

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

O impacto do comportamento sedentário em parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico de pacientes com artrite reumatoide: O estudo *Take a STAND for Health*

Ana Jéssica Pinto

São Paulo

2021

ANA JÉSSICA PINTO

O impacto do comportamento sedentário em parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico de pacientes com artrite reumatoide: O estudo *Take a STAND for Health*

Versão Original

Tese apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Estudos Biodinâmicos da Educação Física e do Esporte

Orientador: Prof. Dr. Bruno Gualano

São Paulo

2021

Catálogo da Publicação
Serviço de Biblioteca
Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo

Pinto, Ana Jéssica

O impacto do comportamento sedentário em parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico de pacientes com artrite reumatóide: O estudo *Take a Stand for Health* / Ana Jéssica Pinto. -- São Paulo : [s.n.], 2021.

162p.

Tese (Doutorado) – Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Gualano

1. Sedentarismo
2. Doenças reumáticas
3. Artrite inflamatória
4. Atividade física I. Título.

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: PINTO, Ana Jéssica

Título: O impacto do comportamento sedentário em parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico de pacientes com artrite reumatoide: O estudo *Take a STAND for Health*

Tese apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Data: ___/___/___

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Dedico esta tese à minha mãe (Denise) e à minha vó (Dejanira) pela dedicação e pelo amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Bruno, pelo exemplo de dedicação e competência, pela confiança no meu trabalho, pelo incentivo de buscar sempre o melhor para minha carreira, pelos inúmeros ensinamentos e oportunidades concedidas que me fizeram evoluir diariamente, pelas inestimáveis contribuições para a minha formação e pela amizade.

Ao Hamilton e à Fabiana por todo o auxílio e ensinamentos, pelas conversas e discussões durante todo o processo, pelas contribuições inestimáveis a este trabalho e pela amizade.

À equipe “*Take a STAND for Health*”, em especial ao Tiago, Kamila, Bruna, Fabiana e Diego, mas também a todos que se dedicaram de alguma forma à condução desse projeto: Amanda, Dayane, Júlio, Maria Eugênia, Milla, Nina, Rodrigo, Sofia e Tati. Tiago e Kamila, obrigada por liderarem esse projeto comigo, pela colaboração e trabalho em equipe.

Aos meus colegas (membro e ex-membros) do Grupo de Pesquisa em Fisiologia Aplicada & Nutrição: Aninha, Bryan, Camilla, Desire, Eimear, Guilherme Artioli, Igor, Ítalo, Karla, Lívia, Luana, Manu, Marina, Paty Campos, Rafa, Saulo, Tama, Vic, Vitão e Wag, pelas discussões científicas e boa convivência.

Aos pesquisadores e funcionários do Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE), especialmente às doutoras Ana Lúcia e Fernanda pela dedicação e assistência na realização deste trabalho.

Aos meus colegas do *Baker Heart & Diabetes Institute*, especialmente ao David e ao Neville por terem aberto as portas do laboratório para a realização de uma etapa importante deste trabalho, pelas inúmeras oportunidades e pelos ensinamentos diários. Agradeço também a todos os membros do *Physical Activity and Behavioural Epidemiology Laboratory*: Ash, Christian, Frankie, Francis, Kym, Mel, Parneet e Ruth, à Danielle, à Shilpa, à Tye e família, e ao Vaughan, minha estadia na

Austrália não teria sido a mesma sem o apoio de vocês, discussões científicas, e cafés e almoços compartilhados.

À professora Eloisa Bonfá pelo exemplo de liderança e competência, pelas inúmeras contribuições e por gentilmente oferecer um espaço e condições excelentes para a realização deste trabalho.

Às funcionárias da secretaria da Reumatologia: Claudia, Mayra e Marta pela disponibilidade, paciência e por toda ajuda oferecida.

Às funcionárias do LIM-17: Ana Paula Gandara, Cléo, Elaine, Elis, Margareth, Solange, Valéria e Virgínia pelas conversas no corredor, pelas dúvidas esclarecidas e por gentilmente cederem o espaço e material necessário para a condução de várias etapas deste trabalho.

Ao doutor Samuel pela imensurável gentileza, dedicação e disponibilidade para participar das coletas de dados deste trabalho.

À doutora Rosa pelas inúmeras contribuições e por gentilmente ceder o Laboratório de Metabolismo Ósseo (LIM-17) para a coleta de dados deste trabalho.

Às doutoras Ana Cristina e Karina por cederem o espaço do Ambulatório de Artrite Reumatoide para o recrutamento das pacientes e por todas as contribuições no projeto.

Às pacientes que participaram do presente estudo pelo interesse no projeto, pela disponibilidade e pelo carinho com a nossa equipe de pesquisa.

Ao pessoal do Serviço de Pós-Graduação da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, em especial ao Márcio, pela atenção e disponibilidade nos últimos 5 anos.

À Universidade de São Paulo, que foi minha casa nos últimos 10 anos. É motivo de muito orgulho ter concluído mais uma etapa da minha formação nessa instituição.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo auxílio financeiro no Brasil (Convênio FAPESP/CAPES – processo nº 2015/26937-4 e processo nº 2017/13552-2) e durante o meu estágio no exterior (processo nº 2018/19418-9). Agradeço também ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) pelo apoio financeiro concedido através do processo nº 400157/2016-0.

Por fim, agradeço aos meus pais, Fernando e Denise, por me ensinarem que o importante é fazer o que se gosta e se dedicar 100% em tudo o que se escolhe fazer, pelo apoio incondicional em todas as minhas decisões e caminhos trilhados, e por me proporcionar a vivência de todas as minhas conquistas pessoais. Aos meus irmãos, Ana Fernanda e Guilherme, pelo companheirismo, apoio e pela diversão. Ao meu companheiro, Manoel, pelo apoio, amor, amizade e paciência incondicionais, por dividir objetivos e conquistas, e também pelas discussões científicas e códigos estatísticos compartilhados ao longo do processo.

RESUMO

PINTO, A.J. **O impacto do comportamento sedentário em parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico de pacientes com artrite reumatoide: O estudo *Take a STAND for Health***. 2021. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Pacientes com artrite reumatoide despendem a maior parte das horas diárias em comportamento sedentário (*e.g.*, realizar atividades de baixa intensidade na posição sentada). Entretanto, sabe-se que um tempo sedentário excessivo se associa com piores marcadores de saúde e mortalidade por todas as causas. Estudos sobre o tema são escassos em pacientes com artrite reumatoide. Nesse sentido, uma investigação abrangente do impacto do comportamento sedentário na saúde geral dessa população seria de grande relevância clínica. O objetivo desta tese foi verificar a relação entre comportamento sedentário, parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico de pacientes com artrite reumatoide, bem como verificar os efeitos agudos e crônicos de sua redução nesses mesmos parâmetros. Para tal, três estudos foram conduzidos: (i) um estudo transversal, no qual foram avaliadas 112 pacientes com artrite reumatoide; (ii) um estudo *crossover* randomizado, no qual 15 pacientes completaram 3 condições experimentais por um período de 8 horas (SED, comportamento sedentário prolongado; EX, exercício físico seguido por comportamento sedentário; AFL, interrupções do tempo sedentário com atividade física leve); e (iii) um ensaio clínico randomizado e controlado, no qual 86 pacientes foram randomizadas em 2 grupos (controle [CON], que recebia tratamento médico padrão; intervenção [TS4H], que realizou uma intervenção para reduzir o tempo sedentário) e foram acompanhadas por 4 meses. Todas as pacientes foram submetidas às seguintes avaliações: (1) comportamento sedentário e nível de atividade física; (2) parâmetros clínicos (*i.e.*, atividade da doença, dor, fadiga, funcionalidade e qualidade de vida); (3) escores de risco cardiovascular; (4) fatores de risco cardiometabólico (*i.e.*, antropometria e composição corporal, pressão arterial, parâmetros relacionados à sensibilidade à ação da insulina, perfil lipídico e inflamação); (5) expressão de proteínas e genes no músculo esquelético. No Estudo 1, um maior tempo sedentário se associou com pior funcionalidade (teste “Levantar e caminhar”: β [IC95%], 0,74 s [0,32 a 1,15]) e maior percentual de gordura corporal (0,73% [0,13 a 1,32]), ao passo que comportamentos ativos se associaram com menor atividade da doença e níveis de

proteína C-reativa, maior funcionalidade, menor risco de evento cardiovascular em 10 anos, e com melhor perfil cardiometabólico (todos os $p < 0,050$). No Estudo 2, as respostas pós-prandiais de glicose (-28%, $p = 0,036$), insulina (-28%, $p = 0,016$) e peptídeo C (-27%, $p = 0,006$) estavam significativamente reduzidas na sessão AFL vs. SED. As concentrações de IL-1 β diminuíram durante a sessão AFL, mas aumentaram durante EX e SED ($p = 0,027$ e $p = 0,085$). IL-1ra e TNF- α aumentaram durante a sessão EX e diminuíram durante BR ($p = 0,002$ e $p = 0,022$). Sete de 36 classes e subclasses de lipídios eram diferentes entre as condições experimentais (todos os $p < 0,050$), sendo que mudanças mais proeminentes foram observadas na sessão EX. No Estudo 3, a intervenção foi ineficaz em reduzir o tempo sedentário ($p = 0,999$); logo, não houve melhora de parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico (todos os $p > 0,050$). Entretanto, a sub-análise feita apenas com pacientes que reduziram ≥ 30 min/dia de tempo sedentário demonstrou que a alteração desse comportamento resultou na melhora da qualidade de vida ($p = 0,045$) e em uma tendência a atenuação das respostas glicêmicas durante o teste oral de tolerância à glicose ($p = 0,068$). Em conclusão, esses estudos demonstram de forma abrangente o impacto negativo do comportamento sedentário na saúde geral de pacientes com artrite reumatoide. O comportamento sedentário deve ser visto como um fator de risco para um pior quadro clínico e piores desfechos de saúde. Por outro lado, a redução do tempo sedentário emerge como potencial estratégia para atenuar fatores de risco cardiometabólico e melhorar qualidade de vida nessa população, embora novos estudos sejam necessários para determinar as intervenções mais efetivas para atingir esse objetivo.

Palavras-chaves: Comportamento sedentário. Atividade física leve. Doenças reumáticas. Artrite inflamatória.

ABSTRACT

PINTO, A.J. **The impact of sedentary behavior on clinical symptoms and cardiometabolic risk factors in patients with rheumatoid arthritis: The Take a STAND for Health study.** 2021. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Rheumatoid arthritis patients spend most of daily hours in sedentary behavior. However, excessive sedentary time is associated with poor health outcomes and all-cause mortality in healthy and clinical populations. Studies on the health implications of sedentary behavior are scarce in this population. Therefore, a comprehensive investigation of the impact of sedentary behavior on overall health in rheumatoid arthritis patients is of clinical relevance. The aim of this thesis was to verify possible associations between sedentary behavior, clinical parameters and cardiometabolic risk factors in patients with rheumatoid arthritis, as well as to verify the acute and chronic effects of reducing sedentary time on clinical and cardiometabolic outcomes. To this end, three studies were conducted: (i) a cross-sectional study, in which 112 women with rheumatoid arthritis were assessed; (ii) a randomized crossover study, in which 15 patients completed three 8-h experimental conditions (SED, prolonged sedentary behavior; EX, physical exercise followed by prolonged sedentary behavior; AFL, brief light-intensity interruptions to sedentary behavior); and (iii) a randomized controlled trial, in which 86 patients were randomized in 2 groups (control [CON], in which patients received standard care; intervention [TS4H], in which patients performed an intervention to reduce sedentary time) and were followed up for 4 months. All patients underwent the following assessments: (1) sedentary behavior and physical activity level; (2) clinical parameters (*i.e.*, disease activity, pain, fatigue, functional capacity and health-related quality of life); (3) 10-year cardiovascular risk score; (4) cardiometabolic risk factors (*i.e.*, anthropometric measures and body composition, blood pressure, insulin sensitivity, lipid profile and inflammatory parameters); (5) protein and gene expression in the skeletal muscle. In Study 1, sedentary behavior was associated with reduced functional capacity (“Timed Up and Go” test: β [95% CI], 0.74 s [0.32 to 1.15]) and increased body fat percentage (0.73% [0.13 to 1.32]), while active behaviors were associated with lower disease activity and C-reactive protein levels, greater functional capacity, lower 10-year risk of cardiovascular event, and a better cardiometabolic profile (all $p < 0,050$). In

Study 2, glucose (-28%, $p=0,036$), insulin (-28%, $p=0,016$) and c-peptide (-27%, $p=0,006$) postprandial responses were attenuated in BR vs. SIT. IL-1 β decreased during BR, but increased during EX and SIT ($p=0,027$ and $p=0,085$). IL-1ra and TNF- α concentrations were significantly decreased during BR and increased during EX ($p=0,002$ and $p=0,022$). EX, but not BR, promoted hypotensive responses. Seven out of 36 lipid classes and subclasses were significantly different between conditions, with greater changes being observed in EX. In Study 3, the intervention was ineffective to reduce sedentary time ($p=0,999$); accordingly, there were no improvements on clinical parameters and cardiometabolic risk factors (all $p > 0,050$). However, in the sub-analysis performed only with patients who reduced sedentary time by at least 30 min/day, reducing sedentary time resulted in improved health-related quality of life ($p=0,045$) and there was a trend towards significance for a reduction in glycemic responses during the oral glucose tolerance test ($p=0,068$). In conclusion, these studies comprehensively demonstrate the negative impact of sedentary behavior on overall health of patients with rheumatoid arthritis. Sedentary behavior must be taken as a potential risk factor that can predispose patients to worsened clinical parameters and health outcomes. In contrast, reducing sedentary time emerges as a potential strategy to mitigate cardiometabolic risk and improve quality of life in this population, although further studies are necessary to determine the most effective interventions to achieve this objective.

Key words: Sedentary behavior. Light-intensity physical activity. Rheumatic diseases. Inflammatory arthritis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Círculo vicioso entre manifestações clínicas da doença, comorbidades e estilos de vida inativo e sedentário.	30
Figura 2. Desenho experimental do estudo crossover randomizado (Estudo 2).	55
Figura 3. Desenho experimental do ensaio clínico randomizado, de grupos paralelos e controlado (Estudo 3).	57
Figura 4. Desenho experimental da intervenção Take a STAND for Health.	59
Figura 5. Exemplos de modelos de regressão linear e regressão segmentada.	78
Figura 6. Associações entre comportamento sedentário, nível de atividade física e parâmetros clínicos.	83
Figura 7. Associações entre comportamento sedentário, nível de atividade física e fatores de risco cardiometabólico.	84
Figura 8. Modelos de regressão segmentada entre comportamento sedentário, nível de atividade física, parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico.	86
Figura 9. Fluxo de pacientes no estudo crossover randomizado (Estudo 2).	87
Figura 10. Concentrações pós-prandiais de glicose, insulina, peptídeo C e triglicérides.	93
Figura 11. Deltas (período basal para 8 h) das citocinas pró- e anti-inflamatórias.	96
Figura 12. Deltas percentuais (período basal para 8 h) das classes e subclasses de lipídios.	99
Figura 13. Pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e pressão arterial média.	101
Figura 14. Medidas de dor nas condições SED, EX e AFL.	103
Figura 15. Fold change da expressão de proteínas e genes no músculo esquelético.	104
Figura 16. Fluxo de pacientes no ensaio clínico randomizado e controlado (Estudo 3).	106
Figura 17. Comportamento sedentário e nível de atividade física das pacientes nos momentos PRÉ, PÓS-2m e PÓS.	109
Figura 18. Teste oral de tolerância à glicose nos momentos PRÉ e PÓS.	113
Figura 19. Comportamento sedentário e nível de atividade física nas pacientes responsivas e não responsivas à intervenção nos momentos PRÉ, PÓS-2m e PÓS.	116
Figura 20. Teste oral de tolerância à glicose e delta da posAUC de glicose e insulina nos grupos “Não responsivos” e “Responsivos”.	118

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Evidências prévias, principais achados desta tese e aplicação prática dos mesmos... 133

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios diagnósticos para artrite reumatoide (ACR-EULAR, 2010).	24
Tabela 2. Comportamento sedentário e nível de atividade física mensurados objetivamente em pacientes com artrite reumatoide.	33
Tabela 3. Sequência de oligonucleotídeos iniciadores utilizados para a avaliação da expressão de RNA mensageiro.	73
Tabela 4. Informações detalhadas sobre os anticorpos e diluições utilizados para a avaliação da expressão de proteínas no músculo esquelético.	75
Tabela 5. Características demográficas, comorbidades e uso de medicamentos das pacientes. ...	81
Tabela 6. Comportamento sedentário, nível de atividade física, parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico.	81
Tabela 7. Características clínicas e demográficas das pacientes.	88
Tabela 8. Nível de atividade física e consumo alimentar durante o período restritivo.	89
Tabela 9. Parâmetros cardiometabólicos e dor durante o período basal.	90
Tabela 10. tAUC, posAUC e netAUC de glicose, insulina, peptídeo C e triglicérides.	94
Tabela 11. netAUC de glicose, insulina, peptídeo C e triglicérides durante o período de 4 horas após o café da manhã e após o almoço.	95
Tabela 12. Deltas (período basal para 8 h) das citocinas pró- e anti-inflamatórias.	97
Tabela 13. Delta percentuais (período basal para 8 h) das classes e subclasses de lipídios.	100
Tabela 14. tAUC, posAUC e netAUC de pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e pressão arterial média.	102
Tabela 15. netAUC de pressão arterial sistólica, diastólica e média durante o período de 4 horas após o café da manhã e após o almoço.	102
Tabela 16. Características clínicas e demográficas das pacientes.	107
Tabela 17. Comportamento sedentário e nível de atividade física nos momentos PRÉ e PÓS. .	110
Tabela 18. Parâmetros clínicos nos momentos PRÉ e PÓS.	112
Tabela 19. Antropometria e composição corporal nos momentos PRÉ e PÓS.	112
Tabela 20. Fatores de risco cardiometabólico nos momentos PRÉ e PÓS.	113

Tabela 21. Marcadores inflamatórios nos momentos PRÉ e PÓS.	114
Tabela 22. Consumo alimentar nos momentos PRÉ e PÓS.	114
Tabela 23. Mudanças de parâmetros clínicos nos grupos “Não responsivos” e “Responsivos” em resposta à intervenção.....	117
Tabela 24. Mudança de fatores de risco cardiometabólico nos grupos “Não responsivos” e “Responsivos” em resposta à intervenção.....	118

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAPC	Anticorpo antiproteína/peptídeo citrulinado
ACACA	Do inglês <i>acetyl-CoA carboxylase alpha</i>
ACR	Colégio Americano de Reumatologia (do inglês <i>American College of Rheumatology</i>)
Akt	Do inglês <i>protein kinase B</i>
AS160	Do inglês <i>Akt substrate of 160 kDa</i>
AUC	Área abaixo da curva (do inglês <i>area under the curve</i>)
B2M	Do inglês <i>beta-2-microglobulin</i>
CD	Do inglês <i>cluster of differentiation</i>
CDAI	Do inglês <i>Clinical Disease Activity Index</i>
CO ₂	Dióxido de carbono
DAS28	Do inglês <i>Disease Activity Score 28</i>
DME	Diferença médica estimada
DP	Desvio padrão
DXA	Absorciometria por raio-x de dupla energia
EUA	Estados Unidos da América
EULAR	Liga Europeia Contra o Reumatismo (do inglês <i>European League Against Rheumatism</i>)
EVA	Escala Visual Analógica
FR	Fator reumatoide
GAPDH	Do inglês <i>glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase</i>
GLUT4	Transportador de glicose tipo 4 (do inglês <i>glucose transporter type 4</i>)
HAQ	Do inglês <i>Health Assessment Questionnaire</i>
Hb _{A1C}	Hemoglobina glicada
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL	Do inglês <i>high density lipoprotein</i>
HLA	Antígeno leucocitário humano (do inglês <i>human leukocyte antigen</i>)
HOMA	Do inglês <i>Homeostase Model Assessement</i>
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
LACRE	Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia

LDL	Do inglês <i>low density lipoprotein</i>
LPL	Do inglês <i>lipoprotein lipase</i>
O ₂	Oxigênio
OMS	Organização Mundial de Saúde
OXPHOS	Do inglês <i>oxidative phosphorylation</i>
PCR	Proteína C-reativa
PDK4	Do inglês <i>pyruvate dehydrogenase kinase isozyme 4</i>
PETCO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbono
PETO ₂	Pressão parcial de oxigênio
qRT-PCR	Reação em cadeia de polimerase em tempo real (do inglês <i>quantitative reverse transcription polymerase chain reaction</i>)
SF-36	Do inglês <i>Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey</i>
TBS	Solução tampão de Tris
TBS-T	Solução tampão de Tris com Tween-20
TNF	Fator de necrose tumoral (do inglês <i>tumor necrosis factor</i>)
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose
VE	Ventilação pulmonar
VET	Valor energético total
VE/VCO ₂	Equivalente ventilatório de dióxido de carbono
VE/VO ₂	Equivalente ventilatório de oxigênio
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VLDL	Do inglês <i>very low density lipoprotein</i>
VCO ₂	Produção de dióxido de carbono
VO ₂	Consumo de oxigênio

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE QUADROS	xii
LISTA DE TABELAS.....	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xv
1 INTRODUÇÃO	21
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	24
2.1 Artrite reumatoide.....	24
2.1.1 Critérios diagnósticos.....	24
2.1.2 Epidemiologia	25
2.1.3 Etiologia e fisiopatogênese da doença	26
2.1.4 Manifestações clínicas articulares e extra articulares	28
2.1.5 Tratamento farmacológico e não-farmacológico	30
2.2 Artrite reumatoide e comportamento sedentário.....	33
2.2.1 Estimativas de comportamento sedentário e nível de atividade física.....	33
2.2.2 Associações entre nível de (in)atividade física, comportamento sedentário e sintomas da doença.....	36
2.3 Redução do tempo sedentário como uma estratégia terapêutica	37
2.3.1 Intervenções e efeitos agudos da redução do tempo sedentário.....	38
2.3.2 Intervenções crônicas para redução do tempo sedentário	41
2.3.3 Potenciais efeitos terapêuticos da redução do tempo sedentário na população geral e em populações clínicas.....	45
2.3.4 Potenciais efeitos terapêuticos da redução do tempo sedentário em pacientes com artrite reumatoide.....	49
3 OBJETIVOS.....	51

3.1	Objetivo geral.....	51
3.2	Objetivos específicos	51
3.3	Hipóteses.....	51
4	MÉTODOS.....	53
4.1	Desenho experimental.....	53
4.2	Aprovação no Comitê de Ética	57
4.3	Recrutamento e seleção das voluntárias	58
4.4	Redução do tempo sedentário (Estudo 3)	58
4.4.1	Construtos da intervenção <i>Take a STAND for Health</i>	59
4.4.2	Domínios das metas que compõem a <i>Take a STAND for Health</i>	60
4.4.3	Estrutura e objetivos das sessões.....	60
4.5	Comportamento sedentário e nível de atividade física (Estudos 1, 2 e 3)	62
4.6	Parâmetros clínicos (Estudos 1, 2 e 3).....	63
4.7	Escores de risco cardiometabólico (Estudo 1).....	65
4.8	Antropometria e composição corporal (Estudos 1, 2 e 3).....	66
4.9	Capacidade aeróbia (Estudo 2)	67
4.10	Pressão arterial (Estudos 1, 2 e 3).....	68
4.11	Coleta de sangue e teste oral de tolerância à glicose (Estudos 1, 2 e 3)	68
4.11.1	Coletas de sangue em jejum (Estudos 1 e 3).....	68
4.11.2	Coletas de sangue durante as sessões experimentais (Estudo 2).....	69
4.11.3	Teste oral de tolerância à glicose (Estudo 3).....	69
4.11.4	Lipidômica (Estudo 2).....	70
4.11.5	Dosagem dos marcadores bioquímicos e inflamatórios (Estudos 1, 2 e 3).....	71
4.12	Biópsia muscular (Estudo 2).....	71
4.12.1	Avaliação da expressão gênica do músculo esquelético	72
4.12.2	Avaliação da expressão proteica do músculo esquelético.....	73

4.13	Consumo alimentar (Estudos 2 e 3).....	75
4.14	Refeições padronizadas (Estudo 2).....	76
4.15	Análise estatística.....	76
5	RESULTADOS.....	80
5.1	Associações entre comportamento sedentário, nível de atividade física, parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico em pacientes com artrite reumatoide.....	80
5.1.1	Características das pacientes.....	80
5.1.2	Regressão linear entre comportamento sedentário, nível de atividade física, parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico.....	82
5.1.3	Regressão segmentada entre comportamento sedentário, nível de atividade física, parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico.....	85
5.2	Efeitos agudos da interrupção do tempo sedentário em parâmetros metabólicos, marcadores inflamatórios, pressão arterial, dor e mecanismos associados em pacientes com artrite reumatoide.....	87
5.2.1	Característica das pacientes, período restritivo e parâmetros cardiometabólicos e clínicos durante o período basal.....	88
5.2.2	Parâmetros metabólicos.....	91
5.2.3	Marcadores inflamatórios.....	92
5.2.4	Lipidômica.....	98
5.2.5	Pressão arterial.....	101
5.2.6	Dor.....	103
5.2.7	Expressão proteica e gênica.....	103
5.3	Efeitos crônicos da redução do tempo sedentário em parâmetros clínicos, fatores de risco cardiometabólico e qualidade de vida em pacientes com artrite reumatoide.....	105
5.3.1	Características das pacientes no período basal.....	106
5.3.2	Eficácia da intervenção: Comportamento sedentário e nível de atividade física.....	108
5.3.3	Parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico.....	111
5.3.1	Sub-análises.....	115

5.3.1.1	Influência da perda amostral em virtude da pandemia de COVID-19 sobre a análise principal.....	115
5.3.1.2	Responsivos vs. Não responsivos	115
6	DISCUSSÃO.....	119
6.1	Associações entre comportamento sedentário, nível de atividade física, parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico em pacientes com artrite reumatoide.....	119
6.2	Efeitos agudos da interrupção do tempo sedentário em parâmetros metabólicos, marcadores inflamatórios, pressão arterial, dor e mecanismos associados em pacientes com artrite reumatoide.....	123
6.3	Efeitos crônicos da redução do tempo sedentário em parâmetros clínicos, fatores de risco cardiometabólico e qualidade de vida em pacientes com artrite reumatoide.....	127
7	CONCLUSÃO	133
	REFERÊNCIAS	134
	APÊNDICE	156

1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide é uma doença autoimune inflamatória sistêmica e crônica de etiologia desconhecida, caracterizada pelo acometimento das articulações sinoviais, causando dor e edema (SCOTT *et al.*, 2010). As manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes com artrite reumatoide podem ser articulares ou extra articulares, a saber: rigidez, edema e perda da mobilidade articular, dor crônica, fadiga, fraqueza muscular, e redução da capacidade funcional (LEE e WEINBLATT, 2001; PINCUS, 1995). Além disso, os pacientes apresentam um maior risco de morbidade e mortalidade cardiovascular (AVINA-ZUBIETA *et al.*, 2012; KITAS e GABRIEL, 2011; SARZI-PUTTINI *et al.*, 2010; SITIA *et al.*, 2009). A somatória desses parâmetros pode, em última análise, contribuir para uma piora das capacidades físicas e da qualidade de vida e para o desenvolvimento de um estilo de vida inativo e/ou sedentário (EKDAHL e BROMAN, 1992; PRIORESCHI *et al.*, 2013; YU *et al.*, 2015).

Até o final da década de 50, o repouso e a imobilização eram parte do tratamento das doenças reumáticas (WATKINS, 1959), sendo que a prática de exercício físico era proscrita para os pacientes a fim de evitar a exacerbação da atividade da doença e do desgaste articular (SEMBLE *et al.*, 1990; WATKINS, 1959). Atualmente sabe-se que um estilo de vida inativo pode agravar atrofia e fadiga muscular, e está associado com a redução das capacidades físicas e funcional, e maior risco de eventos cardiovasculares (METSIOS *et al.*, 2009; PERANDINI *et al.*, 2012; PRIORESCHI *et al.*, 2013; PRIORESCHI *et al.*, 2015; SEMBLE *et al.*, 1990; SOKKA *et al.*, 2008; YU *et al.*, 2015). Em contraste, os benefícios que a prática de exercício físico promove na população saudável e em pacientes com artrite reumatoide é incontestável (PEDERSEN e SALTIN, 2015; RAUSCH OSTHOFF *et al.*, 2018). Contudo, um número crescente de evidências sugere que, em adição à participação regular em programas de exercício físico e ao cumprimento das recomendações de atividade física (HASKELL *et al.*, 2007; WHO, 2010), os indivíduos deveriam objetivar a redução do tempo sedentário para obter melhoras na saúde (BULL *et al.*, 2020).

A população geral despende a maior parte das horas diárias em comportamento sedentário (~9,6 h/dia; 60% do período de vigília), alocando o restante do dia em atividade física (35% e 5% do período de vigília em atividade física leve e moderada a vigorosa, respectivamente) e

recuperação biológica (TREMBLAY *et al.*, 2010). Diversos estudos demonstram associação positiva entre tempo excessivo em comportamento sedentário e mortalidade por causas específicas (BISWAS *et al.*, 2015; MATTHEWS *et al.*, 2012) ou mortalidade por todas as causas (CHAU *et al.*, 2013; GRONTVED e HU, 2011; KOSTER *et al.*, 2012; PAVEY *et al.*, 2015; VAN DER PLOEG *et al.*, 2012), sendo que a prática de atividade física moderada a vigorosa atenua, mas não elimina o risco associado ao comportamento sedentário. Ademais, parece que um único dia de exposição ao comportamento sedentário prolongado (16 horas) já é suficiente para causar prejuízos na ação da insulina (STEPHENS *et al.*, 2011). Em 2 semanas de exposição a um tempo excessivo em comportamento sedentário, já se observa piora da sensibilidade à ação da insulina, prejuízo no metabolismo de lipídios, redução da capacidade aeróbia e de massa magra, e aumento de gordura visceral (KROGH-MADSEN *et al.*, 2010; OLSEN *et al.*, 2008). Em conjunto, esses achados sugerem que o comportamento sedentário pode ser um fator de risco importante na predisposição a piores marcadores de saúde.

Em contraste, estudos epidemiológicos demonstram que a simples interrupção de períodos prolongados em comportamento sedentário está associada à melhora de fatores de risco cardiovascular (CHASTIN *et al.*, 2015; HEALY *et al.*, 2008; HEALY *et al.*, 2011) e à redução do risco de mortalidade por todas as causas (KATZMARZYK, 2014). Healy *et al.* (2015) demonstraram que a substituição de 2 horas no tempo sedentário por permanecer em pé está associada com redução da glicemia, triglicérides e relação colesterol total/colesterol HDL (do inglês *high density lipoprotein*) de jejum, e que a substituição do tempo sedentário por caminhada promoveu os mesmos benefícios, somados à redução do índice de massa corporal (IMC) e da circunferência de cintura. Além disso, em uma revisão sistemática e meta-análise, Hadgraft *et al.* (2020) concluíram que intervenções crônicas focadas na redução do tempo sedentário promovem reduções nos níveis de insulina, peso corporal, circunferência de cintura e pressão arterial sistólica.

Pacientes com artrite reumatoide despendem a maior parte das horas diárias em comportamento sedentário (10,3 h/dia, em média) e tendem a ser fisicamente inativos (62%) (PINTO *et al.*, 2017). Cabe ressaltar que essas estimativas são superiores à prevalência de ambos os comportamentos na população geral; porém, são similares às estimativas de prevalência em outras doenças crônicas (doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e obesidade) (PINTO *et al.*, 2017), nas quais sintomas e prognóstico se associam com tempo sedentário excessivo (NICHOLAS *et al.*, 2015; VAN DER BERG *et al.*, 2016; WILMOT *et al.*, 2012).

Apesar da ausência ou escassez de dados, é plausível assumir que isso também seja verdadeiro para pacientes com artrite reumatoide, uma vez que eles comumente apresentam fatores de risco (*e.g.*, resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão arterial e excesso de gordura corporal) que podem ser agravados pelo comportamento sedentário excessivo (HOLLAN *et al.*, 2013) e que são comuns a essas outras condições crônicas. De fato, um pequeno número de estudos verificou que um maior tempo sedentário se associa com piores desfechos clínicos (HENCHOZ *et al.*, 2012), maior número de comorbidades (HUFFMAN *et al.*, 2015) e risco de eventos cardiovasculares em 10 anos (FENTON; NTOUMANIS; *et al.*, 2020; FENTON *et al.*, 2017), e menor consumo de oxigênio (VO₂) máximo (YU *et al.*, 2015) nos pacientes com artrite reumatoide. Diante do exposto, é plausível assumir que intervenções que promovam a redução do comportamento sedentário com atividade física leve possam ser uma estratégia promissora para a melhora da saúde geral desses pacientes. Adicionalmente, a redução do comportamento sedentário poderia ser uma estratégia vantajosa para os pacientes que são inativos e/ou não estão engajados em programas de exercício físico por conta da gravidade dos sintomas clínicos e da redução da capacidade física.

Apenas um grupo de pesquisa investigou os efeitos da redução do comportamento sedentário em pacientes com artrite reumatoide (THOMSEN *et al.*, 2016; THOMSEN *et al.*, 2017). Thomsen *et al.* (2017) reportou que uma intervenção envolvendo palestras motivacionais e mensagens de texto, com a duração de 16 semanas, foi capaz de reduzir o tempo sedentário em 1,6 h/dia, o que resultou em melhora da dor, fadiga e qualidade de vida desses pacientes. Apesar da eficácia surpreendente de uma intervenção tão simples, é importante notar que características da população dinamarquesa (educação e renda) poderiam resultar em modificação de efeito (quando o efeito do tratamento é diferente entre grupos devido à uma terceira variável) se aplicada em outras populações como, por exemplo, a população brasileira.

Em suma, as evidências acerca do impacto do comportamento sedentário na saúde geral de pacientes com artrite reumatoide ainda são escassas. Nesse sentido, estudos que verifiquem como comportamentos sedentários e ativos afetam a saúde geral dessa população são necessários. Adicionalmente, estudos experimentais que envolvam um maior número de desfechos e explorem potenciais mecanismos são necessários para elucidar os potenciais benefícios da redução do comportamento sedentário e informar estratégias de promoção de estilo de vida saudável para pacientes com artrite reumatoide.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Artrite reumatoide

2.1.1 Critérios diagnósticos

A artrite reumatoide é uma doença autoimune inflamatória sistêmica e crônica de etiologia desconhecida, sendo uma das doenças articulares inflamatórias mais prevalentes (VOS *et al.*, 2015). Embora a introdução do nome e conceito da doença tenha ocorrido por volta de 1850 (STOREY *et al.*, 1994), foi apenas há 60 anos que os primeiros critérios diagnósticos foram desenvolvidos (ROPES *et al.*, 1959). Atualmente o diagnóstico da artrite reumatoide é feito com base nos critérios elaborados pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR – do inglês *American College of Rheumatology*) e pela Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR – do inglês *European League Against Rheumatism*), em 2010 (ALETAHA *et al.*, 2010). Para tanto, o paciente deve apresentar uma pontuação ≥ 6 com base nos critérios apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Critérios diagnósticos para artrite reumatoide (ACR-EULAR, 2010).

Critério de classificação (algoritmo baseado na soma da pontuação de cada categoria)	
1. Envolvimento articular	
1 grande articulação	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
>10 articulações (pelo menos uma pequena articulação)	5
2. Sorologia	
FR negativo e AAPC negativo	0
FR positivo em título baixo ou AAPC positivo em título baixo	2
FR positivo em título alto ou AAPC positivo em título alto	3
3. Provas de fase aguda	
PCR normal e VHS normal	0
PCR anormal ou VHS anormal	1
4. Duração dos sintomas	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

Abreviações: AAPC, anticorpos antiproteína/peptídeo citrulinados; FR, fator reumatoide; PCR, proteína C-reativa; VHS, velocidade de hemossedimentação.

2.1.2 Epidemiologia

A incidência de artrite reumatoide é de aproximadamente 15 a 36 casos a cada 100 mil habitantes por ano (ALAMANOS *et al.*, 2006). Enquanto que a prevalência de artrite reumatoide na população mundial é de aproximadamente 0,3 a 1% (ALAMANOS *et al.*, 2006; HELMICK *et al.*, 2008). No Brasil, a incidência de artrite reumatoide é de 13,4 casos a cada 100 mil habitantes por ano (DAVID *et al.*, 2013), já a prevalência da doença é de aproximadamente 0,46% (SENNA *et al.*, 2004), sendo semelhante à prevalência da doença na população mundial.

Cabe destacar que a incidência e a prevalência de artrite reumatoide variam de acordo com a população e a área geográfica estudada (ALAMANOS *et al.*, 2006). No entanto, a artrite reumatoide afeta principalmente mulheres, em uma razão de 2-5 para 1, e sua incidência aumenta com a idade, sendo mais prevalente entre 40 e 70 anos (LEE e WEINBLATT, 2001; SCOTT *et al.*, 2010). Outros fatores também influenciam na susceptibilidade de desenvolver a doença, sendo eles fatores ambientais (*e.g.*, dieta, estado socioeconômico, aspectos geográficos, obesidade, tabagismo, poluição e agentes infecciosos), hormonais (*e.g.*, estrogênio, androgênio e gravidez), e genéticos (*e.g.*, histórico familiar, antígeno leucocitário humano (HLA – do inglês *human leukocyte antigen*)-DRB1, e vias coestimulatórias (*e.g.*, CD28 e CD40 – do inglês *cluster of differentiation*), sinalização de citocinas e ativação imune inata alteradas) (ALPIZAR-RODRIGUEZ e FINCKH, 2017; SILMAN e PEARSON, 2002; SMOLEN *et al.*, 2016).

Estudos investigando as tendências seculares da epidemiologia da artrite reumatoide evidenciam que a incidência e a prevalência da doença estão reduzindo (DORAN *et al.*, 2002; KAIPIAINEN-SEPPANEN e KAUTIAINEN, 2006; MINICHIELLO *et al.*, 2016; SILMAN, 1988). Um estudo do grupo *Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators* demonstrou que embora houve um aumento de 57% na prevalência de artrite reumatoide de 1990 a 2013, a taxa de prevalência apresentou uma queda de 5,1% quando ajustada pela idade, o que pode ser justificado pelo envelhecimento da população e também pelo aumento de 56,8% na sobrevivência dos pacientes (VOS *et al.*, 2015). Do mesmo modo, observa-se melhoras em parâmetros relacionados à severidade da doença no decorrer dos anos (MINICHIELLO *et al.*, 2016) – por exemplo, observa-se tendências de redução da atividade da doença (DIFFIN *et al.*, 2014; WELSING *et al.*, 2005), aumento do número de pacientes em remissão da doença (HAUGEGERG *et al.*, 2015) e redução da destruição articular (CARPENTER *et al.*, 2016; FINCKH *et al.*, 2006; PINCUS *et al.*, 2005) –,

o que pode ser justificado por avanços em estratégias farmacológicas, permitindo a utilização de medicamentos mais agressivos, e no seguimento dos pacientes (MINICHELLO *et al.*, 2016).

A taxa de mortalidade de pacientes com artrite reumatoide é superior à da população geral (DADOUN *et al.*, 2013). Diferentemente das tendências seculares observadas para incidência, prevalência e parâmetros relacionados à doença, a redução da taxa de mortalidade nessa população só foi observada nas coortes diagnosticadas após o início dos anos 2000, momento da inserção dos medicamentos biológicos como terapia medicamentosa para essa população. Estudos comparando coortes de pacientes diagnosticados com artrite reumatoide até o início dos anos 2000 com coortes mais antigas não demonstraram redução das taxas de mortalidade (GONZALEZ *et al.*, 2007; HUMPHREYS *et al.*, 2014). Entretanto, um estudo de Zhang *et al.* (2017), que comparou a sobrevivência de duas coortes de pacientes (diagnosticados entre 1999-2006 e 2007-2014) com coortes sem a doença, demonstrou que a taxa de mortalidade em ambas as coortes de pacientes com artrite reumatoide foi superior à da população geral. Porém, observou-se uma redução do excesso de mortalidade entre os pacientes da coorte com diagnóstico entre 2007-2014 em comparação à coorte de 1999-2006 (1,35 e 1,66, respectivamente). A melhora na sobrevivência desses pacientes pode ser justificada por avanços no tratamento dos pacientes e por conta do tratamento precoce e efetivo para prevenir danos permanentes (ZHANG *et al.*, 2017).

2.1.3 Etiologia e fisiopatogênese da doença

A artrite reumatoide é uma doença autoimune inflamatória sistêmica e crônica de etiologia desconhecida, que se apresenta de forma insidiosa e progressiva. A doença é caracterizada principalmente pelo acometimento somatório e simétrico das articulações sinoviais, inflamação sistêmica e presença de autoanticorpos (fator reumatoide e autoanticorpos contra proteínas citrulinadas) (SCOTT *et al.*, 2010).

Cinquenta por cento do risco de desenvolver artrite reumatoide é atribuído à fatores genéticos, de fato, mais de 100 *loci* genéticos são associados com o risco de desenvolver a doença, sendo que a maioria desses estão associados a mecanismos imunes (OKADA *et al.*, 2014). O sistema HLA do complexo principal de histocompatibilidade – o qual atua no reconhecimento e apresentação dos antígenos, possuindo um importante papel no sistema imune e na autoimunidade – possui influência dominante na etiologia da artrite reumatoide, possuindo fortes implicações na

ligação de peptídeos e autopeptídeos relacionados à patogênese da doença, e alguns genes desse sistema são associados com doença erosiva mais agressiva e maiores taxas de mortalidade (SMOLEN *et al.*, 2016). Por exemplo, os alelos HLA-DRB1 com epítomos compartilhados são fatores de risco importante para a susceptibilidade e progressão da doença (GREGERSEN *et al.*, 1987), sendo que a presença desses epítomos compartilhados está associada ao desenvolvimento de autoanticorpos contra proteínas citrulinadas e imunoglobulina G (IgG; *i.e.*, fator reumatoide) (SMOLEN *et al.*, 2016). Outros *loci* genéticos também possuem efeitos funcionais modulados individual ou de forma cumulativa na doença, como a alteração de vias coestimulatórias (*e.g.*, CD28 e CD40), sinalização de citocinas e ativação imune inata (SMOLEN *et al.*, 2016). Ademais, o desenvolvimento da artrite reumatoide está associado a alguns fatores ambientais, como fumo (SILMAN *et al.*, 1996), baixo estado socioeconômico ou educacional (CALLAHAN e PINCUS, 1997), agentes poluentes, hábitos nutricionais (ALPIZAR-RODRIGUEZ e FINCKH, 2017), doenças periodontais e microbioma oral e intestinal (SCHER *et al.*, 2016).

A artrite reumatoide é uma doença heterogênea do ponto de vista fisiopatológico (SCOTT *et al.*, 2010; SMOLEN *et al.*, 2016). A presença de autoanticorpos (soropositividade; *e.g.*, fator reumatoide e autoanticorpos contra proteínas citrulinadas) está associada com uma doença mais severa; ou seja, com um maior dano articular, piores sintomas e maior taxa de mortalidade. Isto possivelmente se dá pela formação de imunocomplexos que podem levar a uma maior ativação do sistema complemento (ALETAHA *et al.*, 2015; GONZALEZ *et al.*, 2008; VAN GAALEN *et al.*, 2004). Os autoanticorpos contra proteínas citrulinadas podem ser patogênicos via ativação de macrófagos ou via ativação de osteoclastos promovendo perda de massa óssea (HARRE *et al.*, 2012; SMOLEN *et al.*, 2016), enquanto o fator reumatoide está mais envolvido em mecanismos de ativação de macrófagos e indução de ativação de citocinas (SOKOLOVE *et al.*, 2014). Ainda, os autoanticorpos contra proteínas citrulinadas podem formar imunocomplexos que interagem com o fator reumatoide, o que potencializa os efeitos na resposta inflamatória e destrutiva (SOKOLOVE *et al.*, 2014). Alguns outros autoanticorpos já foram identificados em pacientes com artrite reumatoide, entretanto, seus efeitos na identificação e progressão da doença não estão bem descritos (SMOLEN *et al.*, 2016).

Por fim, outra característica marcante da artrite reumatoide é a inflamação crônica local (nas articulações afetadas) e sistêmica. A composição da sinóvia articular na artrite reumatoide inclui células imunes inatas (*e.g.*, monócitos, células dendríticas e células linfóides inatas) e

adaptativas (e.g., linfócitos T auxiliares, linfócitos B e plasmócitos) (SMOLEN *et al.*, 2016). Uma resposta tecidual robusta – em que os fibroblastos sinoviais assumem um fenótipo inflamatório agressivo, regulador da matriz e invasivo, juntamente com o catabolismo dos condrócitos e osteoclastogênese sinovial aumentados – promove a destruição articular (MCINNES e SCHETT, 2011). Tal atividade inflamatória articular crônica é regulada por uma rede complexa de citocinas e quimiocinas, incluindo a supra-produção e supra-expressão de fator de necrose tumoral (TNF – do inglês *tumor necrosis factor*) e interleucina (IL) 6, o que aumenta ainda mais a inflamação local e induz a um acúmulo ainda maior de células imunes no compartimento sinovial (SCOTT *et al.*, 2010). A autoimunidade em um tecido específico (as articulações, no caso da artrite reumatoide) pode exacerbar a inflamação e liberar citocinas na circulação, causando inflamação sistêmica persistente nesses pacientes (MCINNES e SCHETT, 2007; SITIA *et al.*, 2009). A inflamação sistêmica crônica, por sua vez, pode resultar em danos em outros órgãos e tecidos, como nódulos reumatoides, envolvimento pulmonar e vasculite (SMOLEN *et al.*, 2016), o que está relacionado a um pior prognóstico da doença (BRENNAN e MCINNES, 2008). Ademais, a inflamação sistêmica está associada ao desenvolvimento de outras comorbidades, como diabetes tipo 2, demências e doenças cardiovasculares (AVINA-ZUBIETA *et al.*, 2012; SARZI-PUTTINI *et al.*, 2010; SITIA *et al.*, 2009).

Embora não se saiba o gatilho para o desenvolvimento da artrite reumatoide, o sistema imune inato e o adaptativo possuem papel na fisiopatogênese e progressão da doença. Dessa forma, entender esses mecanismos e como os mesmos levam ao dano tecidual (articular e extra articular) é fundamental para a proposição de alternativas para o tratamento dessa doença.

2.1.4 Manifestações clínicas articulares e extra articulares

As manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes com artrite reumatoide podem ser articulares ou extra articulares e são causadas pela presença de autoanticorpos e produção de imunocomplexos que ativam o sistema complemento em diversos tecidos, o que potencializa os processos inflamatórios e leva ao dano tecidual.

A destruição articular resultante do processo inflamatório crônico nas articulações acometidas, conforme discutido no tópico anterior, resulta principalmente em dor crônica, edema, rigidez e perda da mobilidade articular (LEE e WEINBLATT, 2001; PINCUS, 1995). Os

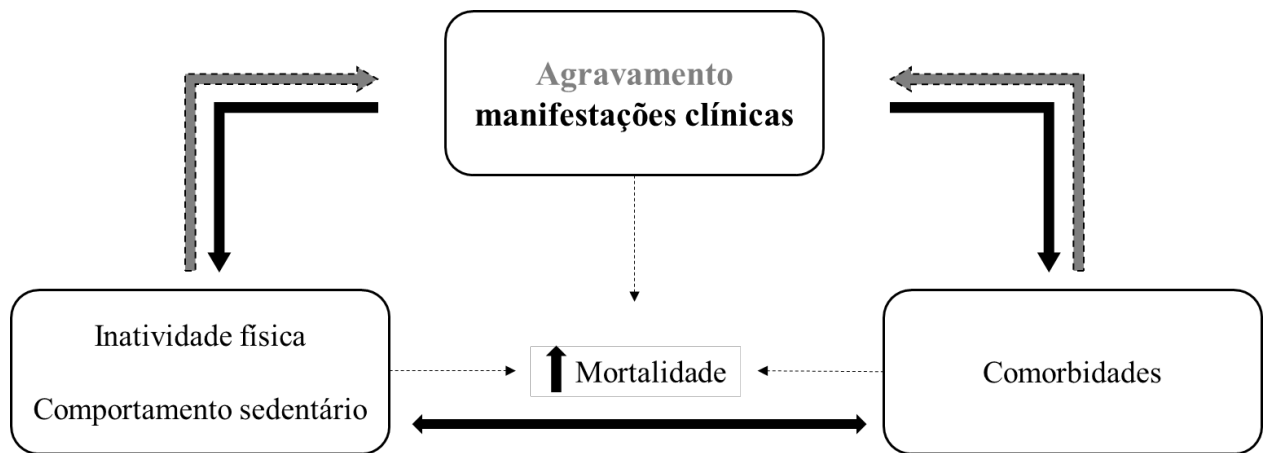
acometimentos articulares podem culminar em redução das capacidades físicas e funcional, das atividades diárias e qualidade de vida (KITAS e GABRIEL, 2011). De fato, pacientes com artrite reumatoide apresentam redução da capacidade aeróbia, força muscular e funcionalidade quando comparados a indivíduos saudáveis (EKBLÖM *et al.*, 1974; EKDAHL e BROMAN, 1992; HAKKINEN *et al.*, 1995). O conjunto de manifestações clínicas articulares e extra articulares pode ainda resultar em alterações do estilo de vida (os pacientes tendem a se engajar excessivamente em comportamento sedentário e a serem fisicamente inativos (PEDERSEN e SALTIN, 2015; PINTO *et al.*, 2017)). Conseqüentemente, apresentam risco aumentado de desenvolver outras comorbidades (KITAS e GABRIEL, 2011) e mortalidade (DADOUN *et al.*, 2013).

Por certo, pacientes com artrite reumatoide apresentam risco elevado de desenvolver outras comorbidades, a saber, câncer de pulmão, linfoma, aterosclerose e outras doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, síndrome metabólica, infecções, osteoporose e depressão (DOUGADOS, 2016; KERESKES *et al.*, 2014). Embora a inflamação crônica sistêmica seja o principal fator predisponente do risco elevado para desenvolver outras comorbidades, é um conjunto de fatores que culminam na ocorrência das mesmas (KITAS e GABRIEL, 2011; NURMOHAMED *et al.*, 2015). Por exemplo, os pacientes com artrite reumatoide apresentam um maior risco de morbidade e mortalidade cardiovascular que é atrelado não apenas à atividade da doença e inflamação sistêmica crônica, mas também ao uso de medicamentos, à presença de outras comorbidades (*e.g.*, sarcopenia, diabetes tipo 2 e dislipidemia) e/ou ao estilo de vida adotado (*e.g.*, inatividade física, dieta inadequada e fumo) (AVINA-ZUBIETA *et al.*, 2012; BRENNAN e MCINNIS, 2008; METSIOS *et al.*, 2009; SARZI-PUTTINI *et al.*, 2010; SITIA *et al.*, 2009; TURESSON e MATTESON, 2007). Por fim, a presença de comorbidades contribui para o risco elevado de mortalidade observado nesses pacientes, bem como afeta as medidas de atividade e severidade da doença, escolha do tratamento e qualidade de vida geral dos pacientes (DOUGADOS, 2016).

A somatória desses fatores (*i.e.*, manifestações clínicas articulares e extra articulares, risco elevado de desenvolver outras comorbidades e estilos de vida inativo e/ou sedentário) resulta em um círculo vicioso (Figura 1). Nesse sentido, promover a alteração do estilo de vida dos pacientes, via promoção de atividade física, surge como uma potencial estratégia para romper com esse círculo vicioso e, por sua vez, promover benefícios sobre os sintomas da doença, capacidades físicas e funcional, e qualidade de vida desses pacientes (BENATTI e PEDERSEN, 2015; GUALANO *et al.*, 2010). O exercício físico aeróbio e de força regular é, sabidamente, benéfico e

indicado como tratamento de primeira linha para pacientes com artrite reumatoide (RAUSCH OSTHOFF *et al.*, 2018), o que é discutido no próximo tópico. Entretanto, pouco se sabe sobre os efeitos da redução do comportamento sedentário na saúde desses pacientes. Nesse sentido, estudos investigando os efeitos de estratégias como essa em pacientes com artrite reumatoide são necessários, uma vez que as mesmas apresentam um grande potencial terapêutico para esses pacientes, que muitas vezes não se engajam em exercício físico (PINTO *et al.*, 2017).

Figura 1. Círculo vicioso entre manifestações clínicas da doença, comorbidades e estilos de vida inativo e sedentário.



Legenda: As manifestações clínicas articulares e extra articulares predisõem os pacientes a um risco elevado de desenvolver comorbidades e a adotarem um estilo de vida inativo e sedentário e esses, por sua vez, contribuem para o agravamento dos sintomas. Esse círculo vicioso, por fim, culmina no risco aumentado de mortalidade observado nesses pacientes. Fonte: Próprio autor, adaptado de Gualano *et al.* (2010) e Bennati & Pedersen (2015).

2.1.5 Tratamento farmacológico e não-farmacológico

Estabelecer o diagnóstico, iniciar o tratamento imediatamente e controlar a atividade inflamatória são de fundamental importância para reduzir ou prevenir danos relacionados à doença (SMOLEN *et al.*, 2016). Nesse sentido, o tratamento para a artrite reumatoide pode ser dividido em duas categorias gerais: farmacológico e não-farmacológico.

Como parte do tratamento farmacológico, podemos citar o uso de analgésicos, anti-inflamatórios não-esteroidais, corticoides, drogas modificadoras do curso da doença (*e.g.*, metotrexato, hidroxicloroquina, ciclosporina e azatioprina) e agentes biológicos (*e.g.*, inibidores de linfócitos T, TNF- α e receptores de IL-6 e depletors de linfócitos B) (SCOTT *et al.*, 2010; SMOLEN *et al.*, 2016). Ademais, os pacientes podem ainda necessitar de medicamentos para o

manejo de comorbidades associadas (*e.g.*, agentes anti-hipertensivos, -dislipidêmicos e -coagulantes), deficiência de micronutrientes (*e.g.*, ácido fólico, vitamina D e cálcio) e efeitos deletérios associados ao uso crônico de medicamentos (*e.g.*, omeprazol).

Os analgésicos e anti-inflamatórios não-esteroidais são amplamente utilizados para o controle dos sintomas da doença, como dor e rigidez articular (CHEN *et al.*, 2008; WIENECKE e GOTZSCHE, 2004). Os corticoides são utilizados para a redução da sinovite articular a curto prazo e do dano articular a longo prazo (KIRWAN *et al.*, 2007). Ademais, o tratamento com corticoides pode ser útil em dois cenários: (1) agudamente nos períodos de atividade da doença, em que o mesmo levaria à uma melhora rápida do paciente e permitiria o início de outros medicamentos cuja ação é mais lenta; (2) via injeções intra-articulares nas articulações ativas (SCOTT *et al.*, 2010). As drogas modificadoras do curso da doença são os pilares do tratamento da artrite reumatoide, esse conjunto de medicamentos é utilizado para a redução do inchaço e dor articular, dos marcadores de fase aguda da doença e do dano articular progressivo, e para melhorar a funcionalidade (DONAHUE *et al.*, 2008). Por fim, os agentes biológicos são utilizados apenas em pacientes que persistem com a doença em atividade e não respondem aos outros medicamentos; entretanto, esses medicamentos são altamente eficazes no controle da doença (SINGH *et al.*, 2009; SINGH *et al.*, 2017). Embora eficaz, cabe ressaltar que o tratamento medicamentoso não é livre de efeitos adversos, dentre eles pode-se citar: náusea, hepatotoxicidade, discrasias sanguíneas (*e.g.*, leucopenia e anemia), e risco elevado para tuberculose, infecções e osteoporose (ALCORN *et al.*, 2009; RAVINDRAN *et al.*, 2009; SALLIOT e VAN DER HEIJDE, 2009).

Como parte do tratamento não-farmacológico, podemos citar a educação do paciente, fisioterapia, nutrição, terapia ocupacional e, por fim, a atividade física. Entretanto, essa revisão de literatura foca apenas nos benefícios relacionados ao último.

Os benefícios relacionados a programas estruturados de exercício físico são corroborados por diversos estudos. Sabe-se que programas de exercício aeróbio e de força realizados em intensidade moderada a alta podem melhorar a capacidade aeróbia (HAKKINEN *et al.*, 2003; HAKKINEN *et al.*, 2005; STAVROPOULOS-KALINOGLU *et al.*, 2013; VAN DEN ENDE *et al.*, 1996), força muscular (HAKKINEN *et al.*, 2003; HAKKINEN *et al.*, 2005; HAKKINEN *et al.*, 2001; MARCORA *et al.*, 2005; VAN DEN ENDE *et al.*, 1996), capacidade funcional (HAKKINEN *et al.*, 2003; HAKKINEN *et al.*, 2001), composição corporal (aumentando massa magra e/ou diminuindo gordura corporal) (HAKKINEN *et al.*, 2005; MARCORA *et al.*, 2005) e

fatores de risco cardiovascular (pressão arterial, perfil lipídico, função endotelial e função autonômica) (METSIOS *et al.*, 2014; PERANDINI *et al.*, 2012; STAVROPOULOS-KALINOGLU *et al.*, 2013) em pacientes com artrite reumatoide. Cabe ressaltar que os programas de exercício se mostraram seguros para esses pacientes, não exacerbando (HAKKINEN *et al.*, 2003; VAN DEN ENDE *et al.*, 2000) ou ainda melhorando (HAKKINEN *et al.*, 2001; VAN DEN ENDE *et al.*, 1996) parâmetros relacionados à atividade da doença (número de articulações inflamadas e marcadores inflamatórios).

Uma revisão sistemática Cochrane (HURKMANS *et al.*, 2009), que incluiu apenas 8 ensaios clínicos randomizados, investigou a efetividade e segurança do exercício físico em pacientes com artrite reumatoide. Apesar da baixa quantidade de estudos e pacientes incluídos nos mesmos, o exercício físico de curta e longa duração possui moderada evidência para melhora da capacidade aeróbia e força muscular, não apresentando efeitos deletérios para esses pacientes (HURKMANS *et al.*, 2009). Nessa perspectiva, uma recomendação recente da EULAR, que reuniu 22 experts, apresenta resultados semelhantes (moderada evidência) e advoga o exercício físico como parte do integral do tratamento de primeira linha para pacientes com artrite reumatoide (grau de evidência: 1B, força da recomendação: A), além de recomendar um foco maior na promoção de atividade física e intervenções comportamentais, que são pouco explorados nessa população, mas possui benefícios para os pacientes (grau de evidência: 1A, força da recomendação: A) (RAUSCH OSTHOFF *et al.*, 2018).

O exercício físico sabidamente é benéfico para pacientes com artrite reumatoide, entretanto, a maior parte dos pacientes não atinge as recomendações mínimas de atividade física para a saúde (63%; dados mais detalhados são apresentados mais adiante na revisão de literatura). As principais barreiras para que os pacientes não se engajem em atividade física são os sintomas da doença (*e.g.*, dor, fadiga, rigidez e mobilidade reduzida) e a ausência de programas de exercícios voltados para a doença (VELDHUIJZEN VAN ZANTEN *et al.*, 2015). Tendo isso em vista e dado os benefícios da prática de atividade física para a saúde, há uma grande necessidade de buscar estratégias que visem fornecer informações e dar suporte, convencer e estimular, e facilitar o engajamento desses pacientes em atividade física.

2.2 Artrite reumatoide e comportamento sedentário

2.2.1 Estimativas de comportamento sedentário e nível de atividade física

Muitos estudos já avaliaram o nível de atividade física de pacientes com artrite reumatoide (n=51, dados não apresentados), entretanto apenas um pouco mais da metade desses estudos utilizou métodos objetivos (n=27, Tabela 2). Os pacientes com artrite reumatoide permanecem, em média, $10,4 \pm 1,8$ h/dia em comportamento sedentário (dados subjetivos: $6,4 \pm 3,1$ h/dia); $4,8 \pm 2,7$ h/dia em atividade física leve (dados subjetivos: $2,3 \pm 1,9$ h/dia); e $32,3 \pm 29,2$ min/dia em atividade física moderada a vigorosa (dados subjetivos: $64,6 \pm 54,0$ min/dia), sendo que apenas $37 \pm 22\%$ dos pacientes eram considerados ativos (dados subjetivos: $54 \pm 13\%$). Em suma, essas estimativas vão ao encontro dos dados disponíveis na literatura, que demonstram que as estimativas de comportamento sedentário e nível de atividade física advindas de métodos subjetivos subestimam sobremaneira o tempo sedentário e atividade física leve (38% e 52%, respectivamente) e superestimam o tempo gasto em atividade física moderada a vigorosa e o percentual de indivíduos ativos (199% e 145%, respectivamente), em comparação aos métodos objetivos (STAMATAKIS *et al.*, 2018; VAN POPPEL *et al.*, 2010).

Tabela 2. Comportamento sedentário e nível de atividade física mensurados objetivamente em pacientes com artrite reumatoide.

Estudo	Amostra	Instrumento de avaliação	Comportamento sedentário	Atividade física moderada a vigorosa
AbouAssi <i>et al.</i> 2017	35 mulheres; 15 homens Idade: $55,4 \pm 12,8$ anos IMC: $30,5 \pm 7,5$ kg/m ²	RT3	$91,2 \pm 6,0\%$ do total de min/sem	$1,1 \pm 1,5\%$ do total de min/sem
Almeida <i>et al.</i> 2011	53 mulheres Idade: $56,5 \pm 7,0$ anos IMC: $27,9 \pm 6,5$ kg/m ² Artrite reumatoide (133) Osteoartrite de joelho (108)	<i>SenseWear Armband</i>	*	≥ 3 MET: 239 ± 178 kcal/dia
Feinglass <i>et al.</i> 2011	180 mulheres; 61 homens Idade: <50 anos – 26,1%; 50–65 anos: 39,3%; 66–75 anos: 22,2 %; >76: 12,5%	ActiGraph GT1M Análise: Troiano	$\frac{1}{2}$ a $\frac{3}{4}$ do tempo de uso 7 a 10 horas	$19,9 \pm 24,9$ min/dia

Tabela 2. Continuação

Estudo	Amostra	Instrumento de avaliação	Comportamento sedentário	Atividade física moderada a vigorosa
Feinglass <i>et al.</i> 2012	Artrite reumatoide (130) Osteoartrite de joelho (96) 167 mulheres; 59 homens Idade: <55 anos, 39,8%; 55–65 anos, 27,9%; 66–75 anos, 21,2%; >75, 11,1%	ActiGraph GT1M Análise: Troiano	*	19 min/dia
Fenton <i>et al.</i> 2017	41 mulheres; 20 homens Idade: 54,9±12,4 anos	ActiGraph GT3X Análise: Troiano	497,4±68,3 min/dia	18,0±17,3 min/dia
Gilbert <i>et al.</i> 2016	142 mulheres; 30 homens Idade: 55,1±13,9 anos IMC: 28,0±6,7 kg/m ²	ActiGraph GT1M	9,9±1,4 h/dia	*
Gilbert <i>et al.</i> 2018	155 mulheres; 30 homens Idade: 54,9±13,8 anos IMC: 28,1±6,4 kg/m ²	ActiGraph GT1M Análise: Troiano	*	17,6±17,6 min/dia 21,4±19,7 min/dia
Hernandez-Hernandez <i>et al.</i> 2014	44 mulheres; 6 homens Idade: 54,5±7,4 anos IMC: 29,2±5,9 kg/m ²	RT3	*	23±16 min/dia
Huffman <i>et al.</i> 2014	29 mulheres; 12 homens Idade: 55 (48–64) anos IMC: 31,1 (25,2–35,2) kg/m ²	RT3	854,4 (759,6–906,9) min/dia	Moderada: 3,0 (0,9–11,0) min/dia Vigorosa: 0,25 (0–0,80) min/dia
Huffman <i>et al.</i> 2017	36 mulheres, 15 homens Idade: 54,8±13,2 anos IMC: 30,3±7,5 kg/m ²	RT3	*	4,9±2,5 MET/h
Jacquemin <i>et al.</i> 2018	69 mulheres; 14 homens Idade: 49,9±12,9 anos IMC: 24,9±4,4 kg/m ²	<i>Withings Activité Pop</i>	*	16±11 min/dia Ativos: 30%
Khoja <i>et al.</i> 2016	83 mulheres; 15 homens Idade: 58±9 anos IMC: 28,4 (24,4–33,8) kg/m ²	<i>Sensewear Armband</i>	589 min/dia	36 min/dia Ativos: 17%
Khoja <i>et al.</i> 2018	49 mulheres; 11 homens Idade: 59,0±9,8 anos IMC: 31,2±7,2 kg/m ²	<i>Sensewear Armband</i>	*	34,0 (16,0–47,0) min/dia
Lee <i>et al.</i> 2012	146 mulheres; 30 homens Idade: 21–45 anos, 37; 45– 65 anos, 97; >65 anos, 42 IMC: Eutrófico/Sobrepeso, 121; Obesidade, 55	ActiGraph GT1M Análise: Troiano	478±103 min/dia	19±19 min/dia Ativos: 58%
Legge <i>et al.</i> 2017	11 mulheres; 8 homens Idade: 51,5±13,4 anos IMC: 27,3±7,7 kg/m ²	ActiGraph GT3X Análise: Troiano	603,4±72,5 min/dia	41,5±21,3 min/dia Ativos: 15,8%
McKenna <i>et al.</i> 2018	48 mulheres; 27 homens Idade: ≤49 anos, 15; 50–59 anos, 15; 60–69 anos, 30; 70–79 anos, 15 IMC: Eutrófico, 18; Sobrepeso, 30; Obesidade, 27	<i>SenseWear Pro3 Armband</i>	12,9±4,0 horas/dia	1,3±1,9 h/dia Ativos: 68%
Munneke <i>et al.</i> 2001	28 mulheres; 13 homens Idade: 55 (35–69) anos	<i>Dynaport ADL monitor</i>	32,5±9,5%/dia 42,1±8,8%/dia	*

Tabela 2. Continuação

Estudo	Amostra	Instrumento de avaliação	Comportamento sedentário	Atividade física moderada a vigorosa
Paul <i>et al.</i> 2014	16 mulheres; 3 homens Idade: 51,8±12,5 anos IMC: 24,9±4,9 kg/m ²	ActivPAL	18,5±1,8 h/4 dias	25±11 min/dia Ativos: 32%
Peçanha <i>et al.</i> 2018	27 mulheres Idade: 59,3±5,8 anos IMC: 26,4±3,6 kg/m ²	ActiGraph GT3X Análise: Freedson	*	22,9±17,6 min/dia
Prioreschi <i>et al.</i> 2013	50 mulheres Idade: 48±13 anos IMC: 32±9 kg/m ²	Actical	71%/tempo de uso	*
Prioreschi <i>et al.</i> 2014	18 mulheres Idade: 50±14 anos IMC: 30±8 kg/m ²	Actical	428±124 counts/dia	Moderada: 1208±665 counts/dia Vigorosa: 50±135 counts/dia
Prioreschi <i>et al.</i> 2015	29 mulheres Idade: Massa óssea normal, 51±8 anos; Baixa, 57±12 anos IMC: Normal, 35,3±7,6 kg/m ² ; Baixa, 28,2±7,8 kg/m ²	Actical	Normal: 39±6 min/horas Baixa: 44±6 min/h	Normal: 7±3 min/horas Ativos: 48% Baixa: 5±2 min/horas Ativos: 38%
Semanik <i>et al.</i> 2010	91 mulheres; 16 homens Idade: 54 (23–80) anos	ActiGraph GT1M Análise: Troiano	*	9,1 min/dia
Semanik <i>et al.</i> 2011	140 mulheres; 31 homens Idade: 55±14 anos IMC: 28±6 kg/m ²	ActiGraph GT1M Análise: Troiano	*	19±19 min/dia Bouts: 9±13 min/dia
Thomsen <i>et al.</i> 2016	12 mulheres; 8 homens Idade: 59,3±12,5 anos	ActivPAL	10,1±1,8 h/dia	*
Thomsen <i>et al.</i> 2017	121 mulheres; 29 homens Idade: 59,7±10,7 anos; 59,5±12,7 anos IMC: 26,0±5,5 kg/m ² ; 26,8±5,3 kg/m ²	ActivPAL	9,8±1,9 h/dia 8,8±1,7 h/dia	*
Yu <i>et al.</i> 2015	42 mulheres; 26 homens Idade: 55±13 anos IMC: 27,8±5,4 kg/m ²	ActiGraph GT3X Análise: Troiano	569 (124–765) min/dia	14 (0–34) min/dia

Abreviações: IMC, índice de massa corporal. ‘Análise’ refere-se ao ponto de corte utilizado para a análise dos dados.
*: informação indisponível.

Os pacientes com artrite reumatoide despendem a maior parte das horas diárias em comportamento sedentário e tendem a ser inativos. Em conjunto, os dados apresentados acima destacam a necessidade de promover a prática de exercício físico para essa população e de atenção no que diz respeito às estimativas de tempo sedentário, as quais são superiores ao que se é observado na população geral (média: 9,6 h/dia [intervalo: 8,0-14,1 h/dia] (BARONE GIBBS *et al.*, 2015; CARSON *et al.*, 2014; DIAZ *et al.*, 2017; ENSRUD *et al.*, 2014; EVENSON *et al.*, 2012; FISHMAN *et al.*, 2016; HAGSTROMER *et al.*, 2015; HANSEN *et al.*, 2012; KIM *et al.*, 2015;

MATTHEWS *et al.*, 2008; QI *et al.*, 2015; SCHMID *et al.*, 2015; STAMATAKIS *et al.*, 2012; VAN DYCK *et al.*, 2015)). Ademais, os dados de comportamento sedentário indicam que as estimativas de tempo sedentário em pacientes com artrite reumatoide é, na verdade, similar ou superior às de pacientes com outras condições crônicas, por exemplo, doenças cardiovasculares (10,0 h/dia) (EVENSON *et al.*, 2014), diabetes tipo 2 (9,2 h/dia) (COOPER *et al.*, 2012; LAMB *et al.*, 2016) e obesidade (8,9 h/dia) (DE ROOIJ *et al.*, 2016; HEALY; WINKLER; BRAKENRIDGE; *et al.*, 2015). Cabe destacar que nessas populações o comportamento sedentário se associa com sintomas, pior prognóstico e/ou morbidade e mortalidade (ENGELEN *et al.*, 2016; HENSON *et al.*, 2013; NICHOLAS *et al.*, 2015; VAN DER BERG *et al.*, 2016; WILMOT *et al.*, 2012). Apesar da ausência ou escassez de dados, é plausível assumir que isso também seja verdadeiro para pacientes com artrite reumatoide, uma vez que eles comumente apresentam fatores de risco (*e.g.*, resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão arterial e excesso de gordura corporal) que podem ser agravados pelo comportamento sedentário excessivo (HOLLAN *et al.*, 2013).

2.2.2 Associações entre nível de (in)atividade física, comportamento sedentário e sintomas da doença

Há evidências de que ambos, inatividade física e comportamento sedentário, se associam com piores parâmetros da doença, capacidade física e outros desfechos de saúde em pacientes com artrite reumatoide.

Um maior tempo em atividade física moderada a vigorosa se associa com menor atividade da doença (DAS28 – do inglês *Disease Activity Score 28*) (HUFFMAN *et al.*, 2015; IVERSEN *et al.*, 2017; KHOJA *et al.*, 2016), índice de massa corporal (IMC), pressão arterial e resistência à insulina (KHOJA *et al.*, 2016), maior capacidade física ($VO_{2máx}$) (YU *et al.*, 2015), funcionalidade (HERNANDEZ-HERNANDEZ *et al.*, 2014), auto eficácia (HUFFMAN *et al.*, 2015) e qualidade de vida (PRIORESCHI *et al.*, 2013). Ainda, a inatividade física estava associada com a presença de um maior número de comorbidades (SOKKA *et al.*, 2008) e com fatores de risco cardiovascular elevados (METSIOS *et al.*, 2009).

Um menor número de estudos verificou potenciais associações entre comportamento sedentário e desfechos de saúde nessa população, entretanto, parece que um maior tempo

sedentário associa-se com piores desfechos clínicos (DAS28 e fadiga) (HENCHOZ *et al.*, 2012), pior função microvascular dependente do endotélio (FENTON *et al.*, 2018), maior número de comorbidades (HUFFMAN *et al.*, 2015) e risco de eventos cardiovasculares em 10 anos (FENTON; NTOUMANIS; *et al.*, 2020; FENTON *et al.*, 2017), e menor $VO_{2\text{máx}}$ (YU *et al.*, 2015) e auto eficácia (HUFFMAN *et al.*, 2015). Em contraste, a participação em atividade física leve parece estar associada com menor DAS28, IMC, pressão arterial sistólica e diastólica, resistência à insulina (KHOJA *et al.*, 2016) e risco de eventos cardiovasculares em 10 anos (FENTON *et al.*, 2017), e maior funcionalidade (avaliada por questionário) (KHOJA *et al.*, 2016).

Em conjunto, esses resultados sugerem que o comportamento sedentário pode representar um risco para a saúde geral desses pacientes. Entretanto, nota-se a escassez de estudos transversais focados em associar o tempo em comportamento sedentário e o nível de atividade física com parâmetros clínicos e risco cardiometabólico em pacientes com artrite reumatoide. Ademais, pouco se sabe acerca de possíveis pontos de corte nos quais o tempo nesses comportamentos passam ou deixam de se associar com piora/melhora de desfechos de saúde nessa população. Tais análises têm grande potencial de fornecer evidências robustas sobre a associação de comportamentos sedentários e ativos com desfechos de saúde e informar estratégias que visam a promoção de um estilo de vida mais ativo nessa população. Entretanto, é preciso ter cautela, pois esses dados não nos permitem inferir causalidade. Para tal, são necessários estudos experimentais robustos que analisem os efeitos da redução do tempo sedentário com atividade física (leve ou moderada a vigorosa) em desfechos de saúde.

2.3 Redução do tempo sedentário como uma estratégia terapêutica

O comportamento sedentário – ou seja, qualquer comportamento realizado na posição sentada ou deitada com um gasto energético muito baixo (TREMBLAY *et al.*, 2017) – é onipresente na rotina dos indivíduos, compondo a maior parte das horas diárias da população geral (média: 9,6 h/dia (BARONE GIBBS *et al.*, 2015; CARSON *et al.*, 2014; DIAZ *et al.*, 2017; ENSRUD *et al.*, 2014; EVENSON *et al.*, 2012; FISHMAN *et al.*, 2016; HAGSTROMER *et al.*, 2015; HANSEN *et al.*, 2012; KIM *et al.*, 2015; MATTHEWS *et al.*, 2008; QI *et al.*, 2015; SCHMID *et al.*, 2015; STAMATAKIS *et al.*, 2012; VAN DYCK *et al.*, 2015)). Entretanto, parecer haver

uma associação positiva entre o tempo sedentário e um maior risco de mortalidade por causas específicas (BISWAS *et al.*, 2015; MATTHEWS *et al.*, 2012) ou por todas as causas (CHAU *et al.*, 2013; GRONTVED e HU, 2011; KOSTER *et al.*, 2012; PAVEY *et al.*, 2015; VAN DER PLOEG *et al.*, 2012), sendo que a prática de atividade física moderada a vigorosa atenua (em indivíduos que realizam esse tipo de atividade por 30-40 min/dia), mas não elimina o risco associado ao comportamento sedentário nos indivíduos que são inativos (EKELUND *et al.*, 2020).

Nesse sentido, recomendações populacionais de atividade física incorporaram a redução do tempo sedentário junto às recomendações focadas na prática de atividade física moderada a vigorosa, uma vez que toda forma de movimento corporal poderia trazer benefícios adicionais para a saúde da população geral e de populações clínicas (BULL *et al.*, 2020).

2.3.1 Intervenções e efeitos agudos da redução do tempo sedentário

Modelos agudos de intervenções para redução do tempo sedentário usualmente utilizam desenhos experimentais *crossover* e testam os efeitos de diversas estratégias de redução/interrupção do tempo sedentário em comparação a permanecer em comportamento sedentário prolongado. O primeiro estudo a testar tais estratégias foi conduzido por Dunstan *et al.* (2012), no qual os participantes realizaram três condições experimentais com duração de 7 horas: (i) comportamento sedentário prolongado; (ii) interrupções de 2 min de atividade física leve a cada 20 min de comportamento sedentário; e (iii) interrupções de 2 min de atividade física moderada a cada 20 min de comportamento sedentário. Ambas as estratégias testadas reduziram a área abaixo da curva (AUC) de glicose (entre 24 e 30%) e insulina (23%). Desde então, o número de estudos na área cresceu sobremaneira e, até o momento, a literatura se voltou para investigar quais são as melhores estratégias de interrupção do tempo sedentário (*e.g.*, caminhada, pedalar, exercícios simples de força muscular), a melhor intensidade (*e.g.*, apenas ficar em pé parado, intensidade leve, moderada ou intensa), o melhor intervalo e duração das interrupções (*e.g.*, 2 min a cada 20 min, 3 min a cada 30 min, 6 min a cada 60 min), bem como tentar identificar quais seriam as populações que mais se beneficiariam com essas estratégias.

Diversas estratégias são utilizadas para interromper o tempo sedentário, as mais comuns são permanecer em pé parado (BENATTI *et al.*, 2017), caminhada em intensidade leve ou moderada (DEMPSEY *et al.*, 2016; DUNSTAN *et al.*, 2012), exercícios simples de força muscular

(CLIMIE *et al.*, 2018; DEMPSEY *et al.*, 2016; LARSEN *et al.*, 2019; TAYLOR *et al.*, 2020), ou até mesmo a combinação de uma sessão de exercício físico e interrupções do tempo sedentário (HOMER *et al.*, 2017; WHEELER *et al.*, 2020; WHEELER *et al.*, 2019). No geral, essas estratégias parecem ser eficazes para atenuar as alterações cardiometabólicas induzidas pelo comportamento sedentário prolongado (CHASTIN *et al.*, 2018; LOH *et al.*, 2020; SAUNDERS *et al.*, 2018). Entretanto, poucos estudos compararam diretamente essas estratégias e, até o momento, nenhuma meta-análise fez tal comparação.

No que diz respeito à intensidade das interrupções do tempo sedentário, tanto interrupções realizadas em intensidade leve, como realizadas em intensidade moderada parecem melhorar as respostas pós-prandiais de glicose e insulina em 17,5% e 25,1% (CHASTIN *et al.*, 2018), bem como a função endotelial em 1,9% (PATERSON *et al.*, 2020). Entretanto, apenas uma meta-análise reportou um efeito positivo das interrupções do tempo sedentário em intensidade leve ou moderada nas respostas de triglicérides (LOH *et al.*, 2020); no geral, não parece haver um efeito pronunciado da interrupção do tempo sedentário nesse marcador (CHASTIN *et al.*, 2018; SAUNDERS *et al.*, 2018). Um único estudo investigou a relação de dose-resposta entre a intensidade das interrupções do tempo sedentário e a magnitude do benefício obtido com tais estratégias. Larsen *et al.* (2017) demonstrou que parece haver uma relação de dose-resposta entre o gasto energético da interrupção do tempo sedentário e as respostas pós-prandiais de glicose e insulina. Nesse estudo, a interrupção do tempo sedentário com permanecer em pé parado não promoveu benefícios nos parâmetros avaliados; por outro lado, a interrupção com atividade física leve promoveu melhoras nas respostas de glicose e insulina, o que foi ainda mais pronunciado no protocolo de interrupções com atividade física moderada (LARSEN *et al.*, 2017).

Poucos estudos testaram a influência da frequência e duração das interrupções do tempo sedentário nos desfechos cardiometabólicos e os resultados dos mesmos são controversos. Thorsen *et al.* (2019) testaram três protocolos de interrupção do tempo sedentário: (i) 2 min a cada 20 min de comportamento sedentário; (ii) 6 min a cada 60 min; e (iii) 12 min a cada 120 min. Entretanto, nenhuma frequência de interrupção atenuou as respostas glicêmicas em homens com obesidade central (THORSEN *et al.*, 2019). Homer *et al.* (2020) demonstrou que interrupções de 6 min a cada 60 min de comportamento sedentário, mas não interrupções de 3 min a cada 30 min, reduziram a AUC de glicose e insulina em pacientes com diabetes tipo 2 (HOMER *et al.*, 2020), muito embora o mesmo grupo de pesquisa demonstrou benefícios das interrupções mais frequentes nos mesmos

desfechos e população clínica anteriormente (DEMPSEY *et al.*, 2016). Em um outro artigo referente ao mesmo estudo, Taylor *et al.* (2020) demonstrou o inverso, que apenas as interrupções de 3 min a cada 30 min de comportamento sedentário foram capazes de aumentar a função endotelial da artéria femoral (TAYLOR *et al.*, 2020). Analisando esses resultados em conjunto, fica muito claro que ainda não se sabe quais seriam as frequência e duração ideais para as interrupções do tempo sedentário. É provável que tenhamos uma “dose ideal” de interrupções específica para cada população e desfecho de interesse.

Recomendações de saúde pública recentes incentivam que tanto a população geral, como populações clínicas, incorporem a redução/interrupção do tempo sedentário para a melhora da saúde geral (BULL *et al.*, 2020). Algumas meta-análises demonstraram que, de fato, tanto indivíduos saudáveis como indivíduos com distúrbios metabólicos apresentavam melhoras nas respostas de glicemia e insulina durante os protocolos de interrupção do tempo sedentário (CHASTIN *et al.*, 2018; LOH *et al.*, 2020), dando suporte a essas recomendações. Entretanto, um estudo demonstrou que indivíduos com distúrbios metabólicos parecem obter um maior benefício com a interrupção do tempo sedentário se comparados a indivíduos saudáveis. Dempsey *et al.* (2018) combinaram os resultados de três estudos (com indivíduos saudáveis, indivíduos com sobrepeso ou obesidade e com diabetes tipo 2) e verificaram que quanto maior o grau de resistência à insulina, maior era o benefício metabólico da interrupção do tempo sedentário (DEMPSEY; LARSEN; *et al.*, 2018). Além disso, há uma relação positiva entre o IMC e a magnitude das respostas de glicose e insulina frente à interrupção do sedentarismo, sugerindo que os efeitos observados com essa estratégia seriam maiores em participantes com maior IMC (HENSON *et al.*, 2020; LOH *et al.*, 2019). Por fim, McCarthy *et al.* (2017) demonstraram que as médias de AUC de glicose eram 5,8 e 3,0 mmol/L·h⁻¹ em indivíduos com menor capacidade aeróbia nas condições de comportamento sedentário prolongado e interrupções com atividade física leve, ao passo que em indivíduos com maior capacidade aeróbia as médias eram 2,0 e 1,8 mmol/L·h⁻¹. Ainda, maiores valores de VO_{2max} estavam associados com menores respostas de glicose e de insulina na condição de comportamento sedentário (MCCARTHY *et al.*, 2017). Em conjunto, esses dados evidenciam que indivíduos com baixa capacidade aeróbia se beneficiaram mais com a interrupção do tempo sedentário, bem como evidencia o papel protetor da prática regular de exercício físico.

Poucos estudos investigaram os mecanismos pelos quais a interrupção do tempo sedentário poderia promover tais benefícios para a saúde. Latouche *et al.* (2013) investigaram alterações na

expressão gênica no músculo esquelético após uma sessão aguda de interrupção do comportamento sedentário. A interrupção do tempo sedentário resultou na alteração da expressão de genes relacionados ao desenvolvimento, crescimento e proliferação celular, e ao metabolismo de carboidratos (10 genes) (LATOUCHE *et al.*, 2013). Em uma análise complementar, o mesmo grupo de pesquisa demonstrou que interrupções agudas do tempo sedentário, ao longo de um dia, estimulou a captação de glicose via contração muscular (aumentando a expressão da proteína acetil-CoA carboxilase) (BERGOUIGNAN *et al.*, 2016). Ainda, ao longo de três dias, a interrupção do tempo sedentário induziu a uma transição para a captação de glicose pela via de sinalização da insulina, em associação com o aumento na capacidade de transporte de glicose (aumento da expressão da proteína Akt e do complexo V mitocondrial) (BERGOUIGNAN *et al.*, 2016). No que diz respeito a análises de grande escala, apenas um estudo realizou a análise de lipidômica a fim de explorar possíveis efeitos da interrupção do tempo sedentário em classes, subclasses e espécies de lipídios. Grace *et al.* (2017) demonstrou que as interrupções do tempo sedentário alteraram 4 classes e subclasses de lipídios e também 37 espécies. No geral, as interrupções do tempo sedentário reduziram as concentrações de lipídios associados com inflamação e aumentaram as concentrações de lipídios associados com capacidade antioxidante e ação anti-inflamatória (GRACE *et al.*, 2017). Em conjunto, esses dados contribuem para a compreensão do papel da interrupção do tempo sedentário para a melhora de parâmetros de saúde.

Com o número crescente de estudos, fica cada vez mais claro que protocolos agudos de interrupção do tempo sedentário parecem promover melhora nas respostas pós-prandiais de parâmetros cardiometabólicos. Por mais que esses achados sejam informativos, é um salto muito grande assumirmos que todos esses benefícios se manteriam no curto-, médio- e longo-prazo. Para tal, são necessários ensaios clínicos randomizados que investiguem os efeitos crônicos de intervenções que visam a redução/interrupção do tempo sedentário em diversos desfechos de saúde.

2.3.2 Intervenções crônicas para redução do tempo sedentário

Intervenções crônicas para a redução/interrupção do tempo sedentário usualmente utilizam estratégias ambientais e tecnológicas, teóricas/comportamentais ou multifacetadas com o objetivo de atingir seu objetivo final: alterar um comportamento que é onipresente na rotina dos indivíduos. Diversos estudos testaram intervenções para a redução do tempo sedentário em adultos e idosos,

sendo que a maioria tem mudanças ambientais no local de trabalho como componente principal. Entretanto, há intervenções que focam em outros aspectos da rotina dos participantes também, como os períodos de lazer e deslocamento. No geral, tais intervenções resultam na redução do tempo sedentário e na melhora de parâmetros de saúde, mas esses resultados são bem variados a depender das estratégias utilizadas e da população.

Dentre as estratégias ambientais para a redução do tempo sedentário, a utilização de mesas que permitem que os indivíduos permaneçam em pé ou caminhando (nesse caso, a mesa conta com uma esteira acoplada) é bastante comum. Uma meta-análise demonstrou que essas intervenções foram eficazes, tendo reduzido o tempo sedentário em 77 min (35 a 120 min) durante o período de 8 horas no trabalho (NEUHAUS *et al.*, 2014). Uma outra estratégia ambiental envolve a utilização da tecnologia como ferramenta para intervenções, que serviria como dicas ambientais para lembrar os indivíduos de realizarem a redução/interrupção do tempo sedentário. Nesse sentido, Yang *et al.* (2017) utilizaram uma plataforma digital integrada a um sensor de atividade física para promover a atividade física em indivíduos com sobrepeso. A utilização de tal plataforma foi eficaz em reduzir o tempo sedentário (-1.6 h/dia) e aumentar o nível de atividade física desta população (YANG *et al.*, 2017). Ademais, a instalação de um *software* que emite avisos periódicos para que o indivíduo se levante do computador, somada a um programa educativo, resultou na redução do número (-0,11 eventos/hora) e da duração (-12,2%) de períodos em tempo sedentário prolongado (≥ 30 min consecutivos), mas não do tempo sedentário total (EVANS *et al.*, 2012). Outra estratégia eficaz é o monitoramento dos comportamentos que a pessoa está engajada por meio de mensagens eletrônicas, o qual promoveu uma redução de 66 min/dia no tempo sedentário (PRONK *et al.*, 2012). Por fim, em uma meta-análise que visou investigar a eficácia de estratégias utilizando mesas de trabalho e/ou softwares e estratégias tecnológicas, Peachey *et al.* (2020) demonstraram que tais intervenções resultaram na redução do tempo sedentário em 40,6 min/dia (19,5 a 61,7) (PEACHEY *et al.*, 2020).

Estratégias teóricas/comportamentais usualmente se baseiam em modelos teóricos (*e.g.*, Teorias de Ação Racional e do Comportamento Planejado, Teoria da Autodeterminação, Teoria Social Cognitiva, Modelo de Crenças de Saúde e Modelo Transteórico) durante o desenvolvimento, aplicação e avaliação das intervenções. Em um primeiro momento, essas teorias são utilizadas para identificar construtos psicológicos que se relacionam com o comportamento de interesse (nesse caso, comportamento sedentário e atividade física), por exemplo, atitude, auto eficácia e

autonomia. Uma vez selecionados, esses construtos são utilizados para delinear a intervenção, funcionando como um mecanismo alvo para a mudança de comportamento (*e.g.*, se você afetar o construto, você gera uma mudança no comportamento) e base para selecionar as estratégias e componentes da intervenção (FENTON; DUDA; *et al.*, 2020). Nesse sentido, as intervenções teóricas/comportamentais geralmente contam com sessões de aconselhamento individuais ou em grupos, estabelecimento de metas, *feedback*, auto monitoramento, cartilhas e panfletos, etc. Entretanto, tais estratégias também podem ter um componente educacional, o qual envolve sessões educativas que visam proporcionar ensinamentos sobre um estilo de vida ativo, dar ferramentas para que os indivíduos se tornem mais ativos e conscientizar os indivíduos sobre as possíveis consequências de um estilo de vida inativo e sedentário. Aadahl *et al.* (2014) conduziram uma intervenção motivacional composta por sessões individuais de aconselhamento. Após 6 meses de intervenção, houve uma redução de 0,27 h/dia (-2,9%) de tempo sedentário em adultos saudáveis (AADAHN *et al.*, 2014). Lewis *et al.* (2016) propuseram a intervenção *Small Steps*, desenvolvida sob os princípios da Teoria da Autodeterminação, a qual se baseava no estabelecimento de metas focadas na redução do tempo sedentário. Tal intervenção se mostrou efetiva para a redução do tempo sedentário em 51 min/dia em idosos saudáveis (LEWIS *et al.*, 2016). Gardiner *et al.* (2011) testaram a viabilidade de uma intervenção, baseada na teoria cognitivo-comportamental, para a redução do tempo sedentário entre idosos. Essa intervenção envolveu uma consulta presencial inicial e então foram estabelecidas metas e um plano de ação para reduzir o tempo sedentário. Ao final do estudo, houve redução de 3,2% no tempo sedentário, bem como um aumento do número de interrupções de tempo sedentário por dia (GARDINER *et al.*, 2011). Ademais, em uma meta-análise, Peachey *et al.* (2020) demonstraram que intervenções comportamentais resultaram na redução do tempo sedentário em 23,9 min/dia (10,5 a 37,2) (PEACHEY *et al.*, 2020).

Estratégias multifacetadas usualmente combinam componentes ambientais, tecnológicos, educacionais, teóricos e comportamentais. Healy *et al.* (2017) conduziram um ensaio clínico randomizado com trabalhadores de escritório que combinava diferentes estratégias: (i) reuniões e apresentações com administradores, diretores e trabalhadores de diversos locais de trabalho (a fim de verificar a viabilidade e aceitabilidade das estratégias propostas), (ii) uma mesa ajustável (para que os participantes conseguissem trabalhar em pé), e (iii) sessões motivacionais individualizadas (para estabelecer metas, obter e fornecer feedback). Os autores demonstram que a intervenção foi capaz de reduzir o tempo sedentário no trabalho em -99,1 e -45,4 min/8 horas e fora do local de

trabalho -77,7 e 36,3 min/16 horas nos momentos 3 e 12 meses, respectivamente (HEALY *et al.*, 2017). Em uma meta-análise, Peachey *et al.* (2020) demonstraram que intervenções multifacetadas resultaram na redução do tempo sedentário em 35,5 min/dia (13,8 a 57,3), mas tal aumento não foi superior ao observado com outros tipos de estratégias (PEACHEY *et al.*, 2020). Já no ambiente de trabalho, essa estratégia reduziu o tempo sedentário em 88,8 min/8 horas (44,9 a 132,7), sendo tão eficaz quanto as estratégias ambientais/tecnológicas (-72,8 min/8 horas [-104,9 a -40,6]), mas sendo mais eficaz do que as estratégias teóricas/comportamentais (-15,5 min/8 horas [-22,9 a -8,2]) (CHU *et al.*, 2016).

Analisando a eficácia das intervenções em promover a redução do tempo sedentário, independente da estratégia utilizada, a meta-análise de Shrestha *et al.* (2018) demonstrou que as intervenções foram capazes de reduzir o tempo sedentário durante o lazer em 30 min e o tempo de televisão em 1 hora, mas não houve diferença para o tempo sedentário durante o transporte e utilização de computador. Porém, ainda não há evidências de que essas diferenças encontradas são mantidas no longo prazo (SHRESTHA *et al.*, 2018). Já Martin *et al.* (2015) demonstraram que intervenções focadas na redução do tempo sedentário eram eficazes para alterar esse comportamento (-41,8 min/dia [-78,9 a -4,6]), sendo mais eficaz do que intervenções com foco conjunto em outros comportamentos (*e.g.*, aumento da atividade física) (MARTIN *et al.*, 2015). Embora pareçam reduzir o tempo sedentário, é preciso fazer algumas considerações acerca da potencial eficácia dessas estratégias: (i) parece não haver diferença entre a eficácia de intervenções ambientais/tecnológicas, teóricas/comportamentais e multifacetadas; (ii) os maiores efeitos dessa estratégia são observados nos primeiros 6 meses (0 a 3 meses: - 34.5 min/dia; 3 a 6 meses: -36.0), intervenções com duração superior a 6 meses reduzem o tempo sedentário em apenas 16 min/dia, o que não foi significativo; (iii) o efeito dessas intervenções parece ser menor quando avalia o tempo sedentário por meio de métodos objetivos; (iv) estudos de maior qualidade apresentam uma menor eficácia se comparados com estudos de baixa qualidade (PEACHEY *et al.*, 2020); e (v) a redução do tempo sedentário parece ser mais pronunciada quando se tem o foco exclusivo nesse comportamento (MARTIN *et al.*, 2015; PRINCE *et al.*, 2014).

Por fim, medidas de saúde pública no âmbito nacional e mundial também possuem papel central na promoção de um estilo de vida saudável. Nesse sentido, as Recomendações de Atividade Física para a População da Organização Mundial de Saúde (2020) propõem que indivíduos saudáveis ou com doenças crônicas reduzam e interrompam o tempo sedentário o quanto for

possível para obtenção de melhoras na saúde. A recomendação ainda reforça a mensagem de que qualquer movimento conta para a melhora da saúde, mesmo os menos intensos (BULL *et al.*, 2020). A efetividade dessa recomendação em promover a redução do tempo sedentário e o aumento do nível de atividade física da população ainda precisa ser testada.

Em conjunto, esses dados demonstram que intervenções focadas na redução do tempo sedentário parecem ser eficazes em modificar esse comportamento. Entretanto, cabe cautela ao analisar os estudos e aplicar as intervenções, uma vez que diversos parâmetros (dentre eles, foco da intervenção, duração da intervenção, forma de avaliação e qualidade do estudo) afetam a eficácia das mesmas em reduzir o tempo sedentário. Embora exista um número crescente de evidências sendo acumulado nos últimos anos, ainda há a necessidade de mais estudos testando diferentes estratégias e buscando identificar quais componentes das intervenções são mais eficazes para reduzir o tempo sedentário, com o objetivo de aprimorar e complementar o corpo de evidência já existente.

2.3.3 Potenciais efeitos terapêuticos da redução do tempo sedentário na população geral e em populações clínicas

A mudança de comportamento é um primeiro passo em direção a melhoras em parâmetros de saúde. Na área do comportamento sedentário, o corpo de evidências sobre os potenciais benefícios da redução do tempo sedentário se acumulou rapidamente nos últimos anos, principalmente no que diz respeito a fatores de risco cardiometabólico. Entre 2019 e 2020, aproximadamente 54 estudos tinham como objetivo verificar os efeitos dessa estratégia em parâmetros antropométricos (n=52), regulação da pressão arterial (n=37), metabolismo de glicose (n=31) e de lipídios (n=33), e inflamação (n=4) (HADGRAFT *et al.*, 2020). Por outro lado, as evidências ainda são escassas para outros desfechos de saúde, como saúde musculoesquelética, cognição e saúde mental, e qualidade de vida. Além disso, a maioria dos estudos são em populações aparentemente saudáveis e de curta duração (< 3 meses).

Um dos primeiros estudos crônicos focados nos efeitos da redução do comportamento sedentário envolveu a utilização de mesas acopladas em esteiras, nas quais os indivíduos poderiam permanecer em pé parado ou caminhando durante as horas de trabalho. Após 9 meses de intervenção, os 12 trabalhadores incluídos no estudo reduziram o tempo sedentário. Em relação aos

parâmetros de saúde avaliados, os participantes apresentaram redução das circunferências de cintura e quadril, e colesterol total e LDL (JOHN *et al.*, 2011). Uma meta-análise compilou os efeitos em fatores de risco cardiometabólico de estudos crônicos que visavam a redução do tempo sedentário (HADGRAFT *et al.*, 2020). Neste estudo, Hadgraft *et al.* (2020) demonstraram efeitos benéficos, porém pequenos, dessas intervenções no peso corporal (-0,6 kg), circunferência de cintura (-0,7 cm), percentual de gordura (-0,3%), pressão arterial sistólica (-1,1 mmHg), insulina (-1.4 pM) e colesterol HDL (0,04 mM). Para outros marcadores cardiometabólicos, como glicose, peptídeo C, triglicérides e colesterol total, os efeitos não atingiram significância estatística. Cabe ressaltar que os autores concluem que há necessidades de estudos de alta-qualidade, longa duração (*i.e.*, seguimento de maior do que 12 meses), que incluam desfechos pouco explorados e em populações clínicas para melhorar o nível e a abrangência de evidência nessa área (HADGRAFT *et al.*, 2020). Apenas um estudo verificou os efeitos crônicos dessas intervenções em sintomas musculoesqueléticos, Foley *et al.* (2016) verificou que a exposição a uma intervenção de atividade física leve no ambiente de trabalho durante 4 semanas foi eficiente em reduzir o tempo que esses indivíduos permaneciam sentados e também a prevalência de dores lombares (FOLEY *et al.*, 2016). Mais estudos que explorem outros desfechos, que não apenas fatores de risco cardiometabólico, são necessários para um melhor entendimento sobre os efeitos dessas intervenções em outros parâmetros de saúde.

Os fatores que levam a um melhor resultado ainda não são claros. Entretanto, parece que uma maior eficácia da intervenção e maiores níveis basais dos desfechos de interesse se associam com maiores benefícios para alguns parâmetros de saúde (HADGRAFT *et al.*, 2020). Ademais, utilizando-se da análise de dados composicionais, Winkler *et al.* (2018) demonstrou que os benefícios da redução do tempo sedentário foram mais proeminentes após 12 meses de intervenção, se comparado a apenas 3 meses, e que os participantes que obtiveram maiores benefícios cardiometabólicos foram os que reduziram o tempo sedentário com caminhada, ao invés de permanecer em pé. De fato, o aumento do tempo parado em pé se associou apenas com a redução de um escore de risco cardiometabólico, ao passo que o aumento do tempo de deslocamento se associou com maior redução desse mesmo escore, bem como com a redução da razão colesterol total/HDL, insulina, pressão arterial diastólica, gordura total e percentual (WINKLER *et al.*, 2018).

Partindo de uma visão mais abrangente, as recomendações atuais de atividade física incentivam a combinação de estratégias de promoção de atividade física moderada a vigorosa com

a promoção da redução do tempo sedentário. Nesse sentido, Kozey Keadle *et al.* (2014) testaram os efeitos de um programa de exercício físico, de uma intervenção para redução do tempo sedentário e das duas estratégias combinadas. Todas as estratégias foram capazes de aumentar o nível de atividade física, mas a redução do tempo sedentário foi mais proeminente nos grupos que realizaram a intervenção focada nesse comportamento. Ademais, os autores observaram melhoras na glicemia de 2 horas, triglicérides e pressão arterial após 12 semanas de redução do comportamento sedentário. Entretanto, cabe destacar que melhoras da capacidade aeróbia e do índice de sensibilidade à ação da insulina e redução do percentual de gordura e da insulina de 2 horas só foram observadas na condição que realizava o programa de exercício físico combinado à redução do tempo sedentário (KOZEY KEADLE *et al.*, 2014). Em conjunto, esses dados reforçam a importância de manter níveis adequados de atividade física moderada a vigorosa em adição à redução do tempo sedentário.

Haja vista os benefícios descritos acima, não surpreende que estratégias visando a redução do tempo sedentário tenham sido empregadas em populações clínicas, como indivíduos com obesidade, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares. De fato, já existem recomendações da Associação Americana de Cardiologia (do inglês *American Heart Association*, AHA) (YOUNG *et al.*, 2016) e da Associação Americana de Diabetes (do inglês *American Diabetes Association*, ADA) (COLBERG *et al.*, 2016), sugerindo que mensagens como “Sente-se menos e mova-se mais” podem ser uma estratégia promissora para prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2.

Em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, a participação em 12 semanas de uma intervenção comportamental para redução do comportamento sedentário com atividade física leve promoveu a redução da glicemia de 2 horas, triglicérides e pressão arterial de indivíduos com sobrepeso (KOZEY KEADLE *et al.*, 2014).

Em pacientes com diabetes tipo 2, a redução do tempo sentado durante 4 dias promoveu redução da curva glicêmica de 24 horas e melhora da sensibilidade à insulina (DUVIVIER *et al.*, 2016). Nesse mesmo estudo, o grupo que realizou exercício físico tradicional (1 h/dia de ciclismo estacionário) e não reduziu o tempo sentado, não obteve os mesmos benefícios (DUVIVIER *et al.*, 2016). Balducci *et al.* (2017) e Balducci *et al.* (2019) demonstraram que uma intervenção comportamental, focada na redução do tempo sedentário e aumento de atividade física leve e moderada a vigorosa, por 3 anos foi capaz de reduzir o tempo sedentário e aumentar o nível de

atividade física de pacientes com diabetes tipo 2. Após 4 meses de intervenção, o grupo intervenção apresentou redução da hemoglobina glicada e gordura corporal. Adicionalmente, os indivíduos que mais reduziram o tempo sedentário apresentaram redução da hemoglobina glicada, da resistência à insulina, de medidas antropométricas, da gordura corporal e do risco de 10 anos para doenças cardiovasculares se comparado com os participantes que apresentaram menor redução desse marcador (BALDUCCI *et al.*, 2017). Após 3 anos de intervenção, o grupo intervenção apresentou redução da glicemia de jejum, da pressão arterial sistólica e do risco de 10 anos para doenças cardiovasculares (BALDUCCI *et al.*, 2019).

Em indivíduos com hipertensão primária, a realização de um programa de caminhada leve com duração de 12 semanas resultou na redução de 60/min por dia no tempo sedentário. Cabe destacar que tal estratégia promoveu uma redução média de 8,3 mmHg da pressão arterial sistólica de repouso (HE *et al.*, 2018).

Em conjunto, esses dados demonstram que a redução do tempo sedentário é potencialmente eficaz para promover melhoras em alguns fatores de risco cardiometabólico na população geral e em algumas populações clínicas. Entretanto, para alguns parâmetros de saúde, como capacidade física, programas de exercício físico (envolvendo atividade física moderada a vigorosa) são mais eficazes do que a redução do comportamento sedentário isoladamente. As intervenções testadas até o momento variam bastante em termos de eficácia, contexto em que foi aplicada e estratégias utilizadas. Essa mesma variação é observada em termos de população e desfechos investigados. Consequentemente, há uma grande variação entre os resultados dos estudos disponíveis e algumas populações (populações clínicas, idosos, etc.) acabam não sendo apropriadamente representadas, o que afeta a generalização desses resultados. Por fim, a grande maioria dos estudos testam intervenções de curta duração (< 3 meses); não se pode descartar que parte da ausência de benefícios para alguns desfechos seja em virtude do curto período de aplicação dessa estratégia. Mais estudos, que possuam maior duração, envolvam mais desfechos e outras populações, são necessários para elucidar os potenciais benefícios da redução do tempo sedentário, bem como identificar quem mais se beneficiaria dessa estratégia e em quais situações.

2.3.4 Potenciais efeitos terapêuticos da redução do tempo sedentário em pacientes com artrite reumatoide

Um único estudo investigou os efeitos da redução do tempo sedentário em pacientes com artrite reumatoide através da utilização de modelos estatísticos, no caso, a análise de substituição isotemporal. Nessa população, que usualmente apresenta redução da qualidade do sono, um aumento de 30 min no tempo sono resultou em benefícios para a saúde (*e.g.*, IMC, circunferência de cintura, gordura corporal, massa magra e pressão arterial sistólica). Entretanto, a alocação de 30 min de tempo sedentário para atividade física moderada a vigorosa se associou com apenas a redução do IMC, o que não foi observado com atividade física leve (HORNBERG *et al.*, 2021).

No que diz respeito a modelos experimentais, apenas um grupo de pesquisa investigou os efeitos crônicos da redução do comportamento sedentário em pacientes com artrite reumatoide (THOMSEN *et al.*, 2016; THOMSEN *et al.*, 2017). Em um estudo piloto, a fim de verificar a viabilidade de uma intervenção envolvendo palestras motivacionais e mensagens de texto, Thomsen *et al.* (2016) verificaram uma redução de apenas ~20 min/dia no tempo sedentário. Em um ensaio clínico randomizado subsequente, Thomsen *et al.* (2017) reportou que a mesma intervenção, com a duração de 16 semanas, foi capaz de reduzir o tempo sedentário em 2,2 h/dia (intervenção: -1,61; controle: 0,59 h/dia), o que resultou em melhora da dor, fadiga e qualidade de vida desses pacientes. Cabe destacar, que o mesmo grupo seguiu esses pacientes por 18 meses e os autores observaram que a redução do tempo sedentário manteve-se até o final do seguimento, indicando que estratégias comportamentais poderiam ser eficazes para promover atividade física para essa população (THOMSEN *et al.*, 2020). Apesar da eficácia surpreendente de uma intervenção tão simples, é importante notar que ainda há uma escassez de estudos com essa população. Cabendo destacar que características da população dinamarquesa (*e.g.*, educação e renda) poderiam resultar em modificação de efeito (quando o efeito do tratamento é diferente entre grupos devido à uma terceira variável, por exemplo, diferentes características demográficas) se aplicada em outras populações como, por exemplo, a população brasileira.

Nos últimos anos, a maioria das intervenções para a promoção de um estilo de vida ativo para pacientes com artrite reumatoide focou exclusivamente na promoção de atividade física, exceto a intervenção citada acima. Embora haja um grande esforço em promover um estilo de vida mais ativo para essa população, nem todas as estratégias têm se mostrado eficazes em manter esses indivíduos engajados em atividade física (FENTON; DUDA; *et al.*, 2020). A redução do tempo

sedentário pode ser uma estratégia simples e viável para engajar esses pacientes em atividade física e promover benefícios para a saúde física e cardiometabólica desses pacientes. Tal estratégia pode ser também um passo inicial para que esses pacientes se engajem em atividade física de maior intensidade. Nesse sentido, esforços contínuos devem ser envidados com o objetivo de identificar estratégias capazes de mitigar desfechos deletérios nesses pacientes, como sintomas clínicos (*e.g.*, dor e fadiga) e risco cardiovascular, os quais são altamente prevalentes nessa população.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Verificar, de forma abrangente, o impacto do comportamento sedentário em parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico em pacientes com artrite reumatoide.

3.2 Objetivos específicos

Verificar possíveis associações entre o comportamento sedentário, nível de atividade física, parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico em pacientes com artrite reumatoide. Ademais, identificar possíveis pontos de corte para o tempo sedentário, em pé parado, em atividade física leve ou em atividade física moderada a vigorosa, nos quais tais comportamentos passam ou deixam de se associar com a piora/melhora dos parâmetros avaliados.

Comparar os efeitos agudos da interrupção do tempo sedentário com atividade física leve com uma sessão de exercício físico em intensidade moderada a vigorosa seguida por comportamento sedentário prolongado em marcadores metabólicos (glicose – desfecho primário, insulina, peptídeo C e triglicérides), citocinas pró- e anti-inflamatórias, classes e subclasses de lipídios, comportamento da pressão arterial, dor e expressão de proteínas e genes classicamente associados à atividade física e ao metabolismo energético em pacientes com artrite reumatoide.

Investigar a eficácia de uma nova intervenção (doravante mencionada como *Take a STAND for Health*) que visa promover a redução do tempo sedentário. Além disso, investigar os efeitos desta intervenção no comportamento sedentário (desfecho primário), nível de atividade física, parâmetros clínicos (atividade da doença, dor, fadiga, funcionalidade e qualidade de vida) e fatores de risco cardiometabólico (antropometria e composição corporal, pressão arterial, parâmetros de sensibilidade à ação da insulina, perfil lipídico e parâmetros inflamatórios) de pacientes com artrite reumatoide.

3.3 Hipóteses

A hipótese é de que o tempo sedentário estaria associado com piores parâmetros clínicos e perfil cardiometabólico em pacientes com artrite reumatoide, bem como que existiriam potenciais

pontos de corte nos quais o tempo em cada tipo de comportamento passam ou deixam de se associar com a piora/melhora de parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico.

Hipotetiza-se que as interrupções agudas do tempo sedentário seriam tão eficazes quanto o exercício físico para atenuar os distúrbios cardiometabólicos e nas respostas de dor induzidos pela exposição ao comportamento sedentário prolongado.

Por fim, hipotetiza-se que a intervenção *Take a STAND for Health* seria eficaz em promover a redução do tempo sedentário, bem como que a redução do tempo sedentário resultaria na melhora de parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico de pacientes diagnosticadas com artrite reumatoide.

Caso essas hipóteses sejam confirmadas, os resultados obtidos nesses estudos poderão informar guias nacionais e internacionais de recomendação de atividade física para pacientes com artrite reumatoide, de modo a incluir a redução do tempo sedentário como potencial estratégia terapêutica para redução do risco cardiometabólico nessa população.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho experimental

Três estudos foram conduzidos como parte da presente tese. O primeiro é um estudo transversal (doravante mencionado como Estudo 1). O segundo é um estudo *crossover* randomizado (doravante mencionado como Estudo 2), ao passo que o terceiro é um ensaio clínico randomizado, de grupos paralelos e controlado (doravante mencionado como Estudo 3).

Estudo 1: Associações entre comportamento sedentário, nível de atividade física, parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico em pacientes com artrite reumatoide

Trata-se de um estudo transversal, para o qual 112 pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide foram recrutadas. Todas as pacientes foram submetidas às seguintes avaliações: (1) comportamento sedentário e nível de atividade física (*i.e.*, tempo em pé parado, em atividade física leve e moderada a vigorosa); (2) parâmetros clínicos (*i.e.*, atividade da doença, dor, fadiga, funcionalidade e qualidade de vida); (3) escore de risco um evento cardiovascular em 10 anos e escore Z de risco para síndrome metabólica; (4) fatores de risco cardiometabólico (*i.e.*, IMC, circunferência de cintura, percentual de gordura corporal, pressão arterial sistólica e diastólica, glicose, colesterol HDL, triglicérides e proteína C-reativa [PCR]). Por fim, foram avaliadas características demográficas, tempo de doença, presença de comorbidades e medicamentos em uso para caracterização destas pacientes.

Estudo 2: Efeitos agudos da interrupção do tempo sedentário em parâmetros metabólicos, marcadores inflamatórios, pressão arterial, dor e mecanismos associados em pacientes com artrite reumatoide.

Trata-se de um estudo *crossover* randomizado (Figura 2), para o qual 18 pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide foram recrutadas. Todas as pacientes compareceram ao nosso

laboratório em 4 ocasiões, separadas por 7 a 14 dias de *washout*. Na primeira visita, todas as pacientes realizaram as avaliações iniciais, as quais incluíam a avaliação de parâmetros clínicos e da capacidade aeróbia, e uma sessão de familiarização sobre os procedimentos experimentais que seriam realizados nas sessões experimentais. Após esta visita, as pacientes realizaram três condições experimentais: A - Comportamento sedentário prolongado (SED); B - Exercício físico (EX); e C - Redução do tempo sedentário com atividade física leve (AFL). Durante os 7 a 14 dias que antecederam cada condição experimental, o comportamento sedentário e o nível de atividade física foram monitorados continuamente por meio de acelerômetros. Além disso, nas 48 horas que antecederam cada protocolo (período restritivo), as pacientes foram instruídas a seguir o mesmo padrão de dieta, bem como evitar o consumo de álcool e cafeína e atividades extenuantes. Este estudo foi registrado no banco de ensaios clínicos norte-americano *ClinicalTrials* (número de identificação: NCT03186924), conforme recomendações vigentes para relato de ensaios clínicos.

Cada condição experimental teve duração de 8 horas. Em cada condição, as pacientes compareceram ao laboratório entre 07h00 e 07h30 após um jejum de 12 horas. As pacientes permaneceram em repouso por 30 min; na sequência, um cateter intravenoso foi inserido na veia antecubital e todas as coletas em jejum foram realizadas. Durante as sessões experimentais, as pacientes receberam duas refeições padronizadas, uma delas 15 min antes e outra 4 h após o início da sessão experimental. As coletas de sangue foram realizadas imediatamente antes e 0,5 h, 1 h, 2 h, 3 h e 4 h após cada refeição. A pressão arterial e a dor foram aferidas no período basal, imediatamente antes do início do experimento, e subsequentemente de hora em hora. Por fim, uma biópsia muscular foi realizada imediatamente após o término de cada condição experimental. Durante as sessões experimentais, todas as pacientes foram levadas em cadeiras de rodas para ir ao banheiro a fim de minimizar o tempo em deslocamento.

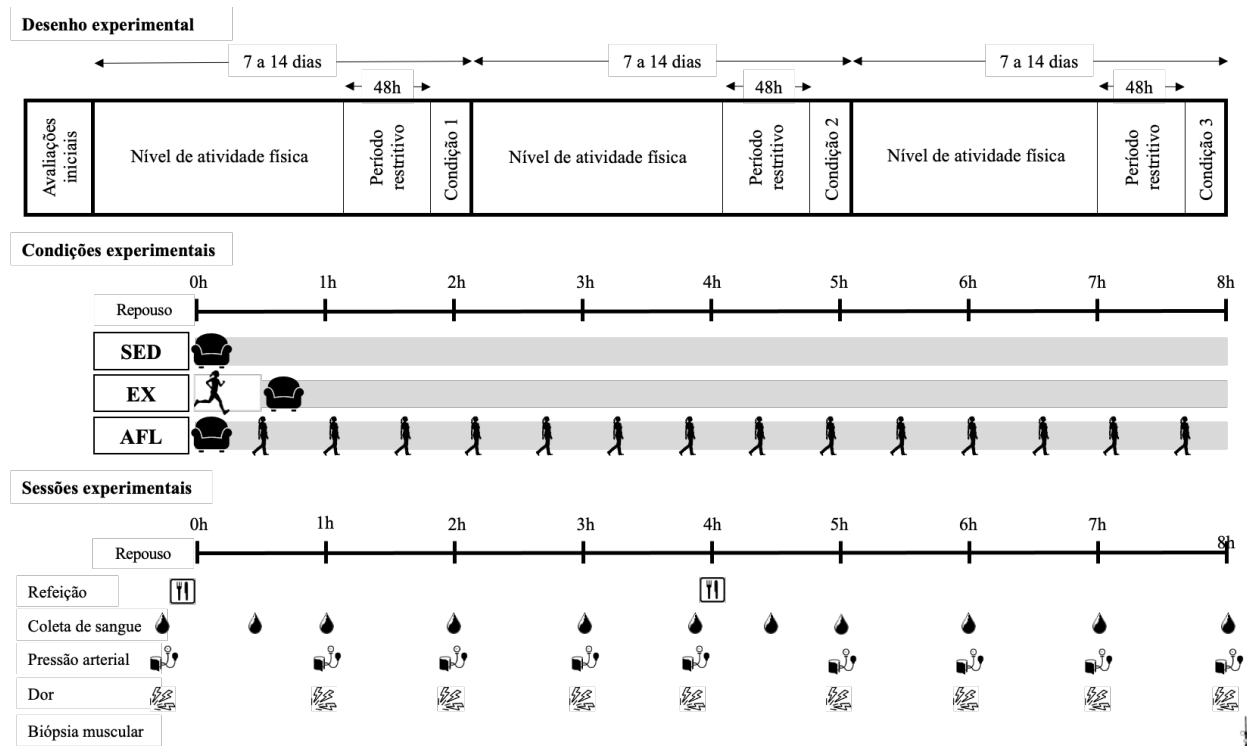
As três condições experimentais eram idênticas, com exceção do padrão de atividade física, tal qual segue:

- A. Comportamento sedentário prolongado (SED): As pacientes deveriam permanecer sentadas, sem interrupções, durante todo o período da intervenção (480 min);
- B. Exercício físico (EX): As pacientes realizaram 30 min de atividade física moderada a vigorosa, em intensidade correspondente à 10% abaixo do segundo limiar respiratório, em

uma esteira rolante ergométrica e permaneceram o restante da sessão em comportamento sedentário prolongado (450 min);

- C. Redução do tempo sedentário com atividade física leve (AFL): As pacientes interrompem o comportamento sedentário (438 min) a cada 30 min com 3 min de atividade física leve (42 min), em intensidade correspondente à 10% abaixo do primeiro limiar respiratório, em uma esteira rolante ergométrica. Entre cada período de atividade, as pacientes permaneceram sentadas.

Figura 2. Desenho experimental do estudo crossover randomizado (Estudo 2).



Legenda: As pacientes completaram 3 condições experimentais em ordem aleatória, como segue: comportamento sedentário prolongado (SED), exercício físico (EX) e redução do tempo sedentário com atividade física leve (AFL). Refeições padronizadas foram servidas às pacientes 15 min antes e 4 horas após o começo de cada condição experimental. Amostras de sangue foram coletadas no jejum e após 0,5 h, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 4,5 h, 5 h, 6 h, 7 h e 8 h. A pressão arterial e a dor foram aferidas no período basal e, subsequentemente, a cada hora. Biópsias musculares foram coletadas após o término de cada condição experimental. Durante os 7 a 14 dias que antecederam cada condição experimental, o nível de atividade física foi monitorado continuamente. Durante as 48 horas que antecederam cada condição experimental (período restritivo), as pacientes foram instruídas a seguir a mesma dieta e evitar consumir café e álcool e realizar atividades extenuantes. Retângulo cinza, comportamento sedentário; retângulo branco + ícone de pessoa correndo, exercício físico em intensidade moderada a vigorosa; ícone de pessoa caminhando, atividade física leve.

A ordem das condições experimentais foi randomizada de acordo com o procedimento de quadrado latino (do inglês *Latin square*). Cada sequência possível (um total de 6 sequências) foi escrita em um papel e colocada em envelopes opacos por um pesquisador que não estava envolvido no estudo. A sequência de alocação de cada paciente (1:1:1:1:1:1) foi determinada pela seleção aleatória de um dos envelopes logo após o término das avaliações iniciais, momento em que se interrompeu o cegamento da alocação das pacientes para os pesquisadores. Entretanto, todas as pacientes permaneceram cegas em relação à sua alocação até o dia de cada sessão experimental.

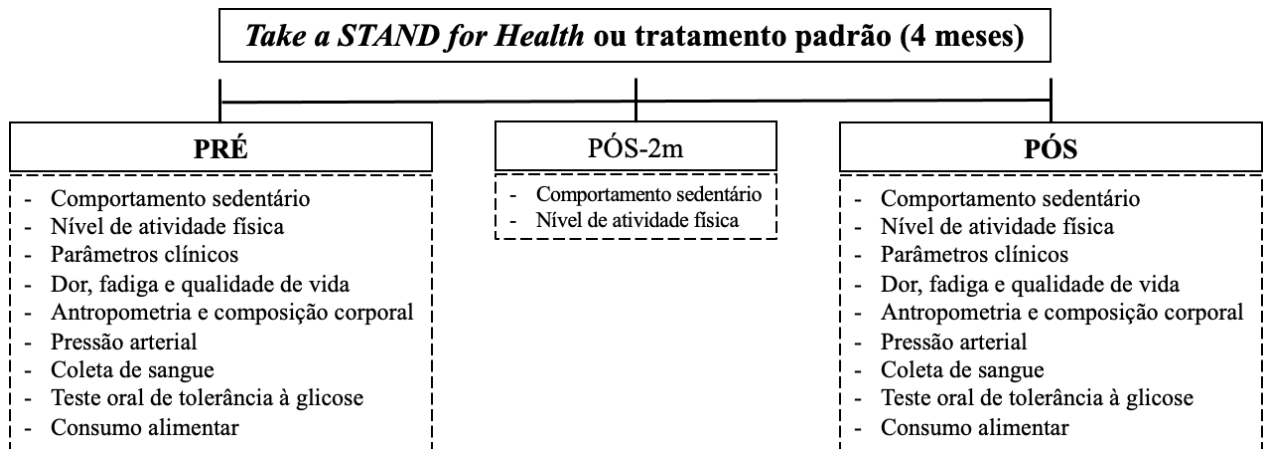
Estudo 3: Efeitos crônicos da redução do tempo sedentário em parâmetros clínicos, fatores de risco cardiometabólico e qualidade de vida em pacientes com artrite reumatoide.

Trata-se de um estudo clínico randomizado, de grupos paralelos e controlado (Figura 3). Foram recrutadas 86 pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide, as quais foram randomizadas em 2 grupos: 1) grupo controle (CON); 2) grupo intervenção (TS4H). O período de seguimento das pacientes foi de 4 meses. As pacientes, de ambos os grupos, foram submetidas às seguintes avaliações no início (PRÉ) e no término (PÓS) de sua participação no estudo: (1) comportamento sedentário e nível de atividade física; (2) parâmetros clínicos (*i.e.*, atividade da doença, dor, fadiga, funcionalidade e qualidade de vida); (3) fatores de risco cardiometabólico (*i.e.*, antropometria e composição corporal, pressão arterial, parâmetros relacionados à sensibilidade à ação da insulina, perfil lipídico e inflamação); (4) consumo alimentar. Ademais, após 2 meses de intervenção (PÓS-2m) as pacientes foram reavaliadas em relação ao comportamento sedentário e ao nível de atividade física.

Durante o período de 4 meses, o grupo intervenção realizou uma intervenção comportamental baseada na proposição de metas, cujo objetivo é reduzir o tempo sedentário. O grupo controle continuou recebendo o tratamento padrão do ambulatório médico, receberam orientações gerais sobre estilo de vida saudável e foi solicitado que as pacientes não modificassem suas atividades diárias habituais durante todo o período de intervenção.

Este estudo foi registrado no banco de ensaios clínicos norte-americano *ClinicalTrials* (número de identificação: NCT03186924), conforme recomendações vigentes para relato de ensaios clínicos. Ademais, o desenho experimental e detalhes da intervenção proposta foram publicados na revista *Trials* (PINTO *et al.*, 2020).

Figura 3. Desenho experimental do ensaio clínico randomizado, de grupos paralelos e controlado (Estudo 3).



A randomização das pacientes foi feita no software SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) na proporção de 1:1 (uma paciente alocada no grupo controle e outra paciente alocada no grupo intervenção) e em blocos de 30 pacientes (total de 3 blocos). A ordem da randomização foi escrita em um papel e colocada em envelopes opacos numerados de 1 a 90. A alocação de cada paciente foi determinada pela seleção de um envelope, respeitando a ordem numérica, logo após o término das avaliações iniciais, momento em que as pacientes eram orientadas sobre a intervenção ou recebiam as orientações cabíveis ao grupo controle.

4.2 Aprovação no Comitê de Ética

Os três estudos foram aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e/ou pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa sob os certificados de apresentação para aprovação ética (CAAE) 58340316.0.0000.0068 e 25617019.5.0000.0068. As pacientes consideradas elegíveis foram convocadas e informadas sobre todos os detalhes do projeto. Antes

do ingresso no estudo, as pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido previamente aprovado pelo comitê de ética local.

4.3 Recrutamento e seleção das voluntárias

As pacientes foram recrutadas no Ambulatório de Reumatologia do HC-FMUSP, mas todas as avaliações foram realizadas no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE) da Disciplina de Reumatologia, no departamento de Clínica Médica do HCFMUSP, que possui estrutura plena para o desenvolvimento operacional do projeto.

Foram consideradas elegíveis pacientes: 1) do sexo feminino; 2) pós-menopausa; 3) diagnosticadas com artrite reumatoide, segundo os critérios do ACR e da EULAR (ALETAHA *et al.*, 2010), 4) presente escore $<2,0$ no questionário HAQ (do inglês *Health Assessment Questionnaire*) (BRUCE e FRIES, 2005), 5) que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Não foram consideradas elegíveis pacientes: 1) que tinham limitações físicas que impediam a execução dos testes (apenas para o Estudo 2) ou a intervenção para redução do tempo sedentário (apenas para o Estudo 3); 2) que estivessem com a medicação instável nos últimos 3 meses.

4.4 Redução do tempo sedentário (Estudo 3)

A *Take a STAND for Health* é uma intervenção baseada na proposição de metas, cujo objetivo é reduzir o tempo sedentário. A intervenção teve a duração de 4 meses e foi composta por 5 sessões individuais, com a duração de ~15-60 minutos (Figura 4).

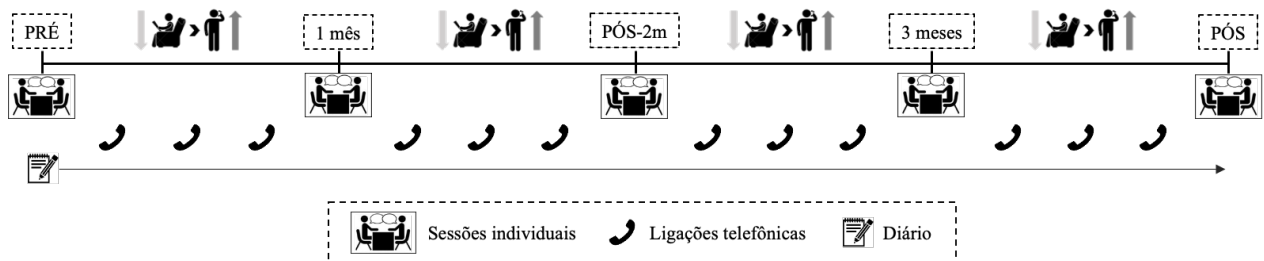
As sessões foram conduzidas por um pesquisador treinado e as pacientes foram instruídas a selecionar metas distribuídas em 3 categorias: transporte, trabalho e atividades sociais e de lazer. Todas as metas tinham como objetivo reduzir o tempo em atividades sedentárias, substituindo-o por comportamentos ativos, nas quais a pessoa deva permanecer em pé ou em deslocamento, independentemente da intensidade. As pacientes foram orientadas a selecionarem metas que se adequassem à sua rotina e que fossem facilmente exequíveis. Ademais, todas as pacientes foram orientadas a reduzir o tempo sedentário sempre que notassem que estavam engajadas nesse tipo de

comportamento por um longo período. Durante as sessões 2, 3 e 4, as pacientes poderiam selecionar novas metas ou aumentar a dificuldade de uma meta que já realizava. No caso de metas que as pacientes não conseguiram realizar no mês anterior à sessão, tentou-se discutir potenciais soluções para as barreiras apresentadas e, no caso de não se atingir um consenso, as pacientes poderiam optar por deixar de fazer tais metas.

A exequibilidade da intervenção foi avaliada durante as sessões mensais por meio do relato das pacientes, através de ligações e/ou mensagens semanais, e através do preenchimento de um diário de atividades semanal, no qual as pacientes anotaram se cumpriram ou não cada uma das metas e o motivo, no caso de não terem realizado alguma das metas. As pacientes foram instruídas a preencher o diário sempre no mesmo dia da semana e a entregar o diário referente ao mês anterior durante as sessões individuais.

A descrição completa da aplicação da intervenção e todas as opções de metas se encontram no Apêndice 1.

Figura 4. Desenho experimental da intervenção *Take a STAND for Health*.



Legenda: A intervenção teve a duração de 4 meses e foi composta por 5 sessões presenciais. Durante o período da intervenção, as pacientes recebiam ligações e/ou mensagens de texto semanais. Por fim, as pacientes foram instruídas a preencher um diário de atividades.

4.4.1 Construtos da intervenção *Take a STAND for Health*

A intervenção *Take a STAND for Health* tem como base os princípios da teoria da autodeterminação (do inglês *Self-determination Theory*) (RYAN e DECI, 2000). Segundo esta teoria os indivíduos possuem necessidades psicológicas inatas (*i.e.*, autonomia, competência e vínculo), as quais são a base para a motivação intrínseca e para o comportamento. Nesse cenário, um ambiente positivo, que satisfaça todas essas necessidades, poderia aumentar a motivação do indivíduo e resultar em alterações duradouras do comportamento. A *Take a STAND for Health* incorpora todas essas necessidades, a saber, a possibilidade de participar do delineamento da

intervenção, ao selecionar e planejar suas metas, garante *autonomia* para as participantes; a sensação de *competência* é atingida através do cumprimento das metas, por serem individualizadas e facilmente atingíveis; por fim, a necessidade de *vínculo* é fomentada durante as sessões individuais mensais, bem como pelo ambiente interativo criado pelas mensagens de texto e ligações telefônicas semanais. A *Take a STAND for Health* foi baseada na intervenção *Small Steps* (LEWIS *et al.*, 2016), que foi desenvolvida sob os mesmos princípios, e mostrou ser efetiva para a redução do tempo sedentário (51 min/dia) em idosos.

4.4.2 Domínios das metas que compõem a *Take a STAND for Health*

A fim de facilitar a aplicação da intervenção, as metas foram divididas em 3 domínios genéricos que se encaixavam na rotina das pacientes:

- A. Transporte: Essas metas envolviam a redução do tempo sedentário durante os períodos de deslocamento. Por exemplo: Estacione longe do seu destino, exceto quando for carregar muito peso; desça do ônibus um ponto antes ou depois do seu destino e caminhe o restante do trajeto pelo menos 3 vezes por semana.
- B. Trabalho: Essas metas envolviam a redução do tempo sedentário no local de trabalho (escritório, hospitais, casa). Por exemplo: Interrompa o uso do computador e levante-se a cada 30 min por pelo menos 3 min.
- C. Atividades sociais e de lazer: Essas metas envolviam a redução do tempo sedentário durante atividades sociais, como envio de mensagens de texto e ligações telefônicas, ou durante os períodos de lazer (leitura e assistir à televisão). Por exemplo: Permaneça em pé enquanto estiver conversando no telefone ou no celular; quando estiver assistindo programas de TV, novelas, seriados e outros, levante-se durante os intervalos comerciais e ao término de cada episódio.

4.4.3 Estrutura e objetivos das sessões

A intervenção foi composta por 5 sessões individuais, com a duração de ~15-60 minutos, cada qual com seu objetivo central, conforme descrito abaixo:

- A. *Sessão 1 - Explicação da intervenção Take a STAND for Health e seleção das metas*: Um pesquisador treinado nos princípios da intervenção explicou os detalhes da intervenção para

as pacientes (objetivo, duração, frequência, importância da aderência às metas). Em seguida, as pacientes foram questionadas em relação à sua rotina e deveriam selecionar metas viáveis para reduzir o tempo em comportamento sedentário. As metas foram detalhadas para as pacientes sempre que foi necessário e eventuais dúvidas foram sanadas antes das pacientes selecionarem suas metas. Cabe ressaltar que as pacientes foram incentivadas a selecionar suas próprias metas, porém o pesquisador poderia auxiliá-las na seleção de metas pertinentes para a rotina da paciente. As pacientes foram incentivadas a realizar as metas durante toda a intervenção, sempre que for possível, devendo realizá-las durante todos os dias da semana, incluindo finais de semana, feriados e férias. Por fim, as pacientes receberam uma cópia das metas selecionadas e foram instruídas a preencher um diário, referente ao cumprimento das metas, que foi devolvido na próxima sessão.

- B. *Sessão 2 - Verificação do cumprimento das metas definidas:* Um pesquisador questionou sobre a adesão às metas e as pacientes foram incentivadas a reportar barreiras e facilitadores para a realização das mesmas. Se as pacientes estivessem cumprindo suas metas, elas foram desafiadas a aumentar ainda mais a realização das suas metas ou incentivadas a manter sua rotina. Caso contrário, o pesquisador discutiu estratégias para superar as barreiras encontradas pelas pacientes. Se não houvesse resolução para a barreira encontrada, as pacientes foram incentivadas a selecionar uma nova meta ou excluiu-se a meta que não pode ser realizada. No final da sessão, as pacientes devolveram o diário mensal e receberam um novo diário que foi preenchido durante o próximo mês de intervenção e devolvido na próxima sessão.
- C. *Sessão 3 - Verificação do cumprimento das metas definidas:* Os mesmos procedimentos descritos na sessão 2 foram realizados nessa sessão. Ademais, ao longo da semana seguinte, as pacientes utilizaram acelerômetros, a fim de mensurar o tempo sedentário, o qual também serviu como feedback da efetividade das metas selecionadas para a paciente.
- D. *Sessão 4 - Verificação do cumprimento das metas e progressões definidas:* Os mesmos procedimentos descritos na sessão 2 foram realizados nessa sessão.
- E. *Sessão 5 - Verificação do cumprimento das metas definidas e da exequibilidade da intervenção:* Um pesquisador perguntou sobre a aderência às metas e as pacientes foram incentivadas a reportar barreiras e facilitadores para a realização das mesmas. As pacientes também foram questionadas sobre a viabilidade da intervenção e a aderência às metas

durante todo o período; sobre barreiras e facilitadores para a redução do tempo sedentário ao longo da intervenção; sobre pontos positivos e negativos da intervenção; e se elas possuíam planos de incorporar os princípios da intervenção no dia a dia.

4.5 Comportamento sedentário e nível de atividade física (Estudos 1, 2 e 3)

A alocação postural foi avaliada por meio do acelerômetro uniaxial ActivPAL[®] (PAL Technology, Glasgow, UK). O acelerômetro foi utilizado por 7 dias. Para que os dados fossem considerados válidos, foi necessário o mínimo de 4 dias com tempo de registro maior do que 10 horas por dia. Antes da utilização do acelerômetro, as pacientes assinaram um termo de responsabilidade assegurando a devolução do aparelho e receberam instruções para o uso do mesmo. Durante os sete dias, o acelerômetro ficou posicionado na porção medial da coxa direita por meio de bandagem à prova d'água. O acelerômetro só pode ser retirado durante atividades aquáticas submersas, como entrar em uma piscina. Adicionalmente, as pacientes preencheram um diário de uso do aparelho, no qual constava o dia, horário de colocação e de retiradas do mesmo, caso tenha sido necessário.

Os dados coletados foram descarregados no computador através do software ActivPAL[®] software e apenas os dias válidos foram considerados na análise dos dados. Foram extraídos os seguintes dados: 1) tempo sedentário total e tempo sedentário prolongado (períodos ≥ 30 min e ≥ 60 min); 2) tempo em pé parado; 3) tempo em atividade física leve e moderada a vigorosa; 4) número de interrupções ao tempo sedentário. Um maior tempo gasto nas posições sentada ou deitada representa um maior nível de comportamento sedentário, enquanto um maior tempo gasto em pé parado ou em deslocamento representa um maior nível de atividade física.

O nível de atividade física das pacientes foi medido por meio do uso do acelerômetro triaxial Actigraph GT3x[®] (Actigraph[®]). O acelerômetro foi utilizado por 7 dias. Para que os dados fossem considerados válidos, foi necessário o mínimo de 4 dias com tempo de registro maior do que 10 horas por dia. Antes da utilização do acelerômetro, as pacientes assinaram um termo de responsabilidade assegurando a devolução do aparelho e receberam as instruções para o uso do mesmo. Durante os 7 dias, o acelerômetro ficou posicionado na altura da crista ilíaca e na linha axilar direita por meio de uma cinta elástica. O acelerômetro só pode ser retirado enquanto o

participante estivesse dormindo e durante atividades aquáticas, como tomar banho e entrar em uma piscina. Adicionalmente, as pacientes preencheram um diário de uso do aparelho, no qual constava o dia, horário de colocação e de retiradas do mesmo.

Os dados coletados foram descarregados no computador através do software ActiLife versão 6.11.2. Os sinais coletados pelo aparelho foram convertidos para *counts* de atividade, os quais foram registrados a cada 60 segundos, para a descrição e análise, e apenas os dias válidos foram considerados na análise dos dados. Foram extraídos os seguintes dados: 1) tempo sedentário; 2) atividade física leve e moderada a vigorosa (soma do tempo gasto em atividades moderadas e em atividades vigorosas); 3) magnitude dos vetores (valor resultante do conjunto de aceleração nos três eixos obtido através da razão entre o vetor magnitude total e o tempo total de uso). Para isto foram utilizados pontos de cortes no próprio software, sendo eles: 0 a 99 *counts* – comportamento sedentário, 100 a 1951 *counts* – atividade física leve, 1952 a 5724 *counts* – atividade física moderada, 5752 a 9498 *counts* – atividade física vigorosa e valores maiores do que 9499 *counts* – atividade física muito vigorosa (FREEDSON *et al.*, 1998). Um maior valor de magnitude dos vetores representa um maior nível de atividade física, assim como um maior tempo gasto em atividade física moderada a vigorosa; enquanto um maior tempo gasto em atividades sedentárias representa um menor nível de atividade física.

No estudo 2 e 3, todos os dados de comportamento sedentário e nível de atividade física foram padronizados para um dia de 16 horas usando a seguinte fórmula:

$$\text{Média diária: (média tempo em cada comportamento*16) / tempo de uso}$$

Desta maneira a soma de todos os comportamentos realizados pelas pacientes enquanto acordadas (ActivPAL[®]: comportamento sedentário, permanecer em pé, atividade física leve e moderada a vigorosa; ActiGraph[®]: comportamento sedentário, atividade física leve e moderada a vigorosa) totalizam 16 horas, para que o tempo de uso não influencie a análise e interpretação dos resultados.

4.6 Parâmetros clínicos (Estudos 1, 2 e 3)

As informações específicas da doença (idade de início, tempo de doença desde o diagnóstico e uso atual de medicamentos) foram obtidas através de revisão de prontuário médico e entrevista. A avaliação da terapêutica medicamentosa incluiu a frequência absoluta e relativa do uso de medicamentos empregados para controle da doença, como: corticosteroides, drogas modificadoras do curso da doença (leflunomida, metotrexato e hidroxicloroquina) e agentes biológicos. A dose atual de todos os corticosteroides utilizados (prednisona, prednisolona e metilprednisolona) foram obtidas no prontuário médico das pacientes e, posteriormente, foram transformadas em gramas de prednisona através do cálculo de equivalência entre as drogas.

A atividade da doença foi avaliada por meio do questionário DAS28, o qual combina o número de articulações dolorosas e inchadas (total de 28 articulações), valor de PCR e o estado global de saúde avaliado pelo paciente para produzir um escore de atividade da doença (PREVOO *et al.*, 1995). Sendo que valores $<2,6$ indicam remissão da doença, entre 2,6 a 3,2 indicam atividade baixa da doença, entre 3,2 a 5,1 indicam atividade moderada da doença e $>5,1$ indicam atividade alta da doença. Adicionalmente, a atividade clínica da doença foi avaliada por meio do questionário CDAI (do inglês *Clinical Disease Activity Index*), o qual combina o número de articulações dolorosas e inchadas (total de 28 articulações) e o estado global de saúde avaliado pelo médico e o pelo paciente para produzir um escore de atividade da doença (ALETAHA e SMOLEN, 2005). Sendo que valores $<2,9$ indicam remissão da doença, entre 2,9 a 10,0 indicam atividade baixa da doença, entre 10,1 a 22,0 indicam atividade moderada da doença e $>22,1$ indicam atividade alta da doença.

A avaliação da dor das pacientes foi realizada por meio da Escala Visual Analógica (EVA), a qual é uma escala unidimensional fácil de usar, que não requer habilidades verbais ou de leitura e versátil para se usar em situações diversas (PRICE *et al.*, 1994). Por meio da EVA as pacientes pontuaram a dor, com notas entre zero (nenhuma dor) e 10 (dor intensa ou insuportável). Para o Estudo 2, a dor foi avaliada no período basal e nos momentos 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h e 8 h. Já para o Estudo 3, a dor foi medida apenas em repouso, nos momentos PRÉ e PÓS.

Os aspectos funcionais específicos da artrite reumatoide foram avaliados através do HAQ, um questionário autoaplicável composto por 20 perguntas do cotidiano do paciente, divididas em oito domínios. Este instrumento de avaliação já foi traduzido e validado para língua portuguesa (FERRAZ *et al.*, 1990). Os escores desse instrumento variam entre 0 e 3, sendo que 0 indica nenhum prejuízo da capacidade física e 3 indica limitações físicas muito severas. Ademais, a

função muscular foi avaliada por meio dos testes “Sentar e levantar” (*Timed-Stands*) e “Levantar e ir” (*Timed Up-and-Go*). No teste “Sentar e levantar” adaptado, contabilizou-se o número de vezes que a paciente conseguiu levantar e sentar de uma cadeira utilizando apenas os membros inferiores, durante 30 segundos (NEWCOMER *et al.*, 1993). No teste “Levantar e caminhar”, contabilizou-se o tempo necessário para que a paciente se levantasse de uma cadeira, caminhasse três metros, desse uma volta de 180 graus, e retornasse à cadeira (PODSIADLO e RICHARDSON, 1991). Todas as pacientes realizaram duas tentativas de cada teste e o melhor desempenho foi considerado para as análises. No Estudo 3, os testes foram realizados nos momentos PRÉ e PÓS.

A avaliação da fadiga foi feita por meio da Escala de Fadiga de Chalder, um questionário que consiste em 11 itens e mensura aspectos físicos e mentais da fadiga (CHALDER *et al.*, 1993). Para ambos os questionários, maiores escores representam maior fadiga ou um maior impacto da mesma. No Estudo 3, a fadiga foi avaliada nos momentos PRÉ e PÓS.

A qualidade de vida foi avaliada por meio do questionário SF-36 (do inglês *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*), o qual é um instrumento genérico para avaliação da qualidade de vida. O questionário é composto por 36 itens que avaliam os seguintes domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Posteriormente, o escore de cada domínio foi combinado em três escores: (i) saúde física; (ii) saúde mental; e (iii) qualidade de vida total (média dos escores de saúde física e mental). Este instrumento sofreu processo de validação e adaptação cultural para a língua portuguesa (CICONELLI *et al.*, 1999). No Estudo 3, a qualidade de vida foi avaliada nos momentos PRÉ e PÓS.

4.7 Escores de risco cardiometabólico (Estudo 1)

O risco de evento cardiovascular em 10 anos foi estimado por meio do escore QRISK3 (HIPPISEY-COX *et al.*, 2017). Esse escore atribui o risco considerando as seguintes variáveis: sexo, idade, etnia, tabagismo, diabetes tipo 2, histórico familiar de doença arterial coronariana prematura, fibrilação atrial, tratamento para hipertensão arterial, doença renal crônica, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, uso regular de medicamentos esteroides, doença mental, histórico de tratamento de disfunção erétil, relação colesterol total/colesterol HDL, pressão arterial.

sistólica e IMC. Foi utilizada a calculadora *online* disponível no *website* <https://qrisk.org/three/> para o cálculo do risco de cada paciente.

O escore Z de risco para síndrome metabólico considerou as medidas dos seguintes fatores de risco: glicemia de jejum, colesterol HDL, triglicérides, circunferência de cintura e pressão arterial média (CONCEICAO *et al.*, 2013; DEMPSEY; HADGRAFT; *et al.*, 2018). As cinco variáveis foram padronizadas como escore Z, conforme a fórmula:

$$\text{Escore Z} = (\text{valor individual} - \text{valor de referência}) / \text{desvio padrão (DP)}$$

Para tal, foram considerados valores de referência: glicemia <100 mg/dL, HDL \geq 50 mg/dL, triglicérides <150 mg/dL, circunferência de cintura <88 cm e pressão arterial média <100 mmHg.

A soma dos escores Z foi considerada como o valor do escore de risco cardiometabólico, conforme a fórmula:

$$\text{Escore Z total} = ([\text{glicemia de jejum} - 100] / \text{DP}) + ([50 - \text{HDL}] / \text{DP}) + ([\text{TG} - 150] / \text{DP}) + ([\text{circunferência de cintura} - 88] / \text{DP}) + ([\text{pressão arterial média} - 100] / \text{DP})$$

4.8 Antropometria e composição corporal (Estudos 1, 2 e 3)

O peso corporal foi obtido por meio de uma balança eletrônica devidamente calibrada. Para tal, a paciente subiu no centro da balança e manteve-se em posição ereta de frente para o painel durante a mensuração do peso corporal. A altura das pacientes foi obtida por meio de um estadiômetro. Para tal, a paciente manteve os pés juntos com os calcanhares, glúteos e costas encostados na escala, com a cabeça em posição anatômica durante a mensuração da altura. O IMC foi calculado dividindo o peso (kg) pela altura (m) elevada ao quadrado. A circunferência da cintura foi mensurada com uma fita métrica flexível e inelástica e a medida foi realizada no ponto mais estreito entre a última costela e a crista ilíaca. As avaliações antropométricas foram realizadas nos Estudos 1, 2 e 3.

A composição corporal (gordura corporal total, gordura visceral, massa magra e densidade mineral óssea) foi avaliada por meio da técnica de absorciometria por raio-x de dupla energia (da

sigla em inglês DXA), utilizando o equipamento Lunar iDXA (GE Healthcare, Madison, EUA), no Laboratório de Metabolismo Ósseo da FMUSP. Atualmente, essa técnica é considerada padrão-ouro para a avaliação da composição corporal, determinação da densidade mineral óssea e diagnóstico de osteoporose. A composição corporal foi avaliada apenas nos Estudos 1 e 3.

4.9 Capacidade aeróbia (Estudo 2)

Os testes ergoespirométricos foram realizados no LACRE do HC-FMUSP. O local das avaliações era climatizado (20-22°C) e o percentual de umidade relativa do ar e a pressão barométrica foram monitoradas continuamente durante a realização das avaliações. Todas as pacientes foram orientadas a não ingerir bebidas cafeinadas e a não realizarem atividade física vigorosa nas 24 horas que antecederiam o exame. Todos os testes foram conduzidos com a supervisão de um médico. A capacidade aeróbia foi avaliada apenas no Estudo 2.

Durante o teste de esforço máximo, o comportamento cardiovascular foi avaliado continuamente através de eletrocardiógrafo, com 12 derivações simultâneas. A frequência cardíaca (FC) e pressão arterial foram registradas em repouso, ao final de cada minuto do teste de esforço e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto de recuperação. As frações expiradas de oxigênio (O₂) e dióxido de carbono (CO₂) foram analisadas continuamente por meio de sensores de O₂ e CO₂, respectivamente.

A avaliação da capacidade aeróbia máxima foi realizada por meio da medida direta do VO_{2pico} durante o exercício por um sistema de sensor que permite a mensuração da ventilação pulmonar (VE) a cada expiração (Metalyzer modelo III B/ *breath-by-breath*, Leipzig, Alemanha). O teste foi interrompido quando a paciente não conseguiu mais manter a velocidade imposta pelo ergômetro e foi considerado como máximo se dois dos quatro critérios a seguir forem atingidos: (1) incidência de um platô no VO₂; (2) razão de trocas respiratórias acima de 1,10; (3) frequência cardíaca maior que 90% do máximo predito para a idade; (4) percepção subjetiva de esforço ≥ 17 . A partir das análises da VE e das concentrações dos gases expirados, foram calculados o VO₂ e a produção de dióxido de carbono (VCO₂).

O VO_{2pico} foi considerado como a média dos valores nos últimos 30 segundos de esforço (HOWLEY *et al.*, 1995). Os limiares metabólicos foram determinados por um único avaliador experiente com base nas respostas dos equivalentes ventilatórios de O₂ (VE/VO₂) e CO₂

(VE/VCO_2). O limiar anaeróbio ventilatório foi considerado como o ponto em que ocorreu abrupto aumento no VE/VO_2 e pressão parcial de O_2 ($PETO_2$), sem concomitante aumento do VE/VCO_2 . O ponto de compensação respiratório foi considerado como o momento em que houve aumento concomitante de ambos os equivalentes ventilatórios e em que houve a redução na pressão parcial de CO_2 ($PETCO_2$) (WASSERMAN, 1984).

4.10 Pressão arterial (Estudos 1, 2 e 3)

A pressão arterial foi medida pelo método auscultatório com esfigmomanômetro coluna de mercúrio. Antes da mensuração a paciente ficou em repouso por 5 minutos. Durante a mensuração a paciente ficou na posição sentada, com as pernas descruzadas, pés apoiados no chão, braços levemente fletidos e antebraços em posição supina. O manguito foi posicionado no braço esquerdo da paciente, 2 a 3 centímetros acima da fossa cubital, com a porção compressiva sob a artéria braquial. A pressão sistólica foi determinada pela auscultação do primeiro som, seguido de batidas regulares. A pressão diastólica foi determinada no desaparecimento dos sons (O'BRIEN *et al.*, 2005).

Para os Estudos 1 e 3, a pressão arterial foi medida apenas em repouso. Já no Estudo 2, a pressão arterial foi medida no período basal e nos momentos 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h e 8 h. Durante a condição AFL, a pressão arterial foi medida pelo menos 25 min após a interrupção ao tempo sedentário mais recente.

4.11 Coleta de sangue e teste oral de tolerância à glicose (Estudos 1, 2 e 3)

4.11.1 Coletas de sangue em jejum (Estudos 1 e 3)

Para os Estudos 1 e 3, as pacientes compareceram ao LACRE em jejum noturno de 12 horas. Foram coletados 15 mL de sangue da veia basílica mediana ou cefálica para as análises posteriores. Foram mensuradas as concentrações séricas em jejum de glicose, insulina, peptídeo C, hemoglobina glicada (Hb_{A1C}), colesterol total, HDL (do inglês *high density lipoprotein*), LDL (do inglês *low density lipoprotein*), VLDL (do inglês *very low density lipoprotein*), triglicérides, PCR, VHS e citocinas pró- e anti-inflamatórias (IFN- γ , IL-1, IL-1ra, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 e

TNF- α). Logo após o término das coletas, as amostras foram entregues ao Laboratório Central do HC-FMUSP para análise, com exceção das amostras para análise das citocinas. Para as quais, logo após a coleta, as amostras foram centrifugadas, conforme recomendação do fabricante, e o soro foi transferido para eppendorfs de 1,5 mL. As amostras de soro foram armazenadas em freezer -80°C até sua utilização.

A partir dos valores de glicemia e insulinemia de jejum foi calculado os índices HOMA-IR (do inglês *Homeostase Model Assessement*), que estimam a sensibilidade à insulina, respectivamente (MATTHEWS *et al.*, 1985).

4.11.2 Coletas de sangue durante as sessões experimentais (Estudo 2)

As pacientes compareceram ao LACRE em jejum noturno de 12 horas para cada sessão experimental. Foram coletados 12 mL de sangue da veia basílica mediana ou cefálica para as análises posteriores imediatamente antes (0 h, em jejum) e 0,5 h, 1 h, 2 h, 3 h e 4 h após cada refeição. Foram mensuradas as concentrações séricas de glicose, insulina, peptídeo C e triglicérides. Logo após o término das coletas, as amostras foram entregues ao Laboratório Central do HC-FMUSP para análise. Ademais, foram coletados 3 mL de sangue imediatamente antes e no término de cada sessão experimental para análise de citocinas pró- e anti-inflamatórias (IFN- γ , IL-1 β , IL-1ra, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 e TNF- α). Logo após a coleta, as amostras foram centrifugadas, conforme recomendação do fabricante, e o soro foi transferido para eppendorfs de 1,5 mL. As amostras de soro foram armazenadas em freezer -80°C até sua utilização.

4.11.3 Teste oral de tolerância à glicose (Estudo 3)

Para avaliação da resistência à ação da insulina, foi realizado o teste oral de tolerância à glicose (TOTG). Foi administrado, por via oral, uma solução de 75 g de dextrose dissolvida em 300 ml de água (Glutol[®], Laborclin, Brasil), seguido de coletas de sangue para determinação das concentrações de glicose, insulina e peptídeo C, as quais foram realizadas em jejum e 30, 60, 90, e 120 min após a administração da solução de dextrose. Ademais, foi estimada a sensibilidade à insulina no corpo inteiro (Índice de Matsuda) através da fórmula proposta por Abdul-Ghani *et al.* (2007).

4.11.4 Lipidômica (Estudo 2)

Três mililitros de sangue foram coletados em um tubo contendo k2 EDTA. Logo após a coleta, as amostras foram centrifugadas, conforme recomendação do fabricante, e o soro foi transferido para eppendorfs de 1,5 mL. As amostras de soro foram armazenadas em freezer -80°C, na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, até sua utilização. Para o Estudo 2, a análise de lipidômica foi realizada no período basal e 8 h. Já para o Estudo 3, a análise foi realizada nos momentos PRÉ e PÓS.

Para cada amostra, 10µL de soro foram utilizados para realizar uma extração monofásica com 200 µL de CHCl₃: MeOH (2: 1) e 10 µL de uma mistura padrão interna contendo entre 50 e 1000 pmol de cada um dos 23 padrões lipídicos não fisiológicos, estáveis e marcados com isótopos. A análise das amostras foi realizada por espectrometria de massa em tandem (por ionização e por electropulverização) com um sistema de cromatografia líquida Agilent 1200 (Agilent Technologies Inc., Estados Unidos da América [EUA]) combinado com um espectrômetro de massa Applied Biosystems API 4000 Q-TRAP (Applied Biosystems, Reino Unido) com uma fonte de spray de turbo-íon (350°C) e utilizando o sistema de dados Analyst 1.5 (Sciex, EUA). O solvente utilizado era composto por tetra-hidrofurano:metanol:água com formato de amônio 10 mM, nas seguintes razões: solvente A 20:20:60 e solvente B 75:20:5. Todas as espécies de lipídios foram separadas em gradientes de 300 ul/min. O gradiente começou em 0% a 45% de solvente B durante o primeiro min, a 55% por 6 min, a 80% por 1 min, até chegar a 100% por 2 min e este gradiente foi mantido por mais 2 min. Feito isso, o solvente B foi reduzido rapidamente a 0% durante 0,2 min e depois foi mantido a 0% até a próxima injeção em 15,5 min (HUYNH *et al.*, 2019).

Foi analisado um total de 654 espécies de lipídios, as quais foram sumarizadas para calcular a concentração de 36 classes e subclasses de lipídios. Esse tipo de análise de lipidômica é semi-quantitativo, porque padrões internos estáveis de isótopos não estão disponíveis para cada espécie lipídica individual. No entanto, a precisão dessas medidas é considerada como boa (coeficiente de variação médio: <10%) (HUYNH *et al.*, 2019). A nomenclatura (em inglês) utilizada para se referir às classes e subclasses de lipídios seguiu o *LIPID Metabolites and Pathways* (FAHY *et al.*, 2009).

4.11.5 Dosagem dos marcadores bioquímicos e inflamatórios (Estudos 1, 2 e 3)

A glicemia foi dosada por meio do método enzimático colorimétrico. As concentrações de insulina e peptídeo C foram determinadas por meio de técnicas imunofluorométricas. A Hb_{A1C} foi determinada por meio da técnica de cromatografia líquida de alta performance, em coluna de troca iônica, sistema *Variant II* (Bio-Rad, EUA). O perfil lipídico foi dosado por meio do método enzimático colorimétrico (GPO/POD). A PCR foi determinada por imunoturbidimetria. A VHS foi mensurada através de um analisador automatizado. Por fim, as concentrações de citocinas pró- e anti-inflamatórias foram realizadas com a utilização do kit comercial *MILLIPLEX MAP Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel - Immunology Multiplex Assay* (Millipore, Missouri, EUA) em um analisador Luminex (Luminex®, MiraiBio, EUA), de acordo com as instruções do fabricante.

4.12 Biópsia muscular (Estudo 2)

As biópsias foram realizadas no LACRE pelo Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo, responsável pelo Laboratório de Miopatias Inflamatórias do Serviço de Reumatologia (HCFMUSP), de acordo com os procedimentos descritos por Neves *et al.* (2012). Esse procedimento foi realizado somente no Estudo 2. Para tal, uma sub-amostra de pacientes (n=7) foi submetida ao procedimento de biópsia muscular por agulha de sucção na porção média do músculo vasto lateral. Todos os procedimentos foram realizados até 15 min após o término de cada sessão experimental.

As pacientes foram instruídas a se deitar em uma maca, mantendo os joelhos esticados e a musculatura relaxada. Antes da extração do tecido muscular, o médico realizou a assepsia e antissepsia da coxa direita e, em seguida, administrou 3 mL de xilocaína a 2%, de forma subcutânea, sem vasoconstritor para anestesia local. Após anestesia, o médico realizou uma pequena incisão de 0,5 cm de extensão e aproximadamente 1 cm de profundidade utilizando um bisturi cirúrgico esterilizado e de uso individual, cortando a pele e a fáscia muscular. Então, a agulha de biópsia (modelo Bergström), esterilizada e de uso individual, foi introduzida na porção lateral do vasto lateral através do orifício gerado pela inserção. Após uma sucção, aplicada na extremidade superior externa da agulha por uma seringa de 120 mL, uma pequena amostra de

tecido muscular foi succionada para o interior da agulha e cortada pela lâmina interna da agulha. Após a retirada da agulha, foi aplicada pressão sobre o ponto de incisão para prevenir sangramento e a incisão foi fechada e coberta com bandagens (NEVES *et al.*, 2012; TARNOPOLSKY *et al.*, 2011). Imediatamente após a retirada do fragmento de aproximadamente 100 mg, as amostras visíveis de tecido adiposo e conectivo foram removidas usando um microscópio de dissecação padrão (Quimis Q7740SZ, Quimis Equipamentos Científicos, Brasil) e alíquotas de tecido muscular foram separadas para análises futuras. Após a separação das alíquotas, as amostras foram imediatamente congeladas em nitrogênio líquido e conservadas em -80 °C até o momento das análises.

A expressão gênica foi avaliada por meio da quantificação dos níveis de RNA mensageiro dos genes ACAC α (do inglês *acetyl-CoA carboxylase alpha*), LPL (do inglês *lipoprotein lipase*) e PDK4 (do inglês *pyruvate dehydrogenase kinase isozyme 4*), utilizando a técnica de reação em cadeia de polimerase em tempo real (qRT-PCR). A expressão das proteínas AS160 total (do inglês *Akt substrate of 160 kDa*), pAS160_{Thr642}, GLUT4 total (do inglês *glucose transporter type 4*) e OXPHOS (do inglês *oxidative phosphorylation*) foram avaliadas por meio da técnica de *Western Blotting*. Os genes e proteínas candidatos foram selecionados por serem classicamente modulados pela atividade física, participando de adaptações musculoesqueléticas ao exercício e à inatividade física em relação à sensibilidade à insulina, capacidade oxidativa e glicolítica, e à lipólise.

4.12.1 Avaliação da expressão gênica do músculo esquelético

Foram homogeneizados aproximadamente 20 mg de tecido muscular em 1 mL de Trizol (Invitrogen, EUA), conforme instruções do fabricante. O RNA precipitado foi lavado com etanol 70% para eliminação de resíduos de fenol e sal, e solubilizado em água tratada com DEPC. A concentração das amostras foi quantificada por meio do espectrofotômetro NanoDrop (NanoDrop Technologies, EUA). Além disso, a integridade e pureza do RNA mensageiro foi verificada através do Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies Inc., EUA). O RNA isolado foi armazenado em -80°C até sua utilização.

A transcrição reversa foi realizada utilizando o *SuperScript™ III Platinum™ One-Step qRT-PCR Kit®* (ThermoFisher Scientific, EUA), de acordo com orientações do fabricante. A expressão do RNA mensageiro foi avaliada por meio da reação em cadeia de polimerase em tempo

real (qRT-PCR; do inglês *quantitative reverse transcription polymerase chain reaction*) dos genes ACAC α , LPL e PDK4, utilizando *primers* específicos (Tabela 3). As sequências foram adquiridas pelo site <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/> e para a montagem do mapa gênico da sequência escolhida foi utilizado o *software online* Primer 3 Input (<http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0>).

A quantificação da fluorescência e análise da amplificação das bandas foi realizada pelo sistema de detecção de sequências ABI Prism 7500 (Applied Biosystems, EUA). Os resultados foram expressos utilizando o método de limiar comparativo dos ciclos (Ct), conforme descrito pelo produtor do sistema. Os valores de delta Ct (DCt) foram calculados para cada amostra e para cada gene de interesse, exceto o Ct do gene normalizador (β 2M) (LIVAK e SCHMITTGEN, 2001). Os resultados foram expressos em % da condição SED.

Tabela 3. Sequência de oligonucleotídeos iniciadores utilizados para a avaliação da expressão de RNA mensageiro.

Genes	Forward	Reverse	Pares de base
ACAC α	5' CATGCTGCCCACATCTCATC 3'	5' AGAGAAGCAGCCCATCACTT 3'	226
β 2M	5' GGTTTACTCACGTCATCCAGC 3'	5' ACACGGCAGGCATACTCAT 3'	222
LPL	5' CCGAGTCGTCTTTCTCCTGA 3'	5' TGGTCCACATCTCCAAGTCC 3'	203
PDK4	5' TACGGCTTGCCAATTTCTCG 3'	5' AGGTTCTTTGGTTCCTGCT 3'	221

Abreviações: ACAC α , do inglês *acetyl-CoA carboxylase alpha*; β 2M, do inglês *beta-2-microglobulin*; LPL, do inglês *lipoprotein lipase*; PDK4, do inglês *pyruvate dehydrogenase kinase isozyme 4*.

4.12.2 Avaliação da expressão proteica do músculo esquelético

Aproximadamente 40 mg de tecido muscular foi homogeneizado em tampão de lise contendo 20 mM Tris-HCl (pH 7,5), 150 mM NaCl, 1 mM Na₂EDTA, 1 mM EGTA, 1% NP-40, 1% deoxicolato de sódio, 2.5 mM pirofosfato de sódio, 1 mM beta-glicerofosfato, 1 mM ortovanadato de sódio, 1 μ g/mL leupeptina, 1 mM PMSF e inibidores de protease e fosfatase (1:300, Sigma-Aldrich, EUA). O homogenato foi centrifugado a 14000 g, 10 min à 4°C e o sobrenadante foi transferido para tubos eppendorf de 1.5 mL e a concentração de proteínas nas amostras foram analisadas por meio do kit comercial Pierce™BCA Protein Assay Kit (ThermoFisher Scientific, MA, EUA), de acordo com orientações do fabricante. Vinte e cinco microgramas de proteína foram diluídos em tampão de amostra (240 mM Tris-HCl pH 6.8, 0.8% SDS, 200 mM β -mercaptoetanol,

40% glicerol e 0.02% azul de bromofenol), aquecidas a 100°C por 5 min, distribuídas em alíquotas e armazenadas em -80°C até sua utilização.

A análise da expressão proteica do músculo esquelético foi realizada pela técnica de *Western Blotting*. Para tal, foi utilizada a técnica de eletroforese em gel de poliacrilamida (*Mini-Protean®TGXTM Precast protein Gel*, Bio-rad, EUA) em um aparato para minigel (*Mini-Protean® Tetra Cell System*, Bio-rad, EUA) a 110 volts com duração de aproximadamente 2 horas. A transferência para membranas de PVDF (*Immun-Blot® PVDF Membranes for Protein Blotting*, Bio-rad, EUA) das proteínas separadas no gel de poliacrilamida foi realizada a 100 volts com duração de 1 hora e 15 min. Posteriormente, a ligação inespecífica de proteínas na membrana de PVDF foi minimizada pela incubação com 5 mL de solução bloqueadora (5% *nonfat dry milk* [*Blotting-Grade Blocker*, Bio-rad, EUA] em solução tampão Tris com Tween-20 [TBS-T]) por 1 hora em temperatura ambiente. Em seguida, as membranas foram lavadas com solução TBS-T (5 vezes de 10 min) e solução tampão Tris (TBS) (1 vez de 10 min). A membrana de PVDF foi incubada *overnight* (*i.e.*, por pelo menos 12 horas) com o anticorpo primário que se liga à proteína de interesse, formando um complexo anticorpo-proteína. A descrição detalhada dos anticorpos e diluições utilizados são apresentados na Tabela 4. No dia seguinte, a membrana de PVDF foi novamente lavada com TBS-T (5 vezes de 10 min) e solução TBS (1 vez de 10 min), e incubada com anticorpo secundário conjugado a peroxidase ou *horseadish* peroxidase (HRP), direcionando a porções espécies-específicas do anticorpo primário, por 1 hora e 30 min. Por fim, a membrana de PVDF foi novamente lavada com TBS-T (5 vezes de 10 min) e solução TBS (1 vez de 10 min).

A imunodeteção foi realizada por meio do método de quimioluminescência (*Femto®SuperSignal West Chemiluminescent Substrate*, ThermoScientific, EUA), visualizadas através do foto-documentador C-DiGit® Blot Scanner (LI-COR, EUA) e quantificadas pelo programa Image J, versão 1.53. A variação de gel para gel e carregamento de proteína foram controladas usando uma amostra padronizada (controle interno) em cada gel e por meio da expressão da proteína GAPDH (do inglês *glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase*) (BASS *et al.*, 2017).

Tabela 4. Informações detalhadas sobre os anticorpos e diluições utilizados para a avaliação da expressão de proteínas no músculo esquelético.

Anticorpos	Espécie	Diluição Ab primário	Diluição Ab secundário	Fornecedor	Referência
Anti-pAS160 Thr 642	Coelho	1:1000	1:10000	<i>Cell Signaling</i>	Cat# 4288
Anti-AS160	Coelho	1:1000	1:10000	<i>Cell Signaling</i>	Cat# 2447
Anti-GAPDH	Coelho	1:1000	1:10000	<i>Cell Signaling</i>	Cat# 2118
Anti-GLUT4	Coelho	1:500	1:8000	<i>Millipore</i>	Cat# 07-1404
Anti-OXPHOS	Rato	1:1000	1:5000	<i>Abcam</i>	Cat# ab110411
<i>Goat anti-rabbit IgG Peroxidase Conjugated</i>	Cabra	N/A	N/A	<i>Millipore</i>	Cat# AP132P
<i>Goat anti-mouse IgG (H+L) HRP Conjugated</i>	Cabra	N/A	N/A	<i>Millipore</i>	Cat# AP308P

Abreviações: Ab, anticorpo; AMPK, do inglês *5' AMP-activated protein kinase*; AS160, do inglês *Akt substrate of 160 kDa*; GAPDH, do inglês *glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase*; GLUT4, do inglês *glucose transporter type 4*; HPR, *horseadish peroxidase*; N/A, não se aplica; OXPHOS, do inglês *oxidative phosphorylation*.

4.13 Consumo alimentar (Estudos 2 e 3)

A avaliação do consumo alimentar foi realizada através de diários alimentares de 24 horas, para o Estudo 2, e de recordatórios alimentares de 24 horas, para o Estudo 3.

Os diários alimentares foram preenchidos pelas pacientes nas 48 horas que antecedem o primeiro protocolo experimental. As pacientes foram instruídas a anotar a quantidade de tudo o que consumiram (alimentos e bebidas), assim como os horários de consumo. Os diários alimentares foram checados por uma nutricionista experiente e treinada. Subsequentemente, as pacientes receberam uma cópia desse diário e foram instruídas a consumir a mesma dieta, no mesmo horário, nas 48 horas anteriores às demais condições experimentais. As pacientes tornaram a anotar tudo o que consumiram no período restritivo referente à cada condição experimental.

Os recordatórios alimentares de 24 horas foram coletados em três dias não-consecutivos, dentre eles um dia do fim de semana, para que a variação da ingestão que normalmente ocorre neste período conste na avaliação. Os recordatórios foram aplicados por uma nutricionista experiente e treinada.

Os dados das avaliações foram tabulados por um avaliador experiente, com o auxílio do programa Dietbox® em sua versão online. Foram analisadas as ingestões de energia (em Kcal) e macronutrientes (porcentagem do valor energético total (VET)).

4.14 Refeições padronizadas (Estudo 2)

As pacientes receberam duas refeições padronizadas ao longo de cada sessão experimental do Estudo 2, 15 min antes do momento 0h (~8h00 – café da manhã) e no momento 4h (~12h00 – almoço). O café da manhã foi composto por pão de forma branco (65 g), manteiga (7 g), queijo mussarela (14 g), banana (130 g), iogurte de morango (100 g) e suco de laranja (150 ml). O almoço foi composto por pão de forma branco (80 g), requeijão (18 g), queijo mussarela (25 g), maçã (80 g), balas de gelatina (25 g) e suco de laranja (150 g). Cada refeição tinha aproximadamente 500 Kcal, com carboidrato representando 65%VET, proteína 15% e gordura 20%.

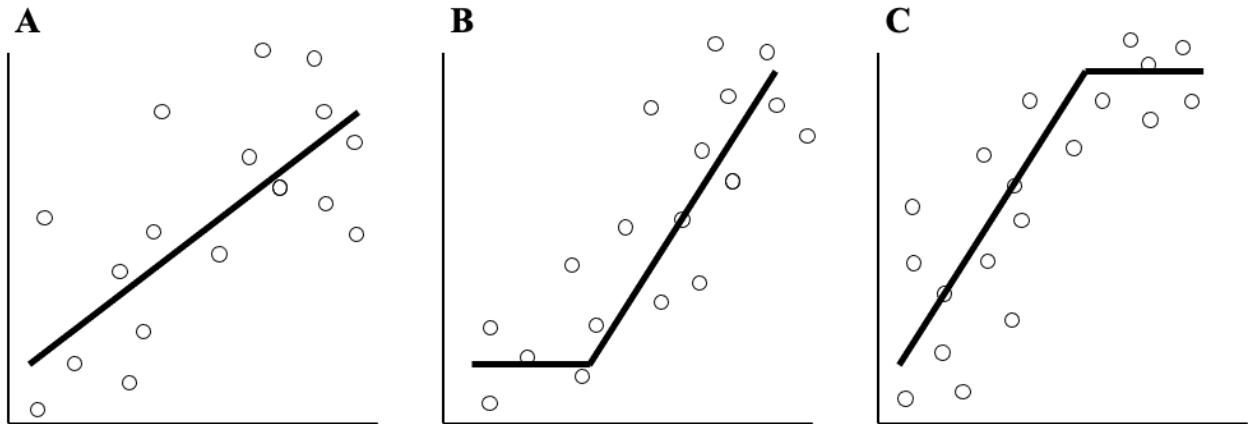
4.15 Análise estatística

O tamanho amostral para cada estudo foi determinado a priori com auxílio do software G-Power, versão 3.1.2. Para o Estudo 2, o cálculo foi realizado com base em estudos anteriores sobre o efeitos da quebra do tempo sedentário com atividade física leve no metabolismo (DUNSTAN *et al.*, 2012), estimamos que com 9 pacientes, o estudo teria mais de 80% de poder a um nível alpha de 5% para detectar diferenças significativas nas concentrações de glicose entre condições, assumindo um tamanho de efeito de 0,44. Para o Estudo 3, foi assumido um poder ($1 - \text{erro } \beta$) de 0,95 e α de 0,05. O cálculo foi baseado em um estudo previamente publicado (LEWIS *et al.*, 2016), no qual foi reportado um tamanho de efeito de -0,58 para a redução do tempo sedentário no grupo experimental após uma intervenção para reduzir esse comportamento. O software estimou um número amostral de 24 indivíduos (12 por grupo) e, assumindo um índice de desistência de ~20%, foram recrutados 30 indivíduos. Considerando que as estimativas de tamanho de amostra dos Estudos 2 e 3 poderiam não ter poder estatístico para alguns desfechos secundários, almejou-se o aumento da amostra estimada tendo como base a verba disponível, capacidade do grupo de pesquisa e estrutura física, pacientes disponíveis para o recrutamento e duração do vínculo da aluna de doutorado que executou o projeto, conforme recomendações (BACCHETTI, 2010; BACCHETTI *et al.*, 2008). O tamanho da amostra do Estudo 1 seguiu esses mesmos princípios: verba disponível, capacidade do grupo de pesquisa e estrutura física, pacientes disponíveis para o recrutamento e duração do vínculo da aluna (BACCHETTI, 2010; BACCHETTI *et al.*, 2008).

Para os parâmetros cardiometabólicos (Estudo 2) e o teste oral de tolerância à glicose (Estudo 3), as AUC total (tAUC) e/ou incrementais foram calculadas por meio do modelo trapezoidal. A tAUC foi definida como a área acima de uma concentração de zero. A netAUC foi definida como a subtração da área acima da concentração dos metabólitos em jejum (posAUC) pela área abaixo da concentração dos metabólitos em jejum (negAUC). Os dados faltantes foram estimados por meio de análises de modelo misto para medidas repetidas usando *restricted maximum likelihood*; feito isso, os valores estimados pelo modelo (*fitted values*) foram usados para calcular as AUC. No Estudo 2, os deltas do período basal para 8 h (concentrações no momento 8 h - período basal) foram calculados para as citocinas pró- e anti-inflamatórias. Ademais, o delta percentual do período basal para 8 h ($[\text{concentrações no momento 8 h} - \text{período basal}] * 100 / \text{período basal}$) foram calculados para as classes e subclasses de lipídios. Em uma sub-análise do Estudo 3, os deltas do período PRÉ para o PÓS foram calculados para os principais desfechos do estudo.

No estudo 1, foram realizados modelos de regressão linear entre as variáveis independentes (comportamento sedentário, permanecer em pé parado, atividade física leve e moderada a vigorosa) e as variáveis dependentes (parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico) (Figura 5, painel A). Para investigar a existência de um possível ponto de “dissociação” entre as variáveis (do inglês *breakpoint analysis*), foram realizados modelos de regressão segmentada. Os modelos de regressão segmentada foram realizados de duas formas: (i) com a inclinação da primeira reta da regressão segmentada fixada em zero, sendo que tal modelo indicaria um ponto mínimo de engajamento em determinado comportamento para que comece a ter associação entre as variáveis independentes e dependentes (Figura 5, painel B); (ii) com a inclinação da segunda reta da regressão segmentada fixada em zero, sendo que tal modelo indicaria um ponto máximo de engajamento em determinado comportamento, sendo que após esse ponto haveria dissociação entre as variáveis independentes e dependentes (Figura 5, painel C). Os dois modelos de regressão foram realizados para cada variável independente e dependente e, posteriormente, o modelo de regressão segmentada foi comparado ao modelo de regressão linear utilizando o teste da razão de verossimilhança, com o objetivo de identificar se a adição de mais parâmetros no modelo (*i.e.*, ponto de “dissociação”) tornou o modelo mais acurado. Uma diferença significativa entre os dois modelos indicaria que o modelo de regressão segmentada seria mais acurado que o modelo linear.

Figura 5. Exemplos de modelos de regressão linear e regressão segmentada.



Legenda: O painel A exemplifica o intercepto e a inclinação da reta de um modelo de regressão linear. Os painéis B e C exemplificam os interceptos e as inclinações das retas de modelos de regressão segmentada. Nota-se que no painel B a inclinação da primeira reta foi fixada em zero, ao passo que no painel C é a inclinação da segunda reta que foi fixada em zero. O traço preto representa a reta da regressão e os círculos representam dados individuais.

No estudo 2, a presença de *outliers* e a normalidade dos dados (testada pelo teste de Shapiro-Wilk) foram verificadas antes da análise inferencial. Tendo garantido os pressupostos fundamentais para a análise da variância, foram empregadas análises de modelo misto para medidas repetidas, assumindo a condição experimental como fator fixo e os sujeitos como fator aleatório, para todas as variáveis dependentes (AUC de glicose, insulina, peptídeo C, triglicérides, pressão arterial e dor, delta das citocinas pró- e anti-inflamatórias, delta percentual das classes e subclasses de lipídios, expressão gênica e proteica, atividade física e consumo alimentar). Todos os modelos foram ajustados pelos valores basais. Para a lipidômica, todos os valores de p foram corrigidos para comparações múltiplas usando o método de *false discovery rate* (FDR) de Benjamini-Hochberg (BENJAMINI e HOCHBERG, 1995). Quando um valor significativo de F foi observado, empregou-se o teste *post hoc* de Tukey para comparações múltiplas. Sub-análises para investigar os efeitos específicos de cada refeição foram conduzidas por meio do isolamento das 4 h que sucediam o café da manhã e o almoço, seguindo os mesmos procedimentos descritos acima. Todas as análises foram conduzidas de acordo com o princípio da intenção de tratamento.

No estudo 3, a presença de *outliers* e a normalidade dos dados (testada pelo teste de Shapiro-Wilk) foram verificadas antes da análise inferencial. Tendo garantido os pressupostos fundamentais para as análises, a diferença entre os grupos no período basal foi testada para todas as variáveis dependentes (comportamento sedentário, nível de atividade física, parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólicos) utilizando um teste T de Student para amostras independentes. Ademais,

foram empregadas análises de Modelo Misto para medidas repetidas, assumindo o grupo (controle ou intervenção) e o tempo (PRÉ e PÓS) como fatores fixos e os sujeitos como fator aleatório, foram empregadas para todas as variáveis dependentes (comportamento sedentário, nível de atividade física, parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólicos). Quando um valor significativo de F foi observado, empregou-se o teste *post hoc* de Tukey para comparações múltiplas. No caso de variáveis que foram diferentes entre os grupos no período basal, os modelos foram feitos sem ajuste ou ajustados pelos níveis basais de cada variável. Todas as análises foram conduzidas de acordo com o princípio da intenção de tratamento. No caso de dados faltantes, os mesmos foram tratados pelo Modelo Misto para medidas repetidas durante as análises, que usa o método de *maximum likelihood estimation* para gerar estimativas do modelo e erros padrão sem vieses.

Em uma análise *post-hoc*, a qual não havia sido especificada *a priori*, as pacientes que descontinuaram a intervenção por conta da COVID-19 foram removidas do banco de dados e os resultados foram analisados seguindo os mesmos procedimentos descritos acima. Tal análise teve como objetivo verificar se a perda amostral em virtude da pandemia da COVID-19 influenciou os resultados da análise principal conforme recomendações (FDA, 2020). Ademais, os valores de delta para o desfecho primário e principais desfechos clínicos e cardiometabólicos foram comparados entre as pacientes do grupo intervenção que reduziram ≥ 30 min de tempo sedentário e as pacientes deste mesmo grupo que não reduziram ou até mesmo aumentaram o tempo nesse tipo de comportamento utilizando testes T de Student para amostras independentes.

Todos os dados foram expressos em média \pm desvio padrão ou intervalo de confiança de 95% (IC95%), diferença média estimada (DME) (IC95%) ou β (IC95%). Os dados não-paramétricos foram transformados para log natural para as análises inferenciais e, então, os valores de média, DME e IC95% estimados pelo modelo foram transformados novamente (por meio do cálculo da exponencial) para a representação em tabelas e figuras. O nível de significância adotado para rejeitar a hipótese nula foi de $p \leq 0,050$. Entretanto, um valor de $p \leq 0,100$ foi considerado como tendência à significância para todos os desfechos secundários. As análises do Estudo 1 foram realizadas com os pacotes *chngpt* (FONG *et al.*, 2017) e *lmtest* (ZEILEIS e HOTHORN, 2001) no *software* R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) e RStudio[®] (RStudio Inc., Boston, MA, EUA), versões 3.6.1 e 1.2.1335, para Mac OS X. As análises dos Estudos 2 e 3 foram realizadas no *software* SAS[®] (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA), versão 9.4, para Windows.

5 RESULTADOS

5.1 Associações entre comportamento sedentário, nível de atividade física, parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico em pacientes com artrite reumatoide

Mil cento e noventa e quatro pacientes foram triadas, destas 707 não atingiram os critérios de inclusão; as demais pacientes (n=487) foram contatadas. Trezentos e cinquenta e oito pacientes se recusaram a participar do estudo e 17 desistiram de participar do estudo antes de realizarem a avaliação do comportamento sedentário e nível de atividade física por motivos pessoais (*e.g.*, dificuldade de locomoção até o hospital e indisponibilidade de horário). Cento e doze pacientes foram analisadas quanto ao comportamento sedentário, nível de atividade física, parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico. O recrutamento teve início em 4 de dezembro de 2017 e a última paciente incluída nas análises terminou as avaliações em 23 de março de 2021.

5.1.1 Características das pacientes

A média de idade das pacientes era $61,6 \pm 7,6$ anos, o IMC era $28,7 \pm 5,4$ kg/m², o tempo médio de doença era $19,9 \pm 11,2$ anos e a atividade da doença variou entre remissão e atividade moderada (avaliada pelo DAS28; intervalo: 0,0 a 7,3). As principais comorbidades apresentadas pelas pacientes eram hipertensão arterial, dislipidemias, osteoartrite, fibromialgia e diabetes tipo 2. Em relação aos medicamentos específicos para o tratamento da artrite reumatoide, os mais comuns eram a prednisona (dose atual: $6,9 \pm 4,3$ mg/dia), drogas modificadoras do curso da doença, analgésicos e agentes biológicos. Dentre os medicamentos utilizados para o tratamento de comorbidades, os anti-hipertensivos e estatinas eram os mais comuns (Tabela 5).

A Tabela 6 apresenta os dados de comportamento sedentário, nível de atividade física, parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico. No geral, as pacientes passavam a maior parte das horas diárias em tempo sedentário (~51%), seguido por permanecer em pé parado (~38%), atividade física leve (~10%) e, por fim, atividade física moderada a vigorosa (1%).

Tabela 5. Características demográficas, comorbidades e uso de medicamentos das pacientes.

Variável	n=112
Idade (anos)	61,6 ± 7,6
Tempo de doença (anos)	19,9 ± 11,2
Comorbidades (n[%])	
Hipertensão arterial	68 (60,7%)
Dislipidemias	62 (55,4%)
Diabetes tipo 2	27 (24,1%)
Fibