciadas no mesmo horário do dia (sete horas da manhã). A primeira sessão foi realizada 72 horas após a realização do teste cardiopulmonar. A segunda ocorreu com intervalo mínimo de 72 horas após o término da primeira. As coletas sanguíneas foram realizadas pré-exercício (Basal), imediatamente após o esforço (Final), a cada 30 minutos durante um período de 3 horas de recuperação (Rec30, Rec60, Rec90, Rec120, Rec150, Rec180, respectivamente) e 24 horas após o término do esforço (Rec24h).

4.2.5. Efeito agudo do exercício aeróbio intenso na expressão gênica em leucócitos circulantes

Durante a mesma sessão aguda intensa de exercício aeróbio em que foram avaliadas as respostas das citocinas e dos sTNFRs, houve a coleta de sangue para a análise da expressão gênica em leucócitos. Essa análise foi realizada nos mesmos três grupos (LES_{REM}, LES_{ATIV} e GC), porém, apenas no basal, ao final do exercício e após três horas de recuperação.

4.2.6. Avaliações Sanguíneas

Foram coletados 20 mL de sangue para a realização dos exames referentes as avaliações do quadro clínico da doença. Para a análise do efeito agudo do exercício aeróbio nas citocinas e receptores solúveis de TNF foram coletados 10 mL de amostra de sangue venoso (punção venosa da veia braquial) dentro de tubos contendo gel ativador de coágulo (Tubo Vacutainer® SST, Becton Dickinson, Plymouth, UK). Após a formação do coágulo, os tubos foram centrifugados a 4°C por 10 minutos a 10.000 g até uma hora após a coleta. O soro foi aliquoteado em tubos de eppendorf e mantidos a -80° C no LIM 17 da Reumatologia na Faculdade de Medicina da USP.

Para a análise da expressão gênica em leucócitos circulantes, foram coletados 10 mL de sangue em tubos contendo EDTA. Após a homogenização por inversão, os 10 mL de sangue foram pipetados num tubo tipo falcon de 50 mL. Foram adicionados 40 mL de tampão de lise de hemáceas e essa solução foi mantida por 30 minutos no gelo, sendo realizadas inversões no tubo a cada 10 minutos. Ao final dos 30 minutos, os tubos foram centrifugados por 10 minutos a 2000 g e a 4°C. O sobrenadante foi removido por inversão e o *pellet* de células brancas foi transferido para um tubo eppendorf de 1,5 mL. Após a transferência, foi pipetado 0,9 mL de Qiazol e com o auxílio da pipeta foi realizada a homogenização até que o *pellet* fosse totalmente dissolvido no Qiazol. Imediatamente após esses procedimentos, os tubos de

ependorff foram armazenados a -80°C no LIM 17 da Reumatologia na Faculdade de Medicina da USP.

As coletas sucessivas de sangue foram obtidas por meio do preparado um gelco (nº 23) no início das coletas.

4.2.7. Quantificação das citocinas e receptores solúveis de TNF

Os níveis séricos das citocinas foram determinados utilizando-se um imunoensaio com microesferas magnéticas do tipo multiplex. Vinte e cinco microlitros das amostras de soro foram analisadas para verificar os níveis de TNF- α , sTNFR1, sTNFR2, IL-6, IFN- γ , IL-10 usando um kit disponível comercialmente (Lincoplex, Millipore, Missouri, EUA) em um analisador Luminex (Luminex®, MiraiBio, Alameda, CA) de acordo com as instruções do fabricante.

Para as análises, 96-poços foram pré-umedecidos com tampão de lavagem e a solução removida por inversão usando uma base de imã para manter as beads nos seus respectivos poços (Millipore Corporation, Billerica, MA). Microesferas revestidas com anticorpos monoclonais contra os seis alvos diferentes analisados foram adicionadas aos poços. Amostras e padrões foram pipetados nos poços e incubados por 18 h durante a noite a 4° C. Os poços foram lavados e uma mistura de anticorpos biotinilados secundários foi adicionada. Após a incubação por 1 hora, estreptavidina conjugada com a proteína fluorescente, R-ficoeritrina (estreptavidina-RPE) foi adicionada às microesferas e incubadas por mais 30 minutos. Após a lavagem para remoção dos reagentes não aderidos, foi adicionada aos poços com as microesferas uma solução tampão *sheath fluid* (Luminex®, MiraiBio, Alameda, CA). Com esse tampão, a placa ficou por cinco minutos no agitador antes de ser levada para a leitura (Luminex 200™, Luminex®, MiraiBio, Alameda, CA). As concentrações das amostras desconhecidas foram estimadas a partir da curva padrão, utilizando o software *MILLIPLEX Analyst*. Os níveis das citocinas foram expressos como quantidade total por sítio (pg/mL).

A tabela 4 apresenta os valores do coeficiente de correlação intraclasse para cada citocina e receptor solúvel de TNF avaliados no presente estudo. Os resultados encontrados apontam para uma boa reprodutibilidade entre as medidas basais das citocinas e receptores solúveis de TNF avaliados com intervalo mínimo de 72 horas.

Tabela 4 - Dados do coeficiente de correlação intraclasse (CCI) e 95% de intervalo de confiança (95%IC) para as citocinas IFN- γ , IL-10, IL-6, TNF- α , sTNFR1 e sTNFR2.

	IFN- γ	IL-10	IL-6	TNF- α	sTNFR1	sTNFR2
CCI	0,93	0,97	0,98	0,84	0,89	0,93
95%IC	0,86-0,97	0,95-0,98	0,98-0,99	0,70-0,92	0,78-0,94	0,85-0,96

Dados expressos em coeficiente de correlação intraclasse (CCI) e 95% de intervalo de confiança (95%IC).

4.2.8. Extração e purificação do RNA

Para todas as amostras foi realizada a extração do RNA total utilizando o reagente Qiazol (Qiagen, Coreia do Sul), seguindo especificamente as instruções do manual do fabricante. O método utiliza solução monofásica de fenol e guanidina isotiocianato que lisa e dissolve componentes celulares mantendo a integridade do RNA. Após essa etapa, foi adicionado clorofórmio (Merck, Alemanha) (0,2 mL de clorofórmio/1 mL de Qiazol) nas amostras de leucócitos em Qiazol. Logo em seguida, as amostras foram centrifugadas a 12000 rpm a 4°C para a obtenção de duas fases: uma rosa e outra incolor, onde se concentra o RNA total. O RNA foi reconstituído através da adição de isopropanol (Merck, Alemanha) (0,5 mL de isopropanol/1mL de Qiazol) seguida de centrifugação a 12000 rpm. Ao final desta etapa o RNA foi obtido por precipitação. Após o isolamento, o RNA foi lavado com etanol 75% (Merck, Alemanha) (1 mL de etanol/1mL de Qiazol) e novamente centrifugado a 12.000 rpm. O *pellet* final de RNA foi eluído em água livre de RNase e DNase (20-50 μ L) (Gibco Life Technologies, EUA).

4.2.9. Análise do perfil global de expressão de RNAs

Para todas as amostras foi realizada a extração do RNA total seguindo especificamente as instruções do manual do fabricante. Após a extração do RNA total, foi verificada a qualidade do RNA por meio do método de eletroforese em capilar para identificação de RNAs com o kit Agilent nano RNA, conforme as recomendações do fabricante (Agilent Technologies, EUA). Todas as amostras foram lidas no aparelho 2100 Bioanalyzer Agilent (Agilent Technologies, EUA). Após a constatação da qualidade e integridade dos RNAs, o próximo passo consistiu na verificação da quantidade de RNA nas amostras, utilizando um espectrofotômetro Nanodrop. Todas as amostras apresentaram um perfil aceitável de pureza com razões (260/230 e 260/280) de absorbâncias entre: 1,8 e 2,0. Posteriormente, foi realizada a transcrição reversa das moléculas de RNAs utilizando o kit RT2 RNA First Strand Kit (Qiagen, Coreia do Sul), seguindo as instruções do catálogo do produto. Subsequentemente a transcrição reversa, foi realizado o processo de PCRarray utilizando uma placa contendo 96 poços, a qual abrange um conteúdo de 84 RNAs diferentes por ensaio. Para tanto foi utilizado os kits RT2 SYBR Green ROX qPCR Master Mix e Human Innate & Adaptive Immune Responses PCR Array, seguindo fielmente as recomendações especificadas no catálogo do produto. A análise e validação dos dados obtidos foram realizadas utilizando um software online desenvolvido pela própria empresa que fornece a plataforma (<http://www.sabiosciences.com/dataanalysis.php>) (Qiagen, Coréia do Sul).

4.2.10 Análise bionformática

A ferramenta Enrichr de bioinformática (Chen *et al.*, 2013) foi utilizada para identificar as principais categorias das funções biológicas superexpressas entre os genes diferencialmente expressos (DE). A análise de redes também foi realizada para representar as ligações entre genes DE que apresentassem interação física ou de via de sinalização. Foi utilizado o software GeneMANIA (Montejo *et al.*, 2010) e o *plugin* Cytoscape (Killcoyne *et al.*, 2009) para predizer as interações entre o conjunto de genes alterados. As redes foram geradas usando apenas as

informações derivadas das interações físicas e de via de sinalização. Após essas análises, os resultados foram compilados a partir de estudos prévios que avaliaram as alterações na expressão gênica entre pacientes com LES_{REM} e LES_{ATIV} com o GC (Crow e Wohlgemuth, 2003; Han *et al.*, 2003; Ishii *et al.*, 2005; Arasappan *et al.*, 2011). Esses estudos prévios foram empregados como um panorama para priorizar os principais genes DE em termos de grau de interação usando a ferramenta de bioinformática ENDEAVOUR (Tranchevent *et al.*, 2008), a qual identifica os genes DE mais próximos e conectados com os genes relacionados com o LES. As bases de dados utilizadas para essa análise de ENDEAVOUR foram: Bind, Hprd, Intact e Mint.

4.3 Treinamento aeróbio

Oito pacientes do grupo LES_{REM} participaram do programa de treinamento aeróbio por 12 semanas. O treinamento foi realizado duas vezes por semana, numa intensidade correspondente ao intervalo entre o LAV e 10% abaixo do PCR. O controle da intensidade do treinamento foi realizado pela resposta da FC. A duração das sessões de treinamento foi de 30 a 50 minutos, com o aumento de 10 minutos a cada 4 semanas. Antes de iniciar o treinamento, foi realizado um aquecimento por 5 minutos de caminhada na esteira, sendo o mesmo procedimento realizado ao final do treinamento para o desaquecimento.

Ao final das 12 semanas de treinamento aeróbio, as pacientes do grupo LES_{REM} realizaram, novamente, todas as avaliações do estudo. A intensidade das sessões agudas de exercício aeróbio foi reajustada de acordo com o teste cardiopulmonar realizado após o programa de treinamento físico (LES_{REM} antes do treinamento aeróbio: $47,4 \pm 6,4\%$ do VO_{2pico} ; LES_{REM} após o treinamento aeróbio: $50,8 \pm 12,6\%$ do VO_{2pico} ; GC: $47,5 \pm 8,6\%$ do VO_{2pico}).

4.4. Análise estatística

Os dados foram apresentados em média $\pm$ desvio padrão, com exceção para os dados das citocinas e sTNFRs que foram apresentados em média $\pm$ erro padrão médio. A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors. A comparação entre as características descritivas e os dados cardiopulmonares das voluntárias dos três grupos foi realizada pelo teste de ANOVA *one-way* com *post hoc* de Bonferroni.

As comparações independentes para a análise da cinética das citocinas e dos sTNFRs foram realizadas pelo teste de Kruskal-Wallis e quando foram identificadas diferenças, foi aplicado o teste de Mann–Whitney U. Ainda nas análises da cinética de citocinas e dos sTNFRs, as comparações dependentes foram realizadas pela ANOVA de Friedman (medidas repetidas) e quando foram identificadas diferenças, foi aplicado o teste de Wilcoxon signed-rank test. O SLEDAI e o tempo de doença foram comparados pelo teste t independente quando os dados foram paramétricos e pelo teste de Mann–Whitney U quando os dados foram não-paramétricos.

Para avaliar o efeito do treinamento aeróbio no grupo LES_{REM}, as comparações dependentes foram feitas pelo teste t de Student quando os dados foram paramétricos e pelo teste de Wilcoxon signed-rank quando os dados foram não-paramétricos. As comparações entre os dados do grupo LES_{REM} obtidos pré e pós-treinamento aeróbio com o GC foram feitas pelo teste t independente quando os dados foram paramétricos e pelo teste de Mann–Whitney U quando os dados foram não-paramétricos.

A comparação entre as proporções dos medicamentos utilizados entre os dois grupos de LES foi realizada por meio do teste de Qui-quadrado (exato de Fischer).

A reprodutibilidade das concentrações basais das citocinas avaliadas (IFN- γ , IL-10, IL-6, TNF- α , sTNFR1 e sTNFR2) foi verificada por meio do coeficiente de correlação intraclasse.

As análises foram feitas no software SPSS 17.0 e a significância foi aceita quando $P \leq 0,05$.

5. Resultados

5.1. Efeito do exercício físico agudo moderado e intenso na cinética de citocinas e receptores solúveis em pacientes com LES_{REM} e LES_{ATIV}

Foram selecionados do ambulatório de Reumatologia do HC-FMUSP, de acordo com os critérios do ACR, doze pacientes com LES_{REM} e onze pacientes com LES_{ATIV}. Para o GC, foram selecionadas dez mulheres de maneira que a idade e o IMC fossem equiparadas com os valores das pacientes com LES.

Os dados referentes aos participantes dos três grupos estão apresentados na tabela 5. Não houve diferença estatisticamente significativa para os dados referentes a idade, peso, estatura e IMC ($P > 0,05$). O tempo de doença foi maior para os pacientes do grupo LES_{REM} quando comparados aos pacientes do grupo LES_{ATIV} ($P = 0,037$), enquanto o contrário foi encontrado para os valores de SLEDAI ($P = 0,037$). A proporção de pacientes em uso de prednisona e azatioprina foi maior no grupo LES_{ATIV} em comparação com o LES_{REM} ($P = 0,001$ e $P = 0,048$, respectivamente). Os demais medicamentos não apresentaram diferença significativa ($P > 0,05$).

Tabela 5 - Características dos grupos.

	LES_{ATIV} (n = 11)	LES_{REM} (n = 12)	GC (n = 10)	P (LES_{ATIV} vs GC)	P (LES_{REM} vs GC)	P (LES_{ATIV} vs LES_{REM})
Idade (anos)	30,4 ± 4,5	35,3 ± 5,7	30,6 ± 5,2	1,000	0,117	0,080
Peso (kg)	66,8 ± 10,2	65,9 ± 8,8	63,9 ± 8,9	1,000	1,000	1,000
Estatura (cm)	160,4 ± 7,2	160,7 ± 5,2	162,6 ± 5,7	1,000	1,000	1,000
IMC (kg/m²)	26,1 ± 4,8	25,6 ± 3,4	24,1 ± 2,3	0,66	1,000	1,000
SLEDAI (pontos)	5,8 ± 2,0	1,4 ± 1,0	-	-	-	0,037
Tempo de doença (anos)	6,1 ± 3,5	11,1 ± 6,0	-	-	-	0,037
Medicamentos [n^o(%)]						
Prednisona	11 (100%)	0 (0%)	-	-	-	0,001
Prednisona (mg)	16,1 ± 7,3	-	-	-	-	
Prednisona (mg/kg)	0,24 ± 0,10	-	-	-	-	
Antimaláricos*	10 (91%)	10 (83%)	-	-	-	0,596
Azatioprina	5 (45%)	1 (8%)	-	-	-	0,048
Metotrexato	2 (18%)	2 (16%)	-	-	-	1,000
Micofenolato de mofetila	4 (36%)	2 (16%)	-	-	-	0,357

* Cloroquina/Hidroxicloroquina

Dados apresentados em média ± desvio padrão, ou n^o de ocorrência (% do total) e nível de significância para as comparações entre os três grupos do estudo.

Os resultados do teste cardiopulmonar mostraram que os pacientes com LES, independente de estar em remissão ou em atividade de doença, estavam com o condicionamento físico reduzido quando comparados ao GC (Tabela 6). Isso pode ser observado pelos menores valores do $\text{VO}_{2\text{pico}}$ e dos tempos referentes ao LAV, PCR e exaustão. Entre os grupos de LES não houve diferença significativa para os dados referentes a capacidade aeróbia ($P > 0,05$).

Tabela 6 - Dados cardiopulmonares referentes aos três grupos do estudo.

	LES_{ATIV} (n = 11)	LES_{REM} (n = 12)	GC (n = 10)	P (LES_{ATIV} vs GC)	P (LES_{REM} vs GC)	P (LES_{ATIV} vs LES_{REM})
VO₂pico (L/min)	1,70 ± 0,27	1,56 ± 0,16	1,95 ± 0,22	0,049	0,001	0,355
VO₂pico (mL/kg/min)	25,7 ± 3,7	23,9 ± 3,6	31,0 ± 5,1	0,021	0,001	0,874
FC Pico (bpm)	173 ± 23	178 ± 8	191 ± 9	0,024	0,131	1,000
RER Pico	1,08 ± 0,07	1,07 ± 0,07	1,10 ± 0,09	1,000	0,800	1,000
Tempo LAV (min)	5,8 ± 0,9	4,8 ± 1,3	7,1 ± 1,1	0,043	0,001	0,111
Tempo PCR (min)	9,5 ± 1,5	9,2 ± 1,8	11,3 ± 1,5	0,010	0,036	1,000
Tempo até a exaustão (min)	11,8 ± 1,4	11,5 ± 1,5	13,8 ± 1,6	0,013	0,003	1,000

Dados apresentados em média ± desvio padrão e nível de significância para as comparações entre os três grupos do estudo. RER: razão de trocas respiratórias.

5.1.1. Comparações das respostas das citocinas e receptores solúveis de TNF entre as sessões moderada e intensa de exercício nos grupos LES_{ATIV} e LES_{REM}

Os dados das figuras 3 e 4 apresentam as comparações das respostas das citocinas e dos sTNFRs entre as sessões aguda moderada e intensa de exercício nos dois grupos de LES. Não houve diferença significativa para nenhuma das citocinas e dos sTNFRs avaliados entre ambas as sessões nos dois grupos de pacientes com LES.

LES_{REM} - Moderada vs. Intensa

—•— LES_{REM} Moderado -•- LES_{REM} Intenso

Figura 3 - Respostas das citocinas IFN- γ , IL-10, IL-6, TNF α , sTNFR1 e sTNFR2 entre as sessões moderada e intensa de exercício para o grupo LES_{REM}.

LES_{ATIV} - Moderada vs. Intensa

—●— LES_{ATIV} Moderado

---●--- LES_{ATIV} Intenso

Figura 4 - Respostas das citocinas IFN- γ , IL-10, IL-6, TNF α , sTNFR1 e sTNFR2 entre as sessões moderada e intensa de exercício para o grupo LES_{ATIV}.

5.1.2. Efeito de tempo e interação da resposta das citocinas e receptores solúveis de TNF nos grupos LES_{REM}, LES_{ATIV} e GC

Os valores obtidos de IFN- γ para os dois grupos de LES, nas duas intensidades em todos os momentos do exercício e durante a recuperação não apresentaram nenhuma alteração significativa (Figura 5). O GC apresentou redução significativa das concentrações séricas de IFN- γ apenas ao final do exercício intenso em comparação com os valores basais (Basal vs Final: $6,79 \pm 1,05$ vs. $5,79 \pm 1,01$ pg/mL; $P = 0,050$).

Figura 5 - Efeito de tempo e interação para a resposta da citocina IFN- γ para os grupos LES_{REM}, LES_{ATIV} e GC. # diferença significativa com a concentração basal no GC.

A figura 6 apresenta as comparações entre os momentos e os grupos para a IL-10 nas sessões moderada e intensa de exercício. A IL-10 não foi diferente ao longo do tempo e na comparação entre os grupos na sessão aguda moderada, exceto pelos maiores valores no grupo LES_{REM} comparado ao GC no basal ($P = 0,021$). Para a sessão intensa, foi encontrado um efeito de tempo com aumento da IL-10 ao final do exercício e na Rec30 em relação aos valores basais dessa citocina para o grupo LES_{ATIV} (Basal vs. Final: $3,56 \pm 1,86$ vs. $4,32 \pm 1,96$ pg/mL - $P = 0,034$; Basal vs. Rec30: $3,56 \pm 1,86$ vs. $5,22 \pm 2,60$ pg/mL - $P = 0,039$). Apesar da elevação dos níveis séricos de IL-10 após o exercício no grupo LES_{ATIV}, essas concentrações não foram maiores do que as do GC. O grupo LES_{REM} também não apresentou nenhuma diferença significativa com o GC.

IL-10

Figura 6 - Efeito de tempo e interação para a resposta da citocina IL-10 para os grupos LES_{REM}, LES_{ATIV} e GC. * diferença significativa com a concentração basal no grupo LES_{ATIV}. a – diferença significativa com o GC.

As alterações encontradas nas concentrações da IL-6 estão apresentadas na figura 7. O GC e o LES_{REM} não apresentaram alterações nas concentrações séricas de IL-6 ao final e na recuperação do exercício agudo moderado. Já as concentrações séricas de IL-6 reduziram significativamente quando comparadas ao basal na Rec60 e Rec180 para o grupo LES_{ATIV} (Basal vs. Rec60: $7,59 \pm 5,84$ vs. $6,01 \pm 4,50$ pg/mL – $P = 0,035$; Basal vs. Rec180: $7,59 \pm 5,84$ vs. $5,21 \pm 3,95$ pg/mL – $P = 0,022$). A concentração basal de IL-6 do grupo LES_{ATIV} também foi significativamente maior em relação ao GC (GC vs. LES_{ATIV}: $0,57 \pm 0,29$ vs. $7,59 \pm 5,84$ pg/mL –

$P = 0,024$), a qual passou a não ter diferença significativa com o GC após o exercício moderado, com exceção da Rec60 (GC vs. LES_{ATIV}: $0,40 \pm 0,19$ vs. $6,01 \pm 4,50$ pg/mL – $P = 0,036$). Na sessão intensa, as concentrações séricas de IL-6 aumentaram significativamente para o GC ao final do exercício (Basal vs. Final: $0,42 \pm 0,20$ vs. $1,02 \pm 0,47$ pg/mL – $P = 0,008$) e na Rec30 (Basal vs. Rec30: $0,42 \pm 0,20$ vs. $2,22 \pm 0,88$ pg/mL – $P = 0,005$) quando comparadas ao basal. O grupo LES_{ATIV} também apresentou aumento ao final do exercício em relação aos valores iniciais (Basal vs. Final: $7,23 \pm 5,22$ vs. $8,08 \pm 5,68$ pg/mL – $P = 0,028$). No GC, os valores de IL-6 retornaram aos valores basais a partir da Rec60, enquanto que no grupo LES_{ATIV} houve redução significativa da IL-6 em relação às concentrações basais nos tempos Rec60, Rec120 e Rec180 (Basal vs. Rec60: $7,23 \pm 5,22$ vs. $3,95 \pm 2,43$ pg/mL – $P = 0,047$; Basal vs. Rec120: $7,23 \pm 5,22$ vs. $6,38 \pm 4,80$ pg/mL – $P = 0,022$; Basal vs. Rec180: $7,23 \pm 5,22$ vs. $6,34 \pm 4,69$ pg/mL – $P = 0,028$). O valor basal de IL-6 no LES_{ATIV} estava significativamente maior do que o GC (GC vs. LES_{ATIV}: $0,42 \pm 0,20$ vs. $7,23 \pm 5,22$ pg/mL; $P = 0,016$), e deixou de apresentar diferença após o término do exercício, com exceção da Rec90 (GC vs. LES_{ATIV}: $0,42 \pm 0,20$ vs. $6,14 \pm 4,48$ pg/mL; $P = 0,024$). O grupo LES_{REM} não apresentou nenhuma diferença com o GC e ao longo das duas sessões de exercício físico.

IL-6

Figura 7 - Efeito de tempo e interação para a resposta da citocina IL-6 para os grupos LES_{REM}, LES_{ATIV} e GC. * diferença significativa com a concentração basal nos grupos LES_{REM} e LES_{ATIV}; # diferença significativa com a concentração basal no GC; a – diferença significativa com o GC.

As concentrações séricas de TNF- α não apresentaram alterações significativas ao final da sessão moderada de exercício e recuperação nos três grupos avaliados (Figura 8). Em relação ao GC, os pacientes do grupo LES_{REM} tinham um valor basal significativamente maior ($P < 0,002$), o que foi mantido ao final do exercício e durante toda a recuperação, enquanto o grupo LES_{ATIV} que também apresentou valores basais significativamente maiores ($P = 0,043$), não apresentou diferença do final do exercício até a Rec24h. Na sessão intensa, apenas o grupo LES_{ATIV} apresentou alterações nas concentrações séricas de TNF- α em relação basal,

com um aumento na Rec30 (Basal vs. Rec30: $13,6 \pm 2,2$ vs. $16,1 \pm 2,5$ pg/mL; $P = 0,038$) e redução na Rec120 (Basal vs. Rec120: $13,6 \pm 2,2$ vs. $10,6 \pm 2,5$ pg/mL; $P = 0,037$). Em comparação ao GC, os valores de TNF- α do grupo LES_{REM} foram significativamente maiores em todos os momentos das análises ($P < 0,05$), enquanto o grupo LES_{ATIV} também apresentou valores de TNF- α mais elevados em relação ao GC, com exceção dos tempos Rec90, Rec120 e Rec24h (Rec90: $7,3 \pm 1,3$ vs. $12,1 \pm 2,1$ pg/mL – $P = 0,099$; Rec120: $7,6 \pm 1,1$ vs. $10,6 \pm 2,5$ pg/mL – $P = 0,426$; Rec24h: $9,8 \pm 1,5$ vs. $15,8$ vs $3,1$ pg/mL – $P = 0,173$), os quais estavam iguais ao GC.

Figura 8 - Efeito de tempo e interação para a resposta da citocina TNF- α nos grupos LES_{REM}, LES_{ATIV} e GC. * diferença significativa com a concentração basal no grupo LES_{ATIV}. a – diferença significativa com o GC.

O sTNFR1 apresentou redução significativa em relação aos valores basais após o exercício moderado apenas para o GC nos tempos Rec90, Rec120 e Rec180 (Basal vs. Rec90: 738 ± 96 vs. 675 ± 90 pg/mL – $P = 0,038$; Basal vs. Rec120: 738 ± 96 vs. 635 ± 73 pg/mL – $P = 0,028$; Basal vs. Rec180: 738 ± 96 vs. 623 ± 70 pg/mL – $P = 0,005$) (Figura 9). O grupo LES_{ATIV} não apresentou nenhuma alteração significativa ao longo do tempo em resposta a sessão moderada de exercício. Quando comparados ao GC, os pacientes do grupo LES_{REM} partiram de

valores iguais de sTNFR1, os quais se elevaram significativamente, com exceção dos momentos Final, Rec60 e Rec150. O grupo LES_{ATIV} não apresentou nenhuma diferença com o GC para a sessão moderada de exercício. Na sessão intensa, tanto o grupo LES_{REM} quanto o LES_{ATIV} apresentaram redução significativa do sTNFR1 em relação aos valores basais ao final das três horas de recuperação (LES_{REM}: Basal vs. Rec150: 1108 ± 90 vs. 992 ± 76 pg/mL – $P = 0,041$; e Basal vs. Rec180: 1108 ± 90 vs. 1001 ± 73 pg/mL – $P = 0,034$; LES_{ATIV}: Basal vs. Rec180: 881 ± 105 vs. 769 ± 95 pg/mL – $P = 0,050$). Na comparação com o GC, apenas o grupo LES_{REM} apresentou valores significativamente maiores ao final do exercício e Rec30 (Final: 702 ± 125 vs. 1145 ± 84 pg/mL – $P = 0,009$; Rec30: 742 ± 125 vs. 1138 ± 80 pg/mL – $P = 0,011$), enquanto nos demais momentos os valores não apresentaram diferença significativa.

sTNFR1

Figura 9 - Efeito de tempo e interação para a resposta da citocina sTNFR1 para os grupos LES_{REM}, LES_{ATIV} e GC. * diferença significativa com a concentração basal nos grupos LES_{REM} e LES_{ATIV}; # diferença significativa com a concentração basal no GC; a – diferença significativa com o GC.

O sTNFR2 não apresentou nenhuma resposta significativa ao longo do tempo para os três grupos nas duas intensidades de exercício físico (Figura 10). Na comparação entre os grupos, o quadro basal apresentou com diferença significativa apenas entre o GC e o LES_{REM} ($P < 0,002$) foi mantido durante todos os momentos de coleta para a sessão moderada e intensa de exercício.

sTNFR2

Figura 10 - Efeito de tempo e interação para a resposta da citocina sTNFR2 para os grupos LES_{REM}, LES_{ATIV} e GC. a – diferença significativa com o grupo controle.

5.2. Efeito de uma sessão aguda de exercício aeróbio intenso na expressão gênica em leucócitos nos grupos LES_{REM} e LES_{ATIV}.

Os dados demográficos e laboratoriais dos grupos LES_{REM}, LES_{ATIV} e GC estão expressos nas tabelas 7 e 8, respectivamente.

Tabela 7 - Dados demográficos dos grupos LES_{REM}, LES_{ATIV} e GC.

	LES _{ATIV} (n = 4)	LES _{REM} (n = 4)	GC (n = 4)
Idade (anos)	32,5 ± 3,4	34,5 ± 3,4	29,3 ± 4,8
Peso (kg)	69,8 ± 8,8	62,0 ± 5,3	58,0 ± 4,9
Estatura (cm)	164,8 ± 2,9	158,1 ± 3,6	157,8 ± 5,4
IMC (kg/m²)	25,7 ± 3,0	24,9 ± 3,1	23,3 ± 1,6
SLEDAI (pontos)	6,3 ± 1,1	1,3 ± 0,8	-
Duração da doença (anos)	6,8 ± 2,8	6,8 ± 1,8	-
Medicamentos [nº(%)]			
Prednisona	4 (100%)	0 (0%)	-
Antimaláricos*	3 (75%)	3 (75%)	-
Azatioprina	1 (25%)	1 (25%)	-
Metotrexato	1 (25%)	0 (0%)	-
Micofenolato de mofetila	2 (50%)	1 (25%)	-

* Cloroquina/Hidroxicloroquina

Dados apresentados em média ± desvio padrão, ou nº de ocorrência (% do total) e nível de significância para as comparações entre os três grupos do estudo.

Tabela 8 - Dados laboratoriais dos grupos LES_{REM}, LES_{ATIV} e GC.

	LES_{ATIV} (n = 4)	LES_{REM} (n = 4)	GC (n = 4)
C3 (90-180 mg/dL)	70,8 ± 14,4	100,7 ± 9,0	130,8 ± 17,4
C4 (10-40 mg/dL)	6,3 ± 1,3	13,1 ± 4,9	27,0 ± 7,6
CPK (26-192 U/L)	83,0 ± 15,0	111,7 ± 38,0	103,5 ± 22,0
Creatinina (0,50-0,90 mg/dL)	0,83 ± 0,18	0,77 ± 0,12	0,78 ± 0,08
Uréia (10-50 mg/dL)	25,3 ± 6,6	24,5 ± 3,9	26,5 ± 5,4
Eritrócitos (4,0-5,4 milhões/mm³)	4,2 ± 0,4	4,1 ± 0,2	4,5 ± 0,3
Hematócrito (35-47 %)	39,3 ± 2,9	38,9 ± 0,5	38,2 ± 1,0
Leucócitos (4,0-11,0 mil/mm³)	5,6 ± 0,5	4,3 ± 1,2	8,0 ± 3,6
Plaquetas (140-450 mil/mm³)	202,5 ± 45,2	259,5 ± 66,5	255,8 ± 50,4
Proteína C-reativa (< 5 mg/L)	3,2 ± 4,6	2,2 ± 2,5	3,3 ± 2,3
VHS (5,6-11,0 mm)	7,5 ± 9,0	12,0 ± 6,4	7,0 ± 5,0

CPK: creatina quinase; VHS: velocidade de hemossedimentação..

As comparações no basal mostraram 62 genes com expressão gênica aumentada no grupo LES_{ATIV} comparado ao GC (*fold change* > 2,0). O enriquecimento funcional desses 62 genes revelou as principais categorias associadas com o LES_{ATIV} (Figura 11, Painel A). A análise de redes mostrou os genes com maior interação física e de via de sinalização (círculos vermelhos com bordas amarelas; Figura 11, Painel B).

A comparação do grupo LES_{REM} com o GC no basal apresentou 69 genes com aumento na expressão gênica (*fold change* > 2,0). O enriquecimento funcional desses 69 genes revelou as principais categorias associadas com o LES_{REM} (Figura 11, Painel C). A análise de redes mostrou os genes com maior interação física e de via de sinalização (triângulos vermelhos com bordas amarelas; Figura 11, Painel D).

Figura 11 - Enriquecimento funcional e análise de redes das alterações obtidas na expressão gênica no momento basal entre o GC com os grupos LES_{REM} e LES_{ATIV}. A) Principais categorias da Enciclopédia de Genes e Genoma de Kioto (KEGG) apresentadas pelos genes diferencialmente expressos (DE) da comparação entre LES_{ATIV} e GC. B) Análise de redes dos genes DE da comparação entre LES_{ATIV} e GC. C) Principais categorias do KEGG apresentadas pelos genes DE da comparação entre LES_{REM} e GC. D) Análise de redes dos genes DE da comparação entre LES_{REM} e GC. As redes foram construídas usando as informações de vias de sinalização (linhas cinzas) e interação física (linhas azuis).

Os principais genes diferencialmente expressos (DE) dos grupos LES_{REM} e LES_{ATIV} comparados ao GC estão apresentados na tabela 9.

Tabela 9 - Principais genes diferencialmente expressos (DE) priorizados de acordo com a interação física com genes relacionados ao LES.

Símbolo do gene	Nome do gene
<i>STAT1</i>	Transdutor de sinal e ativador da transcrição 1
<i>IL1B</i>	Interleucina 1, beta
<i>TNF</i>	Fator de necrose tumoral
<i>IL1R1</i>	Receptor de interleucina 1, tipo I
<i>STAT4</i>	Transdutor de sinal e ativador da transcrição 4
<i>STAT3</i>	Transdutor de sinal e ativador da transcrição 3
<i>NFKB1</i>	Fator nuclear kappa luz polipeptídeo potenciador do gene em células B 1
<i>IFNAR1</i>	Receptor 1 de interferon (alfa, beta e ômega)
<i>TRAF6</i>	Fator 6 associado ao receptor de TNF
<i>TYK2</i>	Tirosina quinase 2
<i>CCL5</i>	Quimiocina ligante 5
<i>IRF3</i>	Fator regulador 3 do IFN
<i>IRAK1</i>	Quinase associada ao receptor de IL-1
<i>IL2</i>	Interleucina 2
<i>MYD88</i>	Fator de diferenciação mielóide 88
<i>JAK2</i>	Janus quinase 2

No GC, quando comparados ao basal, 46 genes foram modulados ao final da sessão aguda de exercício (cinco com aumento da expressão gênica e 41 com redução da expressão gênica), enquanto 26 genes estavam com a expressão gênica aumentada após três horas de recuperação. O enriquecimento funcional dos genes alterados nas duas comparações revelou as principais categorias relacionadas com a modulação do exercício (Figura 12, Painel A e B). Adicionalmente, a análise de redes mostrou as principais interações entre os genes alterados

pelo exercício (*IL2*, *IFNG*, *TNF*, *IL18*, *IL23A*, *IL1B*, *IFNAR1*, *IL1R1*, *JAK2*, *STAT1*, *STAT3*, *STAT4*, *TYK2*, *IRF3*, *NFKB1*, *MYD88* – Figura 12, Painel C; genes com bordas amarelas).

A Final vs. Basal

HS04605 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HS04606 TOLL LIKE RECEPTOR SIGNALING PATHWAY
 HS04607 JAK STAT SIGNALING PATHWAY
 HS04608 INTERFERON GAMMA PATHWAY
 HS04609 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HS04610 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HS04611 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HS04612 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HS04613 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HS04614 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HS04615 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HS04616 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HS04617 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HS04618 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HS04619 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HS04620 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION

B Recuperação vs. Basal

HS04605 JAK STAT SIGNALING PATHWAY
 HS04606 TOLL LIKE RECEPTOR SIGNALING PATHWAY
 HS04607 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HS04608 INTERFERON GAMMA PATHWAY
 HS04609 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HS04610 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HS04611 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HS04612 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HS04613 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HS04614 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HS04615 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HS04616 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HS04617 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HS04618 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HS04619 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HS04620 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION

Figura 12 - Enriquecimento funcional e análise de redes das alterações obtidas na expressão gênica das comparações entre o final do exercício com o basal e a recuperação com o basal no GC. A) Principais categorias do KEGG apresentadas pelos genes diferencialmente expressos (DE) da comparação entre o final do exercício e o basal no GC. B) Principais categorias do KEGG apresentadas pelos genes DE da comparação entre a recuperação e o basal no GC. C) Análise de redes dos genes DE da comparação entre o final do exercício e o basal, e entre a recuperação e o basal no GC. As redes foram construídas usando as informações de vias de sinalização (linhas cinzas) e interação física (linhas azuis). Os losangos e os quadrados representam, respectivamente, os genes DE alterados ao final do exercício e na recuperação. O aumento e a redução na expressão gênica foram representados pelas cores vermelho e verde, respectivamente. As notações em formato de “V” indicam genes que foram modulados nos dois momentos (final do exercício e recuperação). Os genes que reduziram a sua expressão ao final do exercício e aumentaram na recuperação foram representados em laranja.

No grupo LES_{REM}, 39 genes foram modulados ao final da sessão aguda de exercício em comparação com o basal (sete com aumento da expressão gênica e 32 com redução da expressão gênica), enquanto 22 genes estavam alterados após três horas de recuperação comparados ao basal (20 com aumento da expressão gênica e 2 com redução da expressão gênica). As principais categorias obtidas a partir do enriquecimento funcional dos genes alterados em ambas as comparações estão apresentadas na Figura 13, Painel A e B. Adicionalmente, a análise de redes expressaram as principais interações entre os genes modulados pelo exercício (*IL2*, *IL13*, *IL18*, *GATA3*, *STAT4*, *CCL5*, *LY96*, *TLR4*, *TLR6*, *TLR7*, *TLR8*, *TLR9* – Figure 13, Painel C; genes com bordas amarelas).

A Final vs. Basal

HSA04060 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HSA04060 TOLL LIKE RECEPTOR SIGNALING PATHWAY
 HSA04060 JAK STAT SIGNALING PATHWAY
 HSA04060 TYPE 1 DIABETES MELLITUS
 HSA04060 T CELL RECEPTOR SIGNALING PATHWAY
 HSA04060 CYTOTOXIC CELL LINEAGE
 HSA04060 NATURAL KILLER CELL MEDIATED CYTOTOXICITY
 HSA04060 Epsilon RI SIGNALING PATHWAY
 HSA04060 PATHOGENIC ESCHERICHIA COLI INFECTION EPEC
 HSA04060 REGULATION OF AUTOPHAGY

B Recuperação vs. Basal

HSA04060 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HSA04060 TOLL LIKE RECEPTOR SIGNALING PATHWAY
 HSA04060 TYPE 1 DIABETES MELLITUS
 HSA04060 JAK STAT SIGNALING PATHWAY
 HSA04060 T CELL RECEPTOR SIGNALING PATHWAY
 HSA04060 CYTOTOXIC CELL LINEAGE
 HSA04060 CELL ADHESION MOLECULES
 HSA04060 Epsilon RI SIGNALING PATHWAY
 HSA04060 APOPTOSIS
 HSA04060 NATURAL KILLER CELL MEDIATED CYTOTOXICITY

Figura 13 - Enriquecimento funcional e análise de redes das alterações obtidas na expressão gênica das comparações entre o final do exercício com o basal e a recuperação com o basal no grupo LES_{REM}. A) Principais categorias do KEGG apresentadas pelos genes diferencialmente expressos (DE) da comparação entre o final do exercício e o basal no grupo LES_{REM}. B) Principais categorias do KEGG apresentadas pelos genes DE da comparação entre a recuperação e o basal no grupo LES_{REM}. C) Análise de redes dos genes DE da comparação entre o final do exercício e o basal, e entre a recuperação e o basal no grupo LES_{REM}. As redes foram construídas usando as informações de vias de sinalização (linhas cinzas) e interação física (linhas azuis). Os losangos e os quadrados representam, respectivamente, os genes DE alterados ao final do exercício e na recuperação. O aumento e a redução na expressão gênica foram representados pelas cores vermelho e verde, respectivamente. As notações em formato de “V” indicam genes que foram modulados nos dois momentos (final do exercício e recuperação). Os genes que reduziram a sua expressão ao final do exercício e aumentaram na recuperação foram representados em laranja.

No grupo LES_{ATIV}, a sessão aguda de exercício foi capaz de modular 32 genes ao final do exercício em comparação ao basal (três com aumento da expressão gênica e 29 com redução da expressão gênica), enquanto 17 genes estavam alterados após três horas de recuperação em comparação com o basal (13 com aumento da expressão gênica e quatro com redução da expressão gênica). As principais categorias obtidas pela análise do enriquecimento funcional dos genes alterados em ambas as comparações estão expressas na Figura 14, Painel A e B. Adicionalmente, a análise de redes mostrou as principais interações entre os genes alterados em resposta a sessão aguda de exercício (*IL2*, *IFNG*, *IL18*, *IL13*, *GATA3*, *STAT4*, *CCL5* - Figure 14, Painel C; genes com bordas amarelas).

A Final vs. Basal

HSA04060 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HSA04060 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HSA04060 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HSA04060 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HSA04060 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HSA04060 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HSA04060 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HSA04060 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HSA04060 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION

B Recuperação vs. Basal

HSA04060 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HSA04060 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HSA04060 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HSA04060 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HSA04060 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HSA04060 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HSA04060 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HSA04060 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
 HSA04060 CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION

C

Figura 14 - Enriquecimento funcional e análise de redes das alterações obtidas na expressão gênica das comparações entre o final do exercício com o basal e a recuperação com o basal no grupo LES_{ATIV}. A) Principais categorias do KEGG apresentadas pelos genes diferencialmente expressos (DE) da comparação entre o final do exercício e o basal no grupo LES_{ATIV}. B) Principais categorias do KEGG apresentadas pelos genes DE da comparação entre a recuperação e o basal no grupo LES_{ATIV}. C) Análise de redes dos genes DE da comparação entre o final do exercício e o basal, e entre a recuperação e o basal no grupo LES_{ATIV}. As redes foram construídas usando as informações de vias de sinalização (linhas cinzas) e interação física (linhas azuis). Os losangos e os quadrados representam, respectivamente, os genes DE alterados ao final do exercício e na recuperação. O aumento e a redução na expressão gênica foram representados pelas cores vermelho e verde, respectivamente. As notações em formato de “V” indicam genes que foram modulados nos dois momentos (final do exercício e recuperação). Os genes que reduziram a sua expressão ao final do exercício e aumentaram na recuperação foram representados em laranja.

5.3. Efeito crônico de 12 semanas de treinamento aeróbio na resposta de citocinas e receptores solúveis de TNF a uma sessão aguda de exercício moderado e intenso no grupo LES_{REM}.

As características dos sujeitos estão apresentadas na tabela 10. A idade, o peso, a altura e o IMC foram similares entre os grupos LES_{REM} e GC ($P > 0,05$). Não houve diferenças significativas nas características da doença no grupo LES quando comparados antes e após o treinamento aeróbio.

Tabela 10 - Dados demográficos, clínicos e terapêuticos das pacientes com lupus eritematoso sistêmico em remissão (LES_{REM}) (PRÉ e PÓS treinamento) e grupo controle saudável (GC) (PRÉ treinamento).

	LES _{REM} PRÉ (n = 8)	LES _{REM} PÓS (n = 8)	GC (n = 10)
Idade (anos)	35,8 ± 6,5	35,8 ± 6,5	30,6 ± 5,2
Peso (kg)	65,4 ± 5,9	64,3 ± 4,7	63,9 ± 8,9
Estatura (cm)	161,2 ± 5,1	161,3 ± 5,5	162,6 ± 5,7
IMC (kg/m²)	25,2 ± 2,6	24,8 ± 2,1	24,1 ± 2,3
SLEDAI	1,3 ± 1,1	0,9 ± 1,0	-
Tempo de doença (anos)	11,6 ± 6,4	11,8 ± 2,2	-
Medicamentos [nº(%)]			
Cloroquina*	6 (75%)	6 (75%)	-
Azatioprina	1 (12,5%)	1 (12,5%)	-
Metotrexato	1 (12,5%)	1 (12,5%)	-
Micofenolato de mofetila	2 (25%)	2 (25%)	-

Dados estão expressos em média ± desvio padrão ou nº (%). IMC = índice de massa corporal; SLEDAI = *systemic lupus erythematosus disease activity index*. *cloroquina/hidroxiclороquina.

Os dados cardiopulmonares estão apresentados na tabela 11. Antes do treinamento aeróbio, todos os parâmetros de avaliação aeróbia estavam menores no grupo LES_{REM} quando comparado ao GC ($P < 0,05$). Após 12 semanas de treinamento aeróbio, o VO₂pico permaneceu inalterado ($P > 0,05$), enquanto o tempo no LAV ($P = 0,005$), tempo no PCR ($P = 0,012$), tempo até a exaustão ($P = 0,030$) e a FCpico ($P = 0,040$) aumentaram no grupo LES_{REM}. Além disso, após o treinamento aeróbio todos os índices de avaliação aeróbia alcançaram os valores do GC ($P > 0,05$), exceto o VO₂pico ($P = 0,019$).

Tabela 11 - Dados do teste cardiopulmonar das pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em remissão (LES_{REM}) obtidos pré (PRÉ) e pós (PÓS) treinamento aeróbio e do grupo controle saudável obtidos antes do treinamento aeróbio (PRE).

	LES _{REM} PRÉ (n = 8)	LES _{REM} PÓS (n = 8)	GC (n = 10)
Tempo LAV (min)	4,9 ± 0,8 ^a	7,0 ± 1,9 ^b	7,1 ± 1,1 ^b
Tempo PCR (min)	9,6 ± 1,6 ^a	10,6 ± 1,3 ^b	11,3 ± 1,5 ^b
Tempo até exaustão (min)	11,9 ± 1,2 ^a	12,8 ± 1,1 ^b	13,8 ± 1,6 ^b
VO₂pico (L/min)	1,57 ± 0,17 ^a	1,63 ± 0,22 ^a	2,0 ± 0,2 ^b
VO₂pico (mL/kg/min)	24,1 ± 2,8 ^a	25,4 ± 3,6 ^a	31,0 ± 5,1 ^b
FCpico (bpm)	181 ± 6 ^a	186 ± 6 ^b	191 ± 9 ^b

Dados estão expressos em média ± desvio padrão. LAV: limiar anaeróbio ventilatório; PCR: ponto de compensação respiratória; VO₂pico: pico de consumo de oxigênio; FCpico: frequência cardíaca pico. As médias com letras diferentes apresentam diferença significativa entre elas ($P < 0,05$).

Os dados referentes às avaliações da fadiga e da qualidade de vida estão apresentados na tabela 12. O escore de severidade da fadiga (ESF) do grupo LES_{REM} não apresentou diferença significativa com o GC antes do treinamento aeróbio ($P = 0,314$), mas reduziu significativamente após o treinamento aeróbio ($P = 0,05$).

Os escores aspectos físicos, estado geral de saúde e vitalidade do SF-36 foram menores nos pacientes do grupo LES_{REM} quando comparados ao GC antes do treinamento aeróbio ($P < 0,05$), enquanto os escores de dor, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental do SF-36 foram semelhantes entre os grupos ($P > 0,05$). Após o treinamento aeróbio, todos os escores do SF-36 foram semelhantes entre os grupos LES_{REM} e GC, exceto pelo escore de capacidade funcional ($P = 0,017$) (Tabela 12).

Tabela 12 - Dados de fadiga e qualidade de vida obtidos pré (PRÉ) e pós (PÓS) treinamento aeróbio em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em remissão (LES_{REM}) e pré (PRÉ) treinamento aeróbio no grupo controle saudável (GC).

	LES _{REM} PRÉ (n = 8)	LES _{REM} PÓS (n = 8)	GC (n = 10)
ESF	33,4 ± 14,4 ^a	26,4 ± 10,2 ^b	26,6 ± 13,3 ^{a,b}
Capacidade funcional	58,1 ± 15,3 ^a	70,6 ± 11,2 ^a	82,5 ± 4,2 ^b
Aspectos físicos	78,1 ± 28,1 ^a	93,8 ± 11,6 ^{a,b}	97,5 ± 7,9 ^b
Dor	69,4 ± 18,1 ^a	69,3 ± 14,6 ^a	81,8 ± 17,6 ^a
Estado geral de saúde	65,6 ± 19,2 ^a	72,5 ± 19,8 ^{a,b}	85,5 ± 11,9 ^b
Vitalidade	56,3 ± 24,6 ^a	66,3 ± 14,6 ^{a,b}	76,5 ± 13,8 ^b
Aspectos sociais	78,1 ± 24,8 ^a	93,8 ± 13,4 ^a	97,5 ± 5,3 ^a
Aspectos emocionais	79,1 ± 30,7 ^a	87,5 ± 24,9 ^a	83,4 ± 23,6 ^a
Saúde mental	67,0 ± 19,6 ^a	77,0 ± 10,8 ^a	78,8 ± 10,2 ^a

Dados estão expressos em média ± desvio padrão. ESF: escala de severidade da fadiga. As médias com letras diferentes apresentam diferença significativa entre elas ($P < 0,05$).

A tabela 13 apresenta os dados laboratoriais. Não houve diferença entre os grupos LES_{REM} e GC antes do treinamento aeróbio ($P > 0,05$). Além disso, nenhum dos parâmetros laboratoriais foi alterado em resposta ao treinamento aeróbio no grupo LES_{REM} ($P > 0,05$). Apenas os níveis de C4 estavam menores no grupo LES_{REM} após o treinamento aeróbio quando comparados ao GC ($P = 0,041$), embora os níveis de C4 ainda estivessem dentro da faixa de normalidade.

Tabela 13 - Parâmetros laboratoriais avaliados pré (PRÉ) e pós (PÓS) treinamento em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em remissão (LES_{REM}) e pré (PRÉ) treinamento aeróbio no grupo controle saudável (GC).

	LES _{REM} PRÉ (n = 8)	LES _{REM} PÓS (n = 8)	GC (n = 10)
C3 (90-180 mg/dL)	102,3 ± 19,5	100,8 ± 10,8	114,6 ± 26,0
C4 (10-40 mg/dL)	13,1 ± 4,0	12,7 ± 3,3*	20,7 ± 8,3
CPK (26-192 U/L)	109,0 ± 33,8	103,4 ± 38,7	114,8 ± 58,1
Creatinina (0,50-0,90 mg/dL)	0,75 ± 0,07	0,74 ± 0,11	0,77 ± 0,11
Uréia (10-50 mg/dL)	24,5 ± 5,4	24,9 ± 7,9	25,2 ± 8,0
Eritrócitos (4,0-5,4 milhões/mm³)	4,22 ± 0,25	4,24 ± 0,45	4,38 ± 0,37
Hematócrito (35-47 %)	38,4 ± 1,3	37,9 ± 2,1	37,9 ± 2,7
Leucócitos (4,0-11,0 mil/mm³)	4,44 ± 1,66	4,80 ± 1,5	6,19 ± 2,93
Plaquetas (140-450 mil/mm³)	156,3 ± 101,5	234,9 ± 58,4	253,9 ± 49,13
Proteína C-reativa (< 5 mg/L)	2,3 ± 2,4	2,9 ± 2,6	2,8 ± 3,1
VHS (5,6-11,0 mm)	13,8 ± 11,4	18,1 ± 12,2	12,1 ± 16,9

CPK: creatina quinase; VHS: velocidade de hemossedimentação. * diferença significativa quando comparado ao grupo controle saudável (GC) ($P < 0,05$). Entre parênteses estão os valores normativos para cada parâmetro.

Antes do treinamento aeróbio, as concentrações basais da IL-6, IL-10, sTNFR2 e TNF- α foram maiores no grupo LES_{REM} quando comparado ao GC ($P < 0,05$), enquanto as concentrações basais do IFN- γ e sTNFR1 foram similares entre os dois grupos ($P > 0,05$) (Figura 15). Após o treinamento aeróbio, houve uma redução na concentração basal do sTNFR2 ($P = 0,025$) e uma tendência de redução para as concentrações basais da IL-10 ($P = 0,093$). Além disso, após o treinamento aeróbio as concentrações basais da IL-6, IL-10 e TNF- α no grupo LES_{REM} foram comparáveis ao GC ($P > 0,05$). As concentrações basais do IFN- γ e sTNFR1 permaneceram similares entre os grupos LES_{REM} e GC após o treinamento aeróbio ($P > 0,05$).

Concentrações basais de citocinas e receptores solúveis de TNF

Figura 15 - Concentrações basais das citocinas e receptores solúveis de TNF no grupo LES_{REM} antes e após 12 semanas de treinamento aeróbico (PRÉ e PÓS, respectivamente) e GC antes do treinamento aeróbico (PRÉ). As médias com letras diferentes apresentam diferença significativa entre elas ($P < 0,05$). Painei A – IFN- γ ; Painei B – Interleucina-10; Painei C – Interleucina-6; Painei D – TNF-alfa; Painei E – Receptor solúvel de TNF 1; Painei F – Receptor solúvel de TNF 2.

A resposta das citocinas e dos sTNFRs a sessão aguda moderada de exercício avaliada antes e após o treinamento aeróbio estão apresentadas na figura 16.

Antes do treinamento aeróbio, as ASCs da IL-10, IL-6, TNF- α , sTNFR1 e sTNFR2 foram maiores no grupo LES_{REM} quando comparas ao GC ($P < 0,05$). O treinamento aeróbio não alterou a ASC do IFN- γ no grupo LES_{REM} ($P > 0,05$), além de manter-se comparável ao GC antes e após o treinamento aeróbio ($P > 0,05$). Por outro lado, a ASC da IL-10 apresentou redução significativa após o treinamento aeróbio no grupo LES_{REM} ($P = 0,043$), alcançando valores comparáveis ao GC ($P = 0,626$). Após o treinamento aeróbio, o declínio na ASC da IL-6, TNF- α e sTNFR1 no grupo LES_{REM} não foi significativo ($P > 0,05$), porém, os valores foram comparáveis ao GC ($P > 0,05$). A ASC do sTNFR2 também não reduziu após o treinamento aeróbio ($P = 0,128$), permanecendo maior do que GC ($P = 0,032$).

Figura 16 - Resposta das citocinas e receptores solúveis de TNF a sessão aguda de exercício moderado antes e após 12 semanas de treinamento aeróbio no grupo LES_{REM} e apenas antes do treinamento aeróbio no GC. As médias com letras diferentes apresentam diferença significativa entre elas ($P < 0,05$). Painel A – IFN- γ ; Painel B – Interleucina-10; Painel C – Interleucina-6; Painel D – TNF- α ; Painel E – Receptor solúvel de TNF 1; Painel F – Receptor solúvel de TNF 2.

A resposta das citocinas e dos sTNFRs a sessão aguda intensa de exercício avaliada antes e após o treinamento aeróbio estão apresentadas na figura 17.

Antes do treinamento aeróbio, as ASCs da IL-10, TNF- α e sTNFR2 foram maiores no grupo LES_{REM} quando comparado ao GC ($P < 0,05$). Após o período de treinamento, a ASC da IL-10 reduziu significativamente no grupo LES_{REM} ($P = 0,015$), alcançando valores similares ao do GC ($P = 0,965$). Além disso, a ASC do sTNFR2 apresentou uma tendência a redução após o treinamento aeróbio no grupo LES_{REM} ($P = 0,084$), mas continuou com valores maiores do que o GC ($P = 0,001$). As ASCs das demais citocinas e do sTNFR1 não apresentaram alteração em resposta ao treinamento aeróbio no grupo LES_{REM} ($P > 0,05$).

Figura 17 - Resposta das citocinas e receptores solúveis de TNF a sessão aguda de exercício intenso antes e após 12 semanas de treinamento aeróbio no grupo LES_{REM} e apenas antes do treinamento aeróbio no GC. As médias com letras diferentes apresentam diferença significativa entre elas ($P < 0,05$). Painel A – IFN- γ ; Painel B – Interleucina-10; Painel C – Interleucina-6; Painel D – TNF-alfa; Painel E – Receptor solúvel de TNF 1; Painel F – Receptor solúvel de TNF 2.

6. Discussão

6.1 Efeito do exercício físico agudo moderado e intenso na cinética de citocinas e receptores solúveis em pacientes com LES_{REM} e LES_{ATIV}

Esse foi o primeiro estudo a avaliar a cinética de citocinas e de sTNFRs em resposta a uma sessão aguda moderada e intensa de exercício aeróbio em pacientes com LES_{REM} e LES_{ATIV} até o presente momento. Os principais resultados mostraram que 30 minutos de exercício aeróbio tanto numa intensidade moderada como intensa (~50 e 70% do VO₂pico, respectivamente), causaram pequenas alterações nas citocinas e nos sTNFRs, os quais estão normalizados 24 horas após o término da sessão. Isso sugere que o exercício agudo não exacerba o processo inflamatório em pacientes com LES_{REM} e LES_{ATIV}. Adicionalmente, não houve diferença na cinética dos marcadores inflamatórios entre as diferentes intensidades de exercício.

6.1.1 Comparação das intensidades (moderado vs. intenso)

O presente estudo foi o primeiro a comparar a resposta a diferentes intensidades de exercício (moderado vs. intenso) na cinética de citocinas e receptores solúveis de TNF em pacientes com LES (Figuras 3 e 4). Não foram encontradas diferenças significativas para as concentrações séricas de IFN- γ , IL-10, IL-6, TNF- α , sTNFR1 e sTNFR2 entre todos os momentos da sessão moderada (~50% do VO₂max) e intensa (~70% do VO₂max) de exercício para os grupos LES_{ATIV} e LES_{REM}. Em sujeitos saudáveis, Scott *et al.* (2011) também não encontraram diferença significativa nas citocinas IL-6 e TNF- α ao final do exercício e durante o período de recuperação das sessões agudas realizadas a 55 e 65% do VO₂max, enquanto Giraldo *et al.* (2009) ao compararem as intensidades de 55 e 70% do VO₂max encontraram que a IL-6 estava significativamente maior ao final do exercício moderado em relação ao intenso, apesar do IFN- γ não ter apresentado diferenças significativas. Por outro lado, quando Scott *et al.* (2011) compararam a sessão de exercício realizada a 75% do VO₂max com as de 55 e 65%

do VO_2max , a IL-6 foi significativamente maior ao final do exercício e nos 30 minutos de recuperação, enquanto o TNF- α continuou sem apresentar alterações durante todo o esforço e na recuperação. Resultados semelhantes aos de Scott *et al.* (2011) foram encontrados por Peake *et al.* (2004) e Sim *et al.* (2013) ao compararem exercícios realizados nas intensidades de 60 vs. 85% do VO_2max e 65 vs. 85% do VO_2max , respectivamente. Em ambos os estudos, só foram encontradas diferenças significativas nas comparações com a sessão de alta intensidade. Dessa forma, como as duas intensidades testadas no presente estudo não apresentaram diferença para as citocinas e receptores solúveis de TNF analisados nos grupos de LES_{REM} e LES_{ATIV} , sugere-se que o exercício intenso pode ser aplicado com segurança do ponto de vista inflamatório.

6.1.2. Resposta das citocinas ao exercício físico agudo e comparação da resposta das citocinas entre os grupos LES_{REM} e LES_{ATIV} com o GC (Efeito de tempo e interação entre os grupos LES_{REM} e LES_{ATIV} com o GC)

O IFN- γ sérico não apresentou nenhuma alteração ao longo da sessão moderada para os três grupos avaliados, além de não ter apresentado diferença significativa entre os três grupos no repouso, final e recuperação do exercício. O mesmo ocorreu para a sessão intensa, com exceção da redução do IFN- γ ao final do exercício para o GC (Figura 5). Castellano *et al.* (2008) também encontraram redução significativa do IFN- γ plasmático em sujeitos saudáveis e pacientes com esclerose múltipla, porém, a redução ocorreu após duas e três horas do término do exercício realizado a 60% do VO_2max . Outro estudo, que avaliou a resposta do IFN- γ em sujeitos saudáveis (Giraldo *et al.*, 2009), encontrou alteração apenas após a sessão intensa (70% do VO_2max), enquanto que na moderada (55% do VO_2max) não houve diferença significativa. Ao contrário do presente estudo, Giraldo *et al.* (2009) observaram um aumento significativo da concentração sérica de IFN- γ que retornou aos valores basais após 24 horas. Dessa forma, pacientes com LES apresentam comportamento seguro da resposta do IFN- γ ao

exercício agudo aeróbio moderado e intenso, embora não tenham apresentado uma redução dessa citocina após a sessão intensa como no GC, o que poderia ser benéfico aos pacientes.

Apesar do IFN- γ não ter alterado em resposta ao exercício nos pacientes com LES, a IL-10 aumentou significativamente no grupo LES_{ATIV} após a sessão intensa de exercício (Figura 6), assim como observado em outros estudos (Cadet *et al.*, 2003; Peake *et al.*, 2005). A IL-10 é considerada uma citocina anti-inflamatória devido a sua ação inibitória no NF κ B que é responsável pela transcrição de diversas citocinas inflamatórias, como o TNF- α (Kytтарis *et al.*, 2005). Em resposta ao exercício, acredita-se que o aumento transitório dessa citocina seja subsequente a elevação da IL-6 promovendo uma resposta anti-inflamatória (Pedersen e Febbraio, 2008; 2012). Entretanto, esses aumentos não foram observados em sujeitos saudáveis após a realização de exercícios aeróbios moderados (60% do VO₂max) por uma a duas horas (Brenner *et al.*, 1999; Peake *et al.*, 2005) e em pacientes com LES em remissão após um teste progressivo (Da Silva *et al.*, 2013), o que se assemelha com os resultados encontrados no presente estudo para os grupos LES_{REM} e GC. Já em esforços de alta intensidade (85% do VO₂max), Peake *et al.* (2005) encontraram aumento significativo da IL-10 ao final do exercício e uma hora após o término. Dessa forma, parece que para os pacientes com LES em atividade de doença, um estímulo de 30 minutos intenso é o suficiente para que se tenha um aumento da IL-10 o que pode auxiliar na mediação da resposta anti-inflamatória do exercício, enquanto que para o GC e LES_{REM} a demanda de volume e intensidade tenha que ser maior para que seja observado um aumento significativo da IL-10.

Assim como na IL-10, o aumento transitório da IL-6 parece ser o modulador da resposta anti-inflamatória do exercício, já que a elevação das citocinas anti-inflamatórias parece ocorrer após o pico da IL-6 (Pedersen e Febbraio, 2008; 2012). Por outro lado, a alta concentração basal de IL-6 está diretamente relacionada com os escores de atividade do LES (Sabry *et al.*, 2006), além de já ter sido mostrado em modelo animal o papel dessa citocina no dano de alguns órgãos em camundongos NZB (Cash *et al.*, 2010). Dessa forma, um aumento transitório

dessa citocina parece sinalizar para respostas anti-inflamatórias, enquanto a sua elevação crônica está associada com efeitos deletérios em órgãos e tecidos. No presente estudo, o grupo LES_{ATIV} apresentou valores basais de IL-6 sérica maiores do que o GC em ambas as sessões. Na sessão moderada, houve uma redução dessas concentrações após a realização do exercício, o que levou os pacientes em atividade da doença a valores iguais aos do GC no período de recuperação. O mesmo comportamento foi observado na sessão intensa, porém, antes dos valores reduzirem abaixo dos níveis de repouso, houve um aumento transitório ao final do exercício. Ao contrário do grupo LES_{ATIV}, os pacientes do LES_{REM} não apresentaram alterações significativas para a IL-6 em ambas as intensidades de exercício. Já o GC teve aumento significativo da IL-6 ao final do exercício intenso e na Rec30, com retorno subsequente aos valores basais a partir da Rec60, enquanto o exercício moderado não apresentou alterações na IL-6. O aumento da IL-6 observada no GC ao final do exercício intenso foi similar a observada em estudos anteriores (Fischer, 2006; Scott *et al.*, 2011), apesar da sessão moderada não ter promovido a mesma elevação, como visto por Rabinovich *et al.* (2003), o que pode ser devido a duração do exercício realizado no presente estudo, já que Scott *et al.* (2011) observaram o início do aumento da IL-6 após 40 a 60 minutos de exercício moderado. Considerando o papel da IL-6 no desenvolvimento do LES (Mihara *et al.*, 1998; Cash *et al.*, 2010) e sua associação com os escores de atividade da doença (Sabry *et al.*, 2006; Chun *et al.*, 2007), sua manutenção nos pacientes do grupo LES_{REM} e a redução da concentração sérica dessa citocina após a realização de exercícios moderado e intenso em pacientes em atividade da doença, sugerem a segurança da prática de exercícios aeróbios moderados e intensos nesses dois grupos de pacientes. Adicionalmente, a redução obtida no grupo LES_{ATIV} indica um possível efeito anti-inflamatório do exercício físico, o que deve ser analisado com bastante cuidado por ter sido a resposta apenas de uma sessão aguda.

O TNF- α também apresentou as principais alterações no grupo LES_{ATIV}, enquanto o grupo LES_{REM} e o GC não apresentaram alterações significativas no TNF- α sérico ao longo do

tempo para a sessão moderada e intensa, o que manteve os valores de TNF- α do grupo LES_{REM} acima do GC desde o basal até 24 horas após o exercício. Scott *et al.* (2011) também não encontraram alterações significativas na resposta do TNF- α em sujeitos fisicamente ativos, em três intensidades diferentes de exercício (55, 65 e 75% do VO₂max). Por outro lado, o grupo LES_{ATIV} apresentou uma queda no TNF- α após o exercício moderado, mas não foi significativa. Embora essa queda não tenha sido significativa, os pacientes em atividade deixaram de apresentar diferença com o GC ao final do exercício e por todo o período de recuperação até 24h após o término do exercício. Para a sessão intensa, o grupo LES_{ATIV} apresentou um aumento transitório do TNF- α na Rec30 e uma redução significativa abaixo dos valores de repouso na Rec120, com subsequente retorno aos valores basais a partir da Rec150. Além da redução das concentrações de TNF- α em relação ao basal no grupo LES_{ATIV}, quando essas concentrações foram comparadas ao GC, não havia diferença significativa na Rec90, Rec120 e Rec24h. Rabinovich *et al.* (2003) também observaram um aumento do TNF- α 20 minutos após o exercício (40% da carga máxima) em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, enquanto a redução dessa citocina na recuperação do exercício intenso foi semelhante aos resultados de Castellano *et al.* (2008) que encontraram redução do TNF- α em pacientes com esclerose múltipla após realizar 30 minutos de exercício a 60% do VO₂max.

Assim como no grupo LES_{REM}, após ambas as sessões de exercício aeróbio os valores de TNF- α retornaram às suas concentrações basais para o grupo LES_{ATIV}, o que sugere que o exercício leva a alterações temporárias na concentração sérica das citocinas mas retorna aos valores basais após um período curto de recuperação. Além disso, parece que o exercício intenso foi capaz, assim como na resposta da IL-6, de reduzir as concentrações séricas de TNF- α no grupo LES_{ATIV} e aproximar esses valores, temporariamente, aos encontrados no GC. Considerando os potentes efeitos inflamatórios do TNF- α , essa redução encontrada após o exercício intenso sugere um efeito anti-inflamatório do exercício, que assim como na resposta da IL-6, precisa ser analisado com cautela.

O sTNFR1 apresentou redução significativa após a sessão moderada apenas para o GC, enquanto para os demais grupos, os valores permaneceram inalterados. Apesar do grupo LES_{REM} não ter apresentado efeito de tempo, as concentrações de sTNFR1 desses pacientes foram maiores que no GC a partir da Rec30 até a Rec24h, com exceção para a Rec60 e Rec150 (Figura 9). Na sessão intensa, houve redução do sTNFR1 durante a recuperação do exercício para os grupos LES_{REM} e LES_{ATIV}, enquanto que os valores permaneceram inalterados no GC. Na comparação com o GC, apenas os pacientes do LES_{REM} apresentaram valores maiores desse receptor ao final do exercício e na Rec30. Os resultados do presente estudo estão de acordo com os de Rabinovich *et al.* (2003), os quais também não encontraram diferença no sTNFR1 em resposta ao exercício moderado (40% da carga máxima) em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, e ao contrário do estudo de Gomes *et al.* (2012) que observaram aumento do sTNFR1 ao final e 30 minutos após caminhada de 20 minutos a duas milhas por hora. Embora o exercício intenso tenha reduzido a concentração do sTNFR1 nos grupos de LES, esse resultado também foi encontrado como efeito crônico do exercício em pacientes com doença coronariana (Conraads *et al.*, 2002). Além disso, essa redução do sTNFR1 parece ter acompanhado a queda da concentração do TNF- α , o que reduziria a necessidade dos receptores solúveis para bloquear a ação do TNF- α circulante.

Ao contrário do sTNFR1, o sTNFR2 não apresentou nenhuma alteração nos três grupos em resposta aos exercícios moderado e intenso. O grupo LES_{REM} apresentou maiores valores do que o GC em todos os momentos, enquanto o LES_{ATIV} não apresentou nenhuma diferença significativa com o GC. Rabinovich *et al.* (2003) também não encontraram diferença significativa nas concentrações de sTNFR2 após um exercício moderado (40% da carga máxima) em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Por outro lado, em pacientes com osteoartrite de joelho, Gomes *et al.* (2012) encontraram redução do sTNFR2 após 20 minutos de caminhada a duas milhas por hora.

6.2. Efeito de uma sessão aguda de exercício aeróbio intenso na expressão gênica em leucócitos nos grupos LES_{REM} e LES_{ATIV}

Até o presente momento, esse foi o primeiro estudo a avaliar a expressão gênica de leucócitos circulantes em resposta a uma sessão aguda de exercício em pacientes com LES em remissão e atividade da doença. Os principais achados deste estudo foram que uma sessão aguda de exercício: *i)* modula menos genes nos leucócitos de pacientes com LES_{REM} e LES_{ATIV} comparados ao GC; *ii)* promove uma ativação e desativação equilibrada de genes relacionados a resposta inflamatória em ambos os grupos de LES e o GC.

No momento basal, as comparações da expressão gênica entre o GC com os grupos LES_{REM} e LES_{ATIV} corroboraram os achados dos estudos previamente realizados (Qing e Putterman, 2004; Komatsuda *et al.*, 2008; Arasappan *et al.*, 2011). As principais categorias obtidas pelo enriquecimento funcional foram as mesmas em ambas as comparações (LES_{REM} vs. GC e LES_{ATIV} vs. GC) e estavam de acordo com outros estudos que mostraram uma associação da via JAK/STAT e dos receptores do tipo toll com a patogênese do LES (Komatsuda *et al.*, 2008; Arasappan *et al.*, 2011). Adicionalmente, os genes das citocinas e de seus receptores também estavam associados com o LES (Qing e Putterman, 2004).

De maneira geral, foi observado nesse estudo um padrão similar na resposta da expressão gênica a uma sessão aguda de exercício em pacientes com LES_{REM}, LES_{ATIV} e GC. Os três grupos apresentaram uma importante redução da expressão gênica em leucócitos circulantes ao final do exercício quando comparado ao basal, o que não foi sustentado após três horas de recuperação. Embora o mesmo padrão tenha sido observado nos três grupos, fica evidente que uma sessão aguda de exercício altera mais genes no GC comparado aos grupos LES_{REM} e LES_{ATIV}. Além disso, quando ambos os grupos de LES foram comparados, foram encontrados menos genes alterados no grupo LES_{ATIV}. Uma possível explicação para esse padrão seria o regime de tratamento farmacológico, já que ambos os grupos de LES estavam em uso de imunossupressores e o grupo LES_{ATIV} ainda tinha o glicocorticoide associado o que

poderia suprimir a expressão gênica nos leucócitos circulantes (Hobl *et al.*, 2011; Van De Garde *et al.*, 2014).

De maneira individual, o GC apresentou ao final do exercício uma redução na expressão gênica das citocinas e seus receptores, enquanto outros estudos não observaram alteração (Ullum *et al.*, 1994; Moldoveanu *et al.*, 2000). Embora esses estudos não tenham encontrado alteração na expressão gênica de citocinas, os níveis séricos estavam aumentados ao final do exercício o que também foi observado em sujeitos saudáveis em nosso estudo prévio (Perandini *et al.*, *in press*). Além disso, os genes da via dos receptores do tipo toll, os quais estão associados com a resposta inflamatória (Akira e Takeda, 2004), estavam com uma redução na expressão gênica ao final do exercício (*TLR3*, *TLR7*, *MYD88*, *IRF3*, e *IFNB1*), sugerindo uma resposta anti-inflamatória imediatamente após o esforço físico. Por outro lado, o GC mostrou um aumento na expressão de genes relacionados a via do JAK/STAT (*JAK2*, *TYK2*, *STAT1*, *STAT3*, *STAT4*, *IFNG* e *IFNAR1*) e da resposta inflamatória (*IL1B*, *IL1R1*, *NFKB1*, *TLR1*, *TLR8* e *CD14*) na recuperação, o que já tinha sido observado em estudos anteriores (Radom-Aizik *et al.*, 2008; Neubauer *et al.*, 2013). O aumento na expressão de genes da via do JAK/STAT tem sido associado com várias funções celulares (Murray, 2007), porém, em resposta ao exercício tem sido associada com um efeito antiapoptótico de neutrófilos e com o crescimento celular (Radom-Aizik *et al.*, 2008). Adicionalmente, o aumento na expressão de genes da via pró-inflamatória durante a recuperação foi similar ao observado por Neubauer *et al.* (2013). Esses autores sugerem que essa ativação pode ser explicada pelo aparecimento de fragmentos do dano muscular (DAMPs – padrões moleculares associados ao dano) na circulação, o qual poderia ser reconhecido pelos receptores do tipo toll ativando essa via de maneira similar a encontrada na inflamação estéril (Chen e Nuñez, 2010), mas com a diferença que a indução pelo exercício é temporária (Neubauer *et al.*, 2013).

De maneira similar ao GC, o grupo LES_{REM} apresentaram uma redução na expressão de genes relacionados as citocinas (*IL13*, *IL2*, *IL18* e *CCL5*) e receptores do tipo toll (*TLR6*, *LY96* e

TICAM1) ao final da sessão aguda de exercício. Os genes das citocinas, o *TLR6* e o *LY96* estavam com a expressão gênica aumentada em relação ao GC no basal. Nesse sentido, parece que uma sessão aguda de exercício aeróbio pode modular negativamente os genes que estão associados com o LES. Entretanto, embora os genes das citocinas estejam alterados negativamente ao final do exercício agudo, os níveis séricos não foram alterados com observado anteriormente (Perandini *et al.*, *in press*). A redução da expressão gênica observada ao final da sessão aguda de exercício não foi mantida após três horas de recuperação, sendo observado um aumento na expressão de genes relacionados a via JAK/STAT (*STAT4*, *IL13* e *IL2*) e de citocinas (*IL13*, *IL1A* e *CCR5*). Embora esses genes estivessem com a expressão aumentada no basal comparados ao GC, esse aumento em resposta ao exercício agudo também tem sido observado em sujeitos saudáveis e parece ser uma resposta (Radom-Aizik *et al.*, 2008; Neubauer *et al.*, 2013).

Em pacientes com LES_{ATIV}, houve uma menor quantidade de genes alterados pela sessão aguda de exercício levando um menor número de interações na análise de redes. As principais interações de genes com redução da sua expressão ao final do exercício agudo foram *IL2*, *IFNG*, *IL18*, *IL13*, *GATA3* e *CCL5*. A maioria dos genes alterados foi de citocinas, as quais estavam com a expressão aumentada em relação ao GC no basal, enquanto o *GATA3*, um fator de transcrição responsável por promover a resposta das células T auxiliares 2, está normalizado ou aumentado em pacientes com LES (Chan *et al.*, 2006; Lit *et al.*, 2007). Após três horas de recuperação, houve um aumento na expressão de alguns genes (*STAT4*, *TLR3*, *IRF7*, *CCR4* e *CCR5*) com uma interação entre eles, sugerindo uma ativação incompleta da via de sinalização.

Embora os resultados do presente estudo sejam interessantes, é importante ressaltar que eles foram obtidos por meio da análise de leucócitos circulantes, o que não permite extrapolar os resultados para cada célula do sistema imune. Para tanto, estudos futuros com a análise das células isoladas são necessários para elucidar o papel de cada uma delas.

6.3. Efeito crônico de 12 semanas de treinamento aeróbio na resposta de citocinas e receptores solúveis de TNF a uma sessão aguda de exercício moderado e intenso no grupo LES_{REM}

Até o presente momento, esse foi o primeiro estudo a investigar os efeitos de 12 semanas de treinamento aeróbio na cinética de citocinas em pacientes com LES em remissão da doença. Os principais achados do presente estudo foram que o treinamento aeróbio não eleva a inflamação e, possivelmente, reduz o processo inflamatório crônico exacerbado presente nas pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

Assim como em estudos anteriores (Aderka *et al.*, 1989; Studnicka-Benke *et al.*, 1996; Gómez *et al.*, 2004; Sabry *et al.*, 2006; Janko *et al.*, 2008; Muñoz *et al.*, 2010; Wahren-Herlenius e Dörner, 2013), as pacientes do grupo LES_{REM} apresentaram um padrão aumentado das citocinas e receptores solúveis de TNF (por exemplo: maiores concentrações basais de TNF- α , IL-6, IL-10, sTNFR2) quando comparadas ao GC. Esse padrão elevado de citocinas tem sido associado com uma prevalência elevada de aterosclerose, dislipidemia, e resistência a insulina em pacientes com LES (Borovikova *et al.*, 2000; Shoenfeld *et al.*, 2005; Jara *et al.*, 2006; Hahn *et al.*, 2007; De Carvalho *et al.*, 2008; Sattar e Kitas, 2013), o que, possivelmente, aumenta o risco de doenças cardiovasculares e de mortalidade nessas pacientes. Embora o exercício crônico tem sido apontado como uma maneira eficiente de reduzir eventos cardiovasculares em doenças crônicas (Blair *et al.*, 1995; Blair *et al.*, 1996; Erikssen *et al.*, 1998), ainda há uma preocupação que o exercício crônico poderia exacerbar o quadro inflamatório em pacientes com doenças reumatológicas autoimunes. Até o presente momento, não há evidências que confirmem essa especulação, com poucos estudos mostrando que um programa de exercícios físicos não agrava o quadro clínico em doenças reumatológicas, como miopatias idiopáticas inflamatórias (Alexanderson *et al.*, 2000; Omori *et al.*, 2012; Alemo Munters *et al.*, 2013), artrite reumatóide (Ekblom *et al.*, 1975; Häkkinen *et al.*, 2003; Bilberg *et al.*, 2005; Lemmey *et al.*, 2009), e LES (Tench *et al.*, 2003; Carvalho *et al.*, 2005; Miossi *et al.*, 2012). Entretanto, nenhum

desses estudos forneceu uma análise da resposta das citocinas às sessões agudas de exercício avaliada antes e após um programa de exercício físico, o que é fundamental considerando a relação dos marcadores inflamatórios (por exemplo: citocinas e receptores solúveis de TNF) com a atividade das doenças reumatológicas autoimunes (Studnicka-Benke *et al.*, 1996; Sabry *et al.*, 2006; Chun *et al.*, 2007). O presente estudo avaliou o efeito de 12 semanas de treinamento aeróbio na resposta das citocinas e receptores solúveis a duas sessões agudas de exercício aeróbio (moderada e intensa). Nossos resultados mostraram que o treinamento aeróbio não exacerba a inflamação tanto no repouso quanto em resposta ao exercício agudo em pacientes com LES. Isso se deve aos dados pós-treinamento aeróbio não apresentarem grandes alterações em qualquer ponto de análise das citocinas e receptores solúveis de TNF. Estes resultados reforçam ainda mais a segurança do exercício físico crônico sobre o quadro inflamatório, o que refuta as especulações de que o exercício poderia ser potencialmente perigoso para pacientes com LES.

Ao contrário do conceito que o exercício físico poderia afetar negativamente o *milieu* inflamatório, o treinamento aeróbio reduziu os níveis séricos das citocinas nas pacientes do grupo LES_{REM}. Isso foi evidenciado pela redução nos níveis basais do sTNFR2 e IL-10 após as 12 semanas exercício físico. Além disso, as concentrações da IL-6, IL-10 e TNF- α , que estavam elevadas em relação ao GC antes do início do treinamento, reduziram a valores semelhantes ao GC após as 12 semanas de treinamento aeróbio. De maneira semelhante, a ASC da IL-10, IL-6, TNF α e sTNFR1 apresentaram um redução substancial após o treinamento aeróbio, o que igualou os valores do grupo LES_{REM} ao GC. Nesse sentido, tem sido sugerido que o exercício físico crônico pode apresentar um efeito anti-inflamatório por meio de três mecanismos (Gleeson *et al.*, 2011): 1) redução da gordura visceral (Tchernof e Després, 2013); 2) redução na expressão de receptores toll like em monócitos e macrófagos, com a subsequente redução da produção de citocinas inflamatórias (Flynn e Mcfarlin, 2006); 3) um aumento da produção de IL-6 seguida pelo aumento das citocinas anti-inflamatórias provenientes do músculo esquelético

(miocinas) (Pedersen e Febbraio, 2008). Dessa forma, os efeitos do treinamento físico na redução das concentrações basais de citocinas anti-inflamatórias (IL-10 e sTNFR2), assim como a redução da ASC da IL-6, IL-10 e sTNFR1 após a sessão aguda moderada, pode ser vista como prejudicial. Entretanto, de acordo com os nossos resultados, tem se observado uma resposta atenuada das citocinas após um período de treinamento físico em resposta a uma sessão aguda de exercício (Fischer *et al.*, 2004; Gokhale *et al.*, 2007). Além disso, as pacientes com LES apresentam concentrações elevadas de citocinas pró e anti-inflamatórias, as quais estão relacionadas o escore da atividade da doença (Sabry *et al.*, 2006; Chun *et al.*, 2007). Nesse sentido, uma redução tanto nas citocinas pró quanto nas anti-inflamatórias pode ser considerada como um efeito imunomodulatório homeostático do treinamento físico em pacientes com LES_{REM}.

Dessa forma, o potencial papel anti-inflamatório do exercício nas pacientes com LES_{REM} está de acordo com os achados recentes da literatura (Petersen e Pedersen, 2005; Ploeger *et al.*, 2009; Gleeson *et al.*, 2011; Walsh *et al.*, 2011; Walsh *et al.*, 2011), os quais mostram que um programa de exercícios físicos pode atenuar a inflamação sistêmica de baixo grau, especialmente, em pacientes com insuficiência cardíaca (Adamopoulos *et al.*, 2002; Conraads *et al.*, 2002), diabetes tipo 2 (Dekker *et al.*, 2007; Kadoglou *et al.*, 2007), obesidade (Ho *et al.*, 2013; Lakhdar *et al.*, 2013) e osteoartrite de joelho (Messier *et al.*, 2013). Em pacientes com doenças reumatológicas autoimunes, como as miopatias idiopáticas inflamatórias, o treinamento físico também reduziu a expressão dos genes relacionados a inflamação e aumentou a expressão dos genes relacionados a ação anti-inflamatória (Nader *et al.*, 2010). Apesar dos resultados promissores nas pacientes com LES_{REM}, estudos futuros com um programa de exercício físico prolongado são necessários para confirmar se o treinamento físico pode ser utilizado como um adjuvante no tratamento de pacientes com LES.

Além dos benefícios do treinamento aeróbio nos marcadores inflamatórios, as pacientes com LES_{REM} também apresentaram melhora significativa nos parâmetros de capacidade

aeróbia, no escore de fadiga e em determinados escores de qualidade de vida. Esses resultados estão de acordo com os demais estudos que avaliaram o efeito do treinamento em pacientes com LES (Tench *et al.*, 2003; Carvalho *et al.*, 2005; Miossi *et al.*, 2012; Dos Reis-Neto *et al.*, 2013) e reforçam a importância de um programa de exercícios físicos para a melhora das comorbidades associadas ao LES.

As limitações do estudo foram as seguintes: (1) devido à complexidade do desenho experimental, um número relativamente baixo de voluntárias foram selecionadas, o que impossibilitou a criação de um grupo de pacientes não treinadas; (2) apenas pacientes com LES em remissão da doença foram incluídas no programa de treinamento aeróbio o que não permite extrapolar as conclusões para pacientes com LES em atividade da doença; (3) o período de treinamento aeróbio foi relativamente pequeno, sendo necessários estudos futuros com protocolos de treinamento físico mais prolongados.

7. Conclusões

Uma sessão aguda de exercício moderado ou intenso leva a alterações pequenas e transitórias na concentração sérica de citocinas e de sTNFRs, os quais estão totalmente normalizados 24 horas após o término da sessão no GC e em pacientes com LES_{REM} e LES_{ATIV}. De maneira geral, os achados do presente estudo mostram que uma sessão aguda de exercício moderado ou intenso parecem não exacerbar o quadro inflamatório de pacientes com LES_{REM} e LES_{ATIV}, o que vem de encontro com a preocupação que o exercício físico poderia aumentar o processo inflamatório nesses pacientes.

Adicionalmente, uma sessão aguda de exercício intenso altera a expressão gênica em leucócitos circulantes de pacientes com LES_{REM} e LES_{ATIV}, embora em menor quantidade quando comparado ao GC. Além disso, parece que o exercício agudo promove uma alteração equilibrada de genes relacionados a ativação e desativação da resposta inflamatória nos grupos LES_{REM}, LES_{ATIV} e GC.

Por fim, 12 semanas de treinamento aeróbio não exacerbam o quadro inflamatório de pacientes com LES_{REM} no basal ou em resposta a sessões agudas de exercício moderado e intenso. Além disso, o programa de exercício aeróbio atenuou o quadro inflamatório exacerbado, sugerindo que a prática regular de exercícios físicos pode levar a um efeito imunomodulatório benéfico em pacientes com LES.

8. Referências

ADAMOPOULOS, S. et al. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v. 39, n. 4, p. 653-63, Feb 2002. ISSN 0735-1097. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11849865> >.

ADERKA, D.; LE, J. M.; VILCEK, J. IL-6 inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor production in cultured human monocytes, U937 cells, and in mice. **J Immunol**, v. 143, n. 11, p. 3517-23, Dec 1989. ISSN 0022-1767. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2584704> >.

AKIRA, S.; TAKEDA, K. Toll-like receptor signalling. **Nat Rev Immunol**, v. 4, n. 7, p. 499-511, Jul 2004. ISSN 1474-1733. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15229469> >.

ALEMO MUNTERS, L. et al. Improved exercise performance and increased aerobic capacity after endurance training of patients with stable polymyositis and dermatomyositis. **Arthritis Res Ther**, v. 15, n. 4, p. R83, Aug 2013. ISSN 1478-6362. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23941324> >.

ALEXANDERSON, H.; LUNDBERG, I. E. Exercise as a therapeutic modality in patients with idiopathic inflammatory myopathies. **Curr Opin Rheumatol**, v. 24, n. 2, p. 201-7, Mar 2012. ISSN 1531-6963. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22189517> >.

ALEXANDERSON, H. et al. The safety of a resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis. **Scand J Rheumatol**, v. 29, n. 5, p. 295-301, 2000. ISSN 0300-9742. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11093595> >.

ALEXANDERSON, H.; STENSTRÖM, C. H.; LUNDBERG, I. Safety of a home exercise programme in patients with polymyositis and dermatomyositis: a pilot study. **Rheumatology (Oxford)**, v. 38, n. 7, p. 608-11, Jul 1999. ISSN 1462-0324. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10461472> >.

APPEL, H.; LODDENKEMPER, C.; MIOSSEC, P. Rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis - pathology of acute inflammation. **Clin Exp Rheumatol**, v. 27, n. 4 Suppl 55, p. S15-9, 2009 Jul-Aug 2009. ISSN 0392-856X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822040> >.

ARASAPPAN, D. et al. Meta-analysis of microarray data using a pathway-based approach identifies a 37-gene expression signature for systemic lupus erythematosus in human peripheral blood mononuclear cells. **BMC Med**, v. 9, p. 65, 2011. ISSN 1741-7015. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21624134> >.

ASANUMA, Y. et al. Increased concentration of proatherogenic inflammatory cytokines

in systemic lupus erythematosus: relationship to cardiovascular risk factors. **J Rheumatol**, v. 33, n. 3, p. 539-45, Mar 2006. ISSN 0315-162X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16463434> >.

AVRĂMESCU, C. et al. Cytokine panel and histopathological aspects in the systemic lupus erythematosus. **Rom J Morphol Embryol**, v. 51, n. 4, p. 633-40, 2010. ISSN 1220-0522. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21103619> >.

AYÁN, C.; MARTÍN, V. Systemic lupus erythematosus and exercise. **Lupus**, v. 16, n. 1, p. 5-9, 2007. ISSN 0961-2033. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17283578> >.

BANSI, J. et al. Training in MS: influence of two different endurance training protocols (aquatic versus overland) on cytokine and neurotrophin concentrations during three week randomized controlled trial. **Mult Scler**, v. 19, n. 5, p. 613-21, Apr 2013. ISSN 1477-0970. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22936334> >.

BASLUND, B. et al. Effect of 8 wk of bicycle training on the immune system of patients with rheumatoid arthritis. **J Appl Physiol**, v. 75, n. 4, p. 1691-5, Oct 1993. ISSN 8750-7587. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8282621> >.

BENATTI, F. B. et al. **Differential effects of exercise training on the lipid profile in healthy individuals and systemic lupus erythematosus patients.**: Rheumatology International in press.

BIASUCCI, L. M. et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. **Circulation**, v. 94, n. 5, p. 874-7, Sep 1996. ISSN 0009-7322. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8790019> >.

BILBERG, A.; AHLÉN, M.; MANNERKORPI, K. Moderately intensive exercise in a temperate pool for patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled study. **Rheumatology (Oxford)**, v. 44, n. 4, p. 502-8, Apr 2005. ISSN 1462-0324. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15728422> >.

BLAIR, S. N. et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. **JAMA**, v. 276, n. 3, p. 205-10, Jul 1996. ISSN 0098-7484. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8667564> >.

_____. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. **JAMA**, v. 273, n. 14, p. 1093-8, Apr 1995. ISSN 0098-7484. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7707596> >.

BORBA, E. F. et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 48, n. 4, p. 12, 2008.

BOROVIKOVA, L. V. et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic

inflammatory response to endotoxin. **Nature**, v. 405, n. 6785, p. 458-62, May 2000. ISSN 0028-0836. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10839541> >.

BRENNER, I. K. et al. Impact of three different types of exercise on components of the inflammatory response. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**, v. 80, n. 5, p. 452-60, Oct 1999. ISSN 0301-5548. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10502079> >.

BÜTTNER, P. et al. Exercise affects the gene expression profiles of human white blood cells. **J Appl Physiol (1985)**, v. 102, n. 1, p. 26-36, Jan 2007. ISSN 8750-7587. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16990507> >.

CADET, P. et al. Cyclic exercise induces anti-inflammatory signal molecule increases in the plasma of Parkinson's patients. **Int J Mol Med**, v. 12, n. 4, p. 485-92, Oct 2003. ISSN 1107-3756. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12964024> >.

CANTARELLI, F. B. et al. Quality of life in patients with osteoporosis fractures: cultural adaptation, reliability and validity of the Osteoporosis Assessment Questionnaire. **Clin Exp Rheumatol**, v. 17, n. 5, p. 547-51, 1999 Sep-Oct 1999. ISSN 0392-856X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10544837> >.

CARROLL, M. C. A protective role for innate immunity in systemic lupus erythematosus. **Nat Rev Immunol**, v. 4, n. 10, p. 825-31, Oct 2004. ISSN 1474-1733. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15459673> >.

CARVALHO, M. R. et al. Effects of supervised cardiovascular training program on exercise tolerance, aerobic capacity, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 53, n. 6, p. 838-44, Dec 2005. ISSN 0004-3591. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16342102> >.

CASH, H. et al. Interleukin 6 (IL-6) deficiency delays lupus nephritis in MRL-Fas^{lpr} mice: the IL-6 pathway as a new therapeutic target in treatment of autoimmune kidney disease in systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol**, v. 37, n. 1, p. 60-70, Jan 2010. ISSN 0315-162X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19955044> >.

CASTELLANO, V.; PATEL, D. I.; WHITE, L. J. Cytokine responses to acute and chronic exercise in multiple sclerosis. **J Appl Physiol**, v. 104, n. 6, p. 1697-702, Jun 2008. ISSN 8750-7587. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18388249> >.

CHAN, R. W. et al. Imbalance of Th1/Th2 transcription factors in patients with lupus nephritis. **Rheumatology (Oxford)**, v. 45, n. 8, p. 951-7, Aug 2006. ISSN 1462-0324. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16461436> >.

CHEN, E. Y. et al. Enrichr: interactive and collaborative HTML5 gene list enrichment analysis tool. **BMC Bioinformatics**, v. 14, p. 128, 2013. ISSN 1471-2105. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23586463> >.

CHEN, G. Y.; NUÑEZ, G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. **Nat Rev Immunol**, v. 10, n. 12, p. 826-37, Dec 2010. ISSN 1474-1741. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21088683> >.

CHUN, H. Y. et al. Cytokine IL-6 and IL-10 as biomarkers in systemic lupus erythematosus. **J Clin Immunol**, v. 27, n. 5, p. 461-6, Sep 2007. ISSN 0271-9142. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17587156> >.

CLARKE-JENSSEN, A. C. et al. Effects of supervised aerobic exercise in patients with systemic lupus erythematosus: a pilot study. **Arthritis Rheum**, v. 53, n. 2, p. 308-12, Apr 2005. ISSN 0004-3591. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15818657> >.

CONNOLLY, P. H. et al. Effects of exercise on gene expression in human peripheral blood mononuclear cells. **J Appl Physiol (1985)**, v. 97, n. 4, p. 1461-9, Oct 2004. ISSN 8750-7587. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15194674> >.

CONRAADS, V. M. et al. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF-alpha receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. **Eur Heart J**, v. 23, n. 23, p. 1854-60, Dec 2002. ISSN 0195-668X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12445534> >.

COOPER, D. M. et al. Dangerous exercise: lessons learned from dysregulated inflammatory responses to physical activity. **J Appl Physiol (1985)**, v. 103, n. 2, p. 700-9, Aug 2007. ISSN 8750-7587. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495117> >.

CROW, M. K.; WOHLGEMUTH, J. Microarray analysis of gene expression in lupus. **Arthritis Res Ther**, v. 5, n. 6, p. 279-87, 2003. ISSN 1478-6362. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14680503> >.

DA SILVA, A. et al. The effect of acute physical exercise on cytokine levels in patients with systemic lupus erythematosus. **Lupus**, Oct 2013. ISSN 1477-0962. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24135080> >.

DE CARVALHO, J. F.; BONFÁ, E.; BORBA, E. F. Systemic lupus erythematosus and "lupus dyslipoproteinemia". **Autoimmun Rev**, v. 7, n. 3, p. 246-50, Jan 2008. ISSN 1568-9972. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18190886> >.

DE PAEPE, B.; CREUS, K. K.; DE BLEECKER, J. L. The tumor necrosis factor superfamily of cytokines in the inflammatory myopathies: potential targets for therapy. **Clin Dev Immunol**, v. 2012, p. 369432, 2012. ISSN 1740-2530. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22110532> >.

DEKKER, M. J. et al. An exercise intervention without weight loss decreases circulating interleukin-6 in lean and obese men with and without type 2 diabetes mellitus. **Metabolism**, v. 56, n. 3, p. 332-8, Mar 2007. ISSN 0026-0495. Available at: <

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17292721> >.

DOS REIS-NETO, E. T. et al. Supervised physical exercise improves endothelial function in patients with systemic lupus erythematosus. **Rheumatology (Oxford)**, v. 52, n. 12, p. 2187-95, Dec 2013. ISSN 1462-0332. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23970541> >.

EKBLOM, B. et al. Effect of short-term physical training on patients with rheumatoid arthritis I. **Scand J Rheumatol**, v. 4, n. 2, p. 80-6, 1975. ISSN 0300-9742. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1135612> >.

ERIKSSEN, G. et al. Changes in physical fitness and changes in mortality. **Lancet**, v. 352, n. 9130, p. 759-62, Sep 1998. ISSN 0140-6736. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9737279> >.

FELDMAN, C. H. et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among U.S. adults with medicaid coverage, 2000-2004. **Arthritis Rheum**, Nov 2012. ISSN 1529-0131. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23203603> >.

FISCHER, C. P. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? **Exerc Immunol Rev**, v. 12, p. 6-33, 2006. ISSN 1077-5552. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17201070> >.

FISCHER, C. P. et al. Endurance training reduces the contraction-induced interleukin-6 mRNA expression in human skeletal muscle. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 287, n. 6, p. E1189-94, Dec 2004. ISSN 0193-1849. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15304377> >.

FLYNN, M. G.; MCFARLIN, B. K. Toll-like receptor 4: link to the anti-inflammatory effects of exercise? **Exerc Sport Sci Rev**, v. 34, n. 4, p. 176-81, Oct 2006. ISSN 0091-6331. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17031256> >.

GAESSER, G. A.; POOLE, D. C. The slow component of oxygen uptake kinetics in humans. **Exerc Sport Sci Rev**, v. 24, p. 35-71, 1996. ISSN 0091-6331. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8744246> >.

GIRALDO, E. et al. Exercise intensity-dependent changes in the inflammatory response in sedentary women: role of neuroendocrine parameters in the neutrophil phagocytic process and the pro-/anti-inflammatory cytokine balance. **Neuroimmunomodulation**, v. 16, n. 4, p. 237-44, 2009. ISSN 1423-0216. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19365147> >.

GLEESON, M. et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. **Nat Rev Immunol**, v. 11, n. 9, p. 607-15, Sep 2011. ISSN 1474-1741. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21818123> >.

GOKHALE, R.; CHANDRASHEKARA, S.; VASANTHAKUMAR, K. C. Cytokine response to strenuous exercise in athletes and non-athletes--an adaptive response. **Cytokine**, v. 40, n. 2, p. 123-7, Nov 2007. ISSN 1096-0023. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17950614> >.

GOLDHAMMER, E. et al. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. **Int J Cardiol**, v. 100, n. 1, p. 93-9, Apr 2005. ISSN 0167-5273. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15820291> >.

GOMES, W. F. et al. Effect of aerobic training on plasma cytokines and soluble receptors in elderly women with knee osteoarthritis, in response to acute exercise. **Clin Rheumatol**, v. 31, n. 5, p. 759-66, May 2012. ISSN 1434-9949. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22215119> >.

GÓMEZ, D. et al. Th1/Th2 cytokines in patients with systemic lupus erythematosus: is tumor necrosis factor alpha protective? **Semin Arthritis Rheum**, v. 33, n. 6, p. 404-13, Jun 2004. ISSN 0049-0172. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15190525> >.

HAHN, B. H. et al. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. **J Autoimmun**, v. 28, n. 2-3, p. 69-75, 2007 Mar-May 2007. ISSN 0896-8411. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17433865> >.

HAN, G. M. et al. Analysis of gene expression profiles in human systemic lupus erythematosus using oligonucleotide microarray. **Genes Immun**, v. 4, n. 3, p. 177-86, Apr 2003. ISSN 1466-4879. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12700592> >.

HELMARK, I. C. et al. Exercise increases interleukin-10 levels both intraarticularly and peri-synovially in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. **Arthritis Res Ther**, v. 12, n. 4, p. R126, 2010. ISSN 1478-6362. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20594330> >.

HO, S. S. et al. Effects of chronic exercise training on inflammatory markers in Australian overweight and obese individuals in a randomized controlled trial. **Inflammation**, v. 36, n. 3, p. 625-32, Jun 2013. ISSN 1573-2576. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23250821> >.

HOBL, E. L. et al. The influence of methotrexate on the gene expression of the pro-inflammatory cytokine IL-12A in the therapy of rheumatoid arthritis. **Clin Exp Rheumatol**, v. 29, n. 6, p. 963-9, 2011 Nov-Dec 2011. ISSN 0392-856X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22133036> >.

HOCHBERG, M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 40, n. 9, p.

1725, Sep 1997. ISSN 0004-3591. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9324032> >.

HÄKKINEN, A. et al. Effects of dynamic strength training on physical function, Valpar 9 work sample test, and working capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v. 49, n. 1, p. 71-7, Feb 2003. ISSN 0004-3591. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12579596> >.

ILLEI, G. G. et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. **Arthritis Rheum**, v. 62, n. 2, p. 542-52, Feb 2010. ISSN 0004-3591. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20112381> >.

ISHIDA, H. et al. Continuous administration of anti-interleukin 10 antibodies delays onset of autoimmunity in NZB/W F1 mice. **J Exp Med**, v. 179, n. 1, p. 305-10, Jan 1994. ISSN 0022-1007. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8270873> >.

ISHII, T. et al. Isolation and expression profiling of genes upregulated in the peripheral blood cells of systemic lupus erythematosus patients. **DNA Res**, v. 12, n. 6, p. 429-39, 2005. ISSN 1756-1663. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16769699> >.

JANKO, C. et al. Inflammatory clearance of apoptotic remnants in systemic lupus erythematosus (SLE). **Autoimmun Rev**, v. 8, n. 1, p. 9-12, Oct 2008. ISSN 1873-0183. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18703173> >.

JARA, L. J. et al. Accelerated atherosclerosis, immune response and autoimmune rheumatic diseases. **Autoimmun Rev**, v. 5, n. 3, p. 195-201, Mar 2006. ISSN 1568-9972. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16483919> >.

JOSS, A. et al. IL-10 directly acts on T cells by specifically altering the CD28 co-stimulation pathway. **Eur J Immunol**, v. 30, n. 6, p. 1683-90, Jun 2000. ISSN 0014-2980. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10898505> >.

KADOGLU, N. P. et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 14, n. 6, p. 837-43, Dec 2007. ISSN 1741-8267. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18043308> >.

KILLCOYNE, S. et al. Cytoscape: a community-based framework for network modeling. **Methods Mol Biol**, v. 563, p. 219-39, 2009. ISSN 1064-3745. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19597788> >.

KOMATSUDA, A. et al. Up-regulated expression of Toll-like receptors mRNAs in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. **Clin Exp Immunol**, v. 152, n. 3, p. 482-7, Jun 2008. ISSN 1365-2249. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18373699> >.

KRUPP, L. B. et al. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. **Arch Neurol**, v. 46, n. 10, p. 1121-3, Oct 1989. ISSN 0003-9942. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2803071> >.

KYTTARIS, V. C.; JUANG, Y. T.; TSOKOS, G. C. Immune cells and cytokines in systemic lupus erythematosus: an update. **Curr Opin Rheumatol**, v. 17, n. 5, p. 518-22, Sep 2005. ISSN 1040-8711. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093827> >.

LAKHDAR, N. et al. Diet and diet combined with chronic aerobic exercise decreases body fat mass and alters plasma and adipose tissue inflammatory markers in obese women. **Inflammation**, v. 36, n. 6, p. 1239-47, Dec 2013. ISSN 1573-2576. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715820> >.

LAPIER, T. K. Glucocorticoid-induced muscle atrophy. The role of exercise in treatment and prevention. **J Cardiopulm Rehabil**, v. 17, n. 2, p. 76-84, 1997 Mar-Apr 1997. ISSN 0883-9212. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9101384> >.

LEE, D. H. et al. Effects of a 12-week home-based exercise program on the level of physical activity, insulin, and cytokines in colorectal cancer survivors: a pilot study. **Support Care Cancer**, v. 21, n. 9, p. 2537-45, Sep 2013. ISSN 1433-7339. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23636649> >.

LEE, H. M.; SUGINO, H.; NISHIMOTO, N. Cytokine networks in systemic lupus erythematosus. **J Biomed Biotechnol**, v. 2010, p. 676284, 2010. ISSN 1110-7251. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20414360> >.

LEMMEY, A. B. et al. Effects of high-intensity resistance training in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. **Arthritis Rheum**, v. 61, n. 12, p. 1726-34, Dec 2009. ISSN 0004-3591. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19950325> >.

LIANG, M. H. et al. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 32, n. 9, p. 1107-18, Sep 1989. ISSN 0004-3591. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2775320> >.

LINDMARK, E. et al. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. **JAMA**, v. 286, n. 17, p. 2107-13, Nov 2001. ISSN 0098-7484. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11694151> >.

LIT, L. C. et al. Elevated gene expression of Th1/Th2 associated transcription factors is correlated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol**, v. 34, n. 1, p. 89-96, Jan 2007. ISSN 0315-162X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17117487> >.

LLORENTE, L. et al. Clinical and biologic effects of anti-interleukin-10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 43, n. 8, p. 1790-800, Aug 2000. ISSN 0004-3591. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10943869> >.

LUNDBERG, I. et al. Cytokine production in muscle tissue of patients with idiopathic inflammatory myopathies. **Arthritis Rheum**, v. 40, n. 5, p. 865-74, May 1997. ISSN 0004-3591. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9153548> >.

LUNDBERG, I. E.; HELMERS, S. B. The type I interferon system in idiopathic inflammatory myopathies. **Autoimmunity**, v. 43, n. 3, p. 239-43, Apr 2010. ISSN 1607-842X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20187702> >.

LUNDBERG, I. E.; NADER, G. A. Molecular effects of exercise in patients with inflammatory rheumatic disease. **Nat Clin Pract Rheumatol**, v. 4, n. 11, p. 597-604, Nov 2008. ISSN 1745-8390. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18839010> >.

MAHMOUD, R. A.; EL-GENDI, H. I.; AHMED, H. H. Serum neopterin, tumor necrosis factor-alpha and soluble tumor necrosis factor receptor II (p75) levels and disease activity in Egyptian female patients with systemic lupus erythematosus. **Clin Biochem**, v. 38, n. 2, p. 134-41, Feb 2005. ISSN 0009-9120. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15642275> >.

MATHUR, N.; PEDERSEN, B. K. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. **Mediators Inflamm**, v. 2008, p. 109502, 2008. ISSN 1466-1861. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19148295> >.

MEDZHITOV, R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 771-6, Mar 2010. ISSN 1097-4172. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20303867> >.

MESSIER, S. P. et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. **JAMA**, v. 310, n. 12, p. 1263-73, Sep 2013. ISSN 1538-3598. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24065013> >.

MIHARA, M. et al. IL-6 receptor blockage inhibits the onset of autoimmune kidney disease in NZB/W F1 mice. **Clin Exp Immunol**, v. 112, n. 3, p. 397-402, Jun 1998. ISSN 0009-9104. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9649207> >.

MIOSSI, R. 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)**, v. 64, n. 8, p. 1159-66, Aug 2012. ISSN 2151-4658. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22438298> >.

MOGHADAM-KIA, S.; WERTH, V. P. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects. **Int J Dermatol**, v. 49, n. 3, p. 239-48, Mar 2010. ISSN 1365-4632. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20465658> >.

MOHAN, C.; DATTA, S. K. Lupus: key pathogenic mechanisms and contributing factors. **Clin Immunol Immunopathol**, v. 77, n. 3, p. 209-20, Dec 1995. ISSN 0090-1229. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7586730> >.

MOLDOVEANU, A. I.; SHEPHARD, R. J.; SHEK, P. N. Exercise elevates plasma levels but not gene expression of IL-1 β , IL-6, and TNF- α in blood mononuclear cells. **J Appl Physiol** (1985), v. 89, n. 4, p. 1499-504, Oct 2000. ISSN 8750-7587. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11007588> >.

MONTOJO, J. et al. GeneMANIA Cytoscape plugin: fast gene function predictions on the desktop. **Bioinformatics**, v. 26, n. 22, p. 2927-8, Nov 2010. ISSN 1367-4811. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20926419> >.

MORI, T. et al. IL-1 β and TNF α -initiated IL-6-STAT3 pathway is critical in mediating inflammatory cytokines and RANKL expression in inflammatory arthritis. **Int Immunol**, v. 23, n. 11, p. 701-12, Nov 2011. ISSN 1460-2377. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21937456> >.

MURRAY, P. J. The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. **J Immunol**, v. 178, n. 5, p. 2623-9, Mar 2007. ISSN 0022-1767. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17312100> >.

MUÑOZ, L. E. et al. Autoimmunity and chronic inflammation - two clearance-related steps in the etiopathogenesis of SLE. **Autoimmun Rev**, v. 10, n. 1, p. 38-42, Nov 2010. ISSN 1873-0183. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20817127> >.

NADER, G. A. et al. A longitudinal, integrated, clinical, histological and mRNA profiling study of resistance exercise in myositis. **Mol Med**, v. 16, n. 11-12, p. 455-64, 2010 Nov-Dec 2010. ISSN 1528-3658. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20809047> >.

NAKA, T.; NISHIMOTO, N.; KISHIMOTO, T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. **Arthritis Res**, v. 4 Suppl 3, p. S233-42, 2002. ISSN 1465-9905. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12110143> >.

NEUBAUER, O. et al. Time-course dependent changes in the transcriptome of human skeletal muscle during recovery from endurance exercise: from inflammation to adaptive remodeling. **J Appl Physiol** (1985), Dec 2013. ISSN 1522-1601. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24311745> >.

NIEBAUER, J. Effects of exercise training on inflammatory markers in patients with heart failure. **Heart Fail Rev**, v. 13, n. 1, p. 39-49, Feb 2008. ISSN 1382-4147. Available at: <

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17922189> >.

O'NEILL, S.; CERVERA, R. Systemic lupus erythematosus. **Best Pract Res Clin Rheumatol**, v. 24, n. 6, p. 841-55, Dec 2010. ISSN 1532-1770. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21665130> >.

OHL, K.; TENBROCK, K. Inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus. **J Biomed Biotechnol**, v. 2011, p. 432595, 2011. ISSN 1110-7251. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22028588> >.

OMORI, C. H. et al. Exercise training in juvenile dermatomyositis. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 64, n. 8, p. 1186-94, Aug 2012. ISSN 2151-4658. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22505288> >.

OSTROWSKI, K. et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. **J Physiol**, v. 515 (Pt 1), p. 287-91, Feb 1999. ISSN 0022-3751. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9925898> >.

PEAKE, J. et al. Changes in neutrophil surface receptor expression, degranulation, and respiratory burst activity after moderate- and high-intensity exercise. **J Appl Physiol**, v. 97, n. 2, p. 612-8, Aug 2004. ISSN 8750-7587. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15075305> >.

PEAKE, J. M. et al. Plasma cytokine changes in relation to exercise intensity and muscle damage. **Eur J Appl Physiol**, v. 95, n. 5-6, p. 514-21, Dec 2005. ISSN 1439-6319. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16151834> >.

PEDERSEN, B. K. Muscle as a secretory organ. **Compr Physiol**, v. 3, n. 3, p. 1337-62, Jul 2013. ISSN 2040-4603. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897689> >.

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. **Physiol Rev**, v. 88, n. 4, p. 1379-406, Oct 2008. ISSN 0031-9333. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18923185> >.

_____. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. **Nat Rev Endocrinol**, v. 8, n. 8, p. 457-65, Aug 2012. ISSN 1759-5037. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473333> >.

PEDERSEN, B. K.; FISCHER, C. P. Beneficial health effects of exercise--the role of IL-6 as a myokine. **Trends Pharmacol Sci**, v. 28, n. 4, p. 152-6, Apr 2007. ISSN 0165-6147. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17331593> >.

PEDERSEN, B. K.; HOFFMAN-GOETZ, L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. **Physiol Rev**, v. 80, n. 3, p. 1055-81, Jul 2000. ISSN 0031-9333. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10893431> >.

PERANDINI, L. A. et al. Exercise as a therapeutic tool to counteract inflammation and clinical symptoms in autoimmune rheumatic diseases. **Autoimmun Rev**, v. 12, n. 2, p. 218-24, Dec 2012. ISSN 1873-0183. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22776785> >.

_____. **Inflammatory cytokine kinetics to single bouts of acute moderate and intense aerobic exercise in women with active and inactive systemic lupus erythematosus.** *Exercise Immunology Review*. 21: in press p. 2015.

PETERSEN, A. M.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. **J Appl Physiol**, v. 98, n. 4, p. 1154-62, Apr 2005. ISSN 8750-7587. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15772055> >.

PETRI, M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. **Best Pract Res Clin Rheumatol**, v. 16, n. 5, p. 847-58, Dec 2002. ISSN 1521-6942. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12473278> >.

PLOEGER, H. E. et al. The effects of acute and chronic exercise on inflammatory markers in children and adults with a chronic inflammatory disease: a systematic review. **Exerc Immunol Rev**, v. 15, p. 6-41, 2009. ISSN 1077-5552. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19957870> >.

POETKER, D. M.; REH, D. D. A comprehensive review of the adverse effects of systemic corticosteroids. **Otolaryngol Clin North Am**, v. 43, n. 4, p. 753-68, Aug 2010. ISSN 1557-8259. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20599080> >.

POOLE, D. C.; WILKERSON, D. P.; JONES, A. M. Validity of criteria for establishing maximal O₂ uptake during ramp exercise tests. **Eur J Appl Physiol**, v. 102, n. 4, p. 403-10, Mar 2008. ISSN 1439-6319. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968581> >.

POSTAL, M.; APPENZELLER, S. The role of Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. **Cytokine**, v. 56, n. 3, p. 537-43, Dec 2011. ISSN 1096-0023. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907587> >.

QING, X.; PUTTERMAN, C. Gene expression profiling in the study of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. **Autoimmun Rev**, v. 3, n. 7-8, p. 505-9, Nov 2004. ISSN 1568-9972. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15546798> >.

RABINOVICH, R. A. et al. Increased tumour necrosis factor-alpha plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients. **Eur Respir J**, v. 21, n. 5, p. 789-94, May 2003. ISSN 0903-1936. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12765422> >.

RADOM-AIZIK, S. et al. Effects of 30 min of aerobic exercise on gene expression in human neutrophils. **J Appl Physiol (1985)**, v. 104, n. 1, p. 236-43, Jan 2008. ISSN

8750-7587. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006867> >.

RAHMAN, A.; ISENBERG, D. A. Systemic lupus erythematosus. **N Engl J Med**, v. 358, n. 9, p. 929-39, Feb 2008. ISSN 1533-4406. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18305268> >.

RALL, L. C. et al. Effects of progressive resistance training on immune response in aging and chronic inflammation. **Med Sci Sports Exerc**, v. 28, n. 11, p. 1356-65, Nov 1996. ISSN 0195-9131. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8933485> >.

RAMSEY-GOLDMAN, R. et al. A pilot study on the effects of exercise in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Care Res**, v. 13, n. 5, p. 262-9, Oct 2000. ISSN 0893-7524. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14635294> >.

RIBEIRO, F. et al. Exercise training increases interleukin-10 after an acute myocardial infarction: a randomised clinical trial. **Int J Sports Med**, v. 33, n. 3, p. 192-8, Mar 2012. ISSN 1439-3964. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22187388> >.

ROBB-NICHOLSON, L. C. et al. Effects of aerobic conditioning in lupus fatigue: a pilot study. **Br J Rheumatol**, v. 28, n. 6, p. 500-5, Dec 1989. ISSN 0263-7103. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2590802> >.

SABRY, A. et al. Correlation between levels of TNF-alpha and IL-6 and hematological involvement in SLE Egyptian patients with lupus nephritis. **Int Urol Nephrol**, v. 38, n. 3-4, p. 731-7, 2006. ISSN 0301-1623. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17260180> >.

_____. Proinflammatory cytokines (TNF-alpha and IL-6) in Egyptian patients with SLE: its correlation with disease activity. **Cytokine**, v. 35, n. 3-4, p. 148-53, Aug 2006. ISSN 1043-4666. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17027280> >.

SANTIAGO-RABER, M. L. et al. Type-I interferon receptor deficiency reduces lupus-like disease in NZB mice. **J Exp Med**, v. 197, n. 6, p. 777-88, Mar 2003. ISSN 0022-1007. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12642605> >.

SATTAR, N.; KITAS, G. D. Rheumatoid arthritis: Testing the inflammation-insulin resistance link in clinical trials. **Nat Rev Rheumatol**, v. 9, n. 12, p. 702-3, Dec 2013. ISSN 1759-4804. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24247367> >.

SCHLAGER, O. et al. Impact of exercise training on inflammation and platelet activation in patients with intermittent claudication. **Swiss Med Wkly**, v. 142, p. w13623, 2012. ISSN 1424-3997. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22893497> >.

SCHUETZE, N. et al. IL-12 family members: differential kinetics of their TLR4-mediated induction by Salmonella enteritidis and the impact of IL-10 in bone marrow-derived macrophages. **Int Immunol**, v. 17, n. 5, p. 649-59, May 2005. ISSN 0953-8178. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837713> >.

SCHULZ, K. H. et al. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. **J Neurol Sci**, v. 225, n. 1-2, p. 11-8, Oct 2004. ISSN 0022-510X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15465080> >.

SCOTT, J. P. et al. Effect of exercise intensity on the cytokine response to an acute bout of running. **Med Sci Sports Exerc**, v. 43, n. 12, p. 2297-306, Dec 2011. ISSN 1530-0315. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21552156> >.

SENN, J. J. et al. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. **Diabetes**, v. 51, n. 12, p. 3391-9, Dec 2002. ISSN 0012-1797. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12453891> >.

SHEHATA, M. et al. Effect of combined spa-exercise therapy on circulating TGF-beta1 levels in patients with ankylosing spondylitis. **Wien Klin Wochenschr**, v. 118, n. 9-10, p. 266-72, May 2006. ISSN 0043-5325. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16810484> >.

SHOENFELD, Y. et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. **Circulation**, v. 112, n. 21, p. 3337-47, Nov 2005. ISSN 1524-4539. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16301360> >.

SIM, M. et al. Effect of exercise modality and intensity on post-exercise interleukin-6 and hepcidin levels. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v. 23, n. 2, p. 178-86, Apr 2013. ISSN 1543-2742. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23070801> >.

SIVALINGAM, S. P. et al. In vivo pro- and anti-inflammatory cytokines in normal and patients with rheumatoid arthritis. **Ann Acad Med Singapore**, v. 36, n. 2, p. 96-9, Feb 2007. ISSN 0304-4602. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17364074> >.

SLOAN, R. P. et al. Aerobic exercise attenuates inducible TNF production in humans. **J Appl Physiol**, v. 103, n. 3, p. 1007-11, Sep 2007. ISSN 8750-7587. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17626836> >.

STARKIE, R. et al. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. **FASEB J**, v. 17, n. 8, p. 884-6, May 2003. ISSN 1530-6860. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12626436> >.

STEENSBERG, A. et al. IL-6 and TNF-alpha expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 283, n. 6, p. E1272-8, Dec 2002. ISSN 0193-1849. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12388119> >.

STRÖMBECK, B.; JACOBSSON, L. T. The role of exercise in the rehabilitation of patients with systemic lupus erythematosus and patients with primary Sjögren's

syndrome. **Curr Opin Rheumatol**, v. 19, n. 2, p. 197-203, Mar 2007. ISSN 1040-8711. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17278938> >.

STUDNICKA-BENKE, A. et al. Tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors parallel clinical disease and autoimmune activity in systemic lupus erythematosus. **Br J Rheumatol**, v. 35, n. 11, p. 1067-74, Nov 1996. ISSN 0263-7103. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8948291> >.

SU, D. L. et al. Roles of pro- and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of SLE. **J Biomed Biotechnol**, v. 2012, p. 347141, 2012. ISSN 1110-7251. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22500087> >.

SVENUNGSSON, E. et al. TNF-alpha: a link between hypertriglyceridaemia and inflammation in SLE patients with cardiovascular disease. **Lupus**, v. 12, n. 6, p. 454-61, 2003. ISSN 0961-2033. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12873047> >.

TCHERNOF, A.; DESPRÉS, J. P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. **Physiol Rev**, v. 93, n. 1, p. 359-404, Jan 2013. ISSN 1522-1210. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23303913> >.

TENCH, C. M. et al. Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise. **Rheumatology (Oxford)**, v. 42, n. 9, p. 1050-4, Sep 2003. ISSN 1462-0324. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12730519> >.

TSOKOS, G. C. Systemic lupus erythematosus. **N Engl J Med**, v. 365, n. 22, p. 2110-21, Dec 2011. ISSN 1533-4406. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22129255> >.

ULLUM, H. et al. Bicycle exercise enhances plasma IL-6 but does not change IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-6, or TNF-alpha pre-mRNA in BMNC. **J Appl Physiol (1985)**, v. 77, n. 1, p. 93-7, Jul 1994. ISSN 8750-7587. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7961280> >.

VAN DE GARDE, M. D. et al. Chronic exposure to glucocorticoids shapes gene expression and modulates innate and adaptive activation pathways in macrophages with distinct changes in leukocyte attraction. **J Immunol**, v. 192, n. 3, p. 1196-208, Feb 2014. ISSN 1550-6606. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24395918> >.

VILAR, M. J. P.; RODRIGUES, J. M.; SATO, E. I. Incidência de Lúpus Eritematoso Sistêmico em Natal, RN – Brasil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 43, n. 6, p. 5, 2003.

WAHREN-HERLENIUS, M.; DÖRNER, T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. **Lancet**, v. 382, n. 9894, p. 819-31, Aug 2013. ISSN 1474-547X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23993191> >.

WALSH, N. P. et al. Position statement. Part two: Maintaining immune health. **Exerc Immunol Rev**, v. 17, p. 64-103, 2011. ISSN 1077-5552. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21446353> >.

_____. Position statement. Part one: Immune function and exercise. **Exerc Immunol Rev**, v. 17, p. 6-63, 2011. ISSN 1077-5552. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21446352> >.

WASSERMAN, K. et al. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. **J Appl Physiol**, v. 35, n. 2, p. 236-43, Aug 1973. ISSN 0021-8987. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4723033> >.

YAP, D. Y.; LAI, K. N. Cytokines and their roles in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus: from basics to recent advances. **J Biomed Biotechnol**, v. 2010, p. 365083, 2010. ISSN 1110-7251. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20467470> >.

YIN, Z. et al. IL-10 regulates murine lupus. **J Immunol**, v. 169, n. 4, p. 2148-55, Aug 2002. ISSN 0022-1767. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12165544> >.

YUEN, H. K. et al. Using Wii Fit to reduce fatigue among African American women with systemic lupus erythematosus: a pilot study. **Lupus**, v. 20, n. 12, p. 1293-9, Oct 2011. ISSN 1477-0962. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21700656> >.

ZHU, J.; YAMANE, H.; PAUL, W. E. Differentiation of effector CD4 T cell populations (*). **Annu Rev Immunol**, v. 28, p. 445-89, 2010. ISSN 1545-3278. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20192806> >.

ZHU, L. J.; YANG, X.; YU, X. Q. Anti-TNF-alpha therapies in systemic lupus erythematosus. **J Biomed Biotechnol**, v. 2010, p. 465898, 2010. ISSN 1110-7251. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20625488> >.

ANEXO I

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 22/06/2011, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0185/11**, intitulado: **"EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO AGUDO E CRÔNICO NOS NÍVEIS DE CITOCINAS SÉRICAS DE PACIENTES COM LUPUS ERYTEMATOSO SISTÊMICO"** apresentado pelo Departamento de **CLÍNICA MÉDICA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Bruno Gualano**

Pesquisador (a) Executante: **Luiz Augusto Buoro Perandini**

Co-autores: **Ana Lucia de Sá Pinto, Fernanda Rodrigues Lima, Eduardo Ferreira Borba Neto, Suzana Beatriz Verissimo de Mello**

CAPPesq, 28 de Junho de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
 Coordenador
 Comissão de Ética para Análise de
 Projetos de Pesquisa - CAPPesq

ANEXO II**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-
HCFMUSP****MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:

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

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

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

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

2. RESPONSÁVEL LEGAL

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

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:SEXO: M ☐ F ☐ DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:CEP:

TELEFONE: (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA Efeito do exercício físico aeróbio agudo e crônico nos níveis de citocinas séricas de pacientes com lupus eritematoso sistêmico.

PESQUISADOR : Bruno Gualano

CARGO/FUNÇÃO: Educador físico

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº.....

UNIDADE

DO

HCFMUSP:

Disciplina

de

Reumatologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐RISCO MÉDIO ☒

RISCO BAIXO ☐RISCO MAIOR ☐**4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 3 meses de intervenção****1 – Desenho do estudo e objetivo(s)**

O lúpus é uma doença que apresenta inflamação. Essa inflamação leva aos principais sintomas da sua doença. O exercício na esteira apresenta um efeito contra essa inflamação, o que pode auxiliar nos sintomas da sua doença. Porém, até o presente momento nenhum estudo verificou esse efeito do exercício em pacientes com lúpus. Dessa forma, o objetivo desse estudo é verificar o efeito do exercício sobre a inflamação em pacientes com lupus.

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

Você, voluntário com lúpus que esteja no grupo com e fora de atividade da doença fará exercícios físicos na esteira. Você, voluntário saudável, também fará exercícios físicos e passará pelos sequência de exames. Ao final do estudo, os exames que você fez serão apresentados para que você fique ciente dos resultados da pesquisa.

Antes de iniciar o treinamento e após 12 semanas de exercícios serão realizados os testes e os exames descritos abaixo no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Testes físicos:

Teste na esteira: você terá que correr na esteira até o seu esforço máximo para sabermos o quanto você consegue correr. Durante as 12 semanas do estudo o seu exercício será bem menos intenso. Esse teste é utilizado de forma rotineira no hospital.

Testes de função muscular: você terá que fazer 2 testes de função muscular. O primeiro envolverá movimentos de sentar e levantar por 30 s. No segundo, você partirá da posição sentada e terá que percorrer uma ida e volta num percurso de 3 m. Esses testes serão feitos apenas no início e final dos 3 meses.

Você fará uma sessão de exercício na esteira, não muito intenso, para avaliar as suas células inflamatórias. Durante a sessão aguda de exercício na esteira você ficará com a veia pega no braço com um scalp (como uma agulhinha fina), para depois do exercício colher o sangue e não precisar furar o seu braço novamente. As coletas serão feitas em repouso, ao final do exercício, a cada 30 minutos até 4 horas de recuperação e 24h após o término da sessão. Ao todo serão feitas onze coletas, porém com uma quantidade muito pequena de sangue.

Ecocardiograma: será aplicado um gel na região do seu coração para que o médico possa, por meio de um aparelho não invasivo, visualizar o seu coração. O exame terá duração entre 20 e 40 minutos.

Aplicação de questionários: você precisará responder algumas perguntas específicas que ajudarão a determinar se os exercícios na esteira ajudou a melhorar a sua qualidade de vida e o seu cansaço.

Todos os procedimentos descritos acima não fazem parte de sua rotina de acompanhamento e, portanto, são considerados experimentais.

Será realizada coleta de sangue em jejum de 24 horas para a determinar como está a atividade do Lúpus. A coleta será feita na veia do seu braço, como as coletas de sangue que você faz normalmente do laboratório do Hospital das Clínicas.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados.

Vocês participarão por 12 semanas, duas vezes por semana, de um programa de exercícios físicos cuidadosamente planejados, com supervisão do professor de Educação Física do Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia e acompanhamento do médico assistente da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

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

Se você tiver medo de agulhas, você pode sentir-se mal durante a coleta, se for o caso, nos avise para realizarmos as coletas com você deitada. A coleta de sangue poderá causar um leve desconforto no local da picada, que deve desaparecer em um dia.

Os testes físicos (esteira e função muscular) exigem que você se esforce fisicamente ao máximo, o que pode gerar cansaço e conseqüente desconforto. Após um ou dois dias da realização dos testes de esteira e de função muscular, você poderá sentir dores musculares nas pernas. Essas dores são comuns e passarão nas 24 ou 48h seguintes. Além disso, após o teste de esteira você poderá sentir um cansaço mais elevado do que o rotineiro devido ao esforço extenuante.

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

Ecocardiograma: esse exame é realizado deitado numa posição confortável para que o médico consiga ver o funcionamento do coração. A visualização é feita de maneira não invasiva, portanto, sem gerar desconfortos.

5 – Benefícios para o participante

Ainda não sabemos se o exercício na esteira será efetivo na melhora da inflamação. Apenas ao final do estudo poderemos afirmar isso. No entanto, o exercício físico pode fazer com que você sinta menos cansaço, fique com mais disposição, melhore a qualidade do seu sono, diminua os valores do seu colesterol, dos triglicérides, e ainda pode diminuir a porcentagem de gordura do seu corpo.

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

Nada a declarar

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 Bruno Gualano, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar, sala 3133 Disciplina de Reumatologia - Faculdade de Medicina da USP. Telefone(s): 3069 8022 ou 9611 5511.

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 divulgada 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 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

13 - 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 do exercício físico aeróbio agudo e crônico nos níveis de citocinas séricas de pacientes com lupus eritematoso sistêmico”.

Eu discuti com o Prof. Luiz Augusto 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 ____ / ____ / ____

ANEXO III

Autoimmunity Reviews 12 (2012) 218–224

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev

Review

Exercise as a therapeutic tool to counteract inflammation and clinical symptoms in autoimmune rheumatic diseases

Luiz Augusto Perandini ^a, Ana Lúcia de Sá-Pinto ^a, Hamilton Roschel ^{a,b}, Fabiana Braga Benatti ^a,
Fernanda Rodrigues Lima ^a, Eloisa Bonfá ^a, Bruno Gualano ^{a,b,*}

^a Rheumatology Division, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

^b School of Physical Education and Sport, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 June 2012

Accepted 29 June 2012

Available online 7 July 2012

Keywords:

Exercise training

Physical activity

Fitness

Systemic lupus erythematosus

Myositis

Rheumatoid arthritis

ABSTRACT

Chronic inflammation is a common feature shared by several autoimmune rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, idiopathic inflammatory myopathies, systemic sclerosis, and ankylosing spondylitis. Therefore, blocking or reducing inflammation is one of the major treatment strategies in these diseases. In this context, exercise training has emerged as a potential therapeutic tool in counteracting systemic inflammation, thereby leading to better clinical outcomes. The aims of this review are i) to provide a summary of the clinical effects of exercise training in selected autoimmune rheumatic diseases; and ii) to discuss the potential anti-inflammatory role of exercise training in autoimmune rheumatic diseases, stressing the gaps in literature and the clinical and scientific perspectives in the field.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

Contents

1. Introduction	218
2. Exercise training as an adjuvant treatment in autoimmune rheumatic diseases	219
2.1. Idiopathic inflammatory myopathies	219
2.2. Ankylosing spondylitis	220
2.3. Systemic lupus erythematosus	220
2.4. Systemic sclerosis	221
2.5. Rheumatoid arthritis	221
3. The role of anti-inflammatory effects of exercise in rheumatic autoimmune diseases	221
Take-home messages	223
Acknowledgments	223
References	223

1. Introduction

Rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE), idiopathic inflammatory myopathies (IIM), systemic sclerosis (SSc), and ankylosing spondylitis (AS) are autoimmune rheumatic diseases that share common clinical features, including periodic pain, chronic fatigue, depression, reduced physical fitness, and, as a consequence,

hypoactivity and poor health-related quality of life [1–5]. Importantly, the main clinical signs and symptoms of these diseases have been strongly related to a sustained inflammatory condition [5–10].

Glucocorticoids and immunosuppressive drugs are the cornerstone of the treatment for autoimmune rheumatic diseases. Yet, these medications may not be fully effective in hampering the progression of disabilities [4]. Moreover, the long-term use of these drugs has been associated with several deleterious effects, including bone and muscle mass wasting and cardiovascular dysfunction [11].

In this context, exercise training has as a non-pharmacological strategy aimed at improving a variety of clinical symptoms in patients with autoimmune rheumatic diseases [1–5,12–14]. This notion is in line with a growing body of literature revealing that regular exercise

* Corresponding author at: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 3º andar, sala 3131, Divisão de Reumatologia, Av. Dr. Arnaldo, 455, Cerqueira César, São Paulo, SP, 01246-903, Brazil. Tel.: +55 11 3061 7490/3061 7492; fax: +55 11 3061 7490.

E-mail address: gualano@usp.br (B. Gualano).

ANEXO IV

The International Society of Exercise and Immunology

11th International Society for Exercise Immunology Symposium
"Exercise Immunology: Prescriptions for Health"

Newcastle, Australia
9-12 September 2013

ISEI 2013 Early Career Researcher Award

RUNNER-UP POSTER PRESENTATION

Sponsored by
Queensland University of Technology
Institute of Health & Biomedical Innovation

ANEXO V

----- Mensagem encaminhada -----

De: Dr. Karsten Krüger <Karsten.Krueger@sport.uni-giessen.de>

Para: Bruno Gualano <brunogualano@yahoo.com.br>

Enviadas: Quinta-feira, 27 de Março de 2014 8:28

Assunto: EIR - submission - decision

Dear Dr. Gualano

I am pleased to inform you that your manuscript "Inflammatory cytokine kinetics to single bouts of acute moderate and intense aerobic exercise in women with active and inactive systemic lupus erythematosus" has been deemed suitable for publication in *Exercise Immunology Review*.

The manuscript has been amended in line with the two reviewers' recommendations.

Your manuscript will be passed on to our Production staff, who will check your files for correct formatting and completeness. After this review, they may return your manuscript to you so that you can make necessary alterations requested by the Production staff.

Please notice that EIR21 is planned to be published in January 2015.

Congratulations and thank you for submitting your manuscript to EIR.

Best regards,
Karsten Krüger,
Associate Editor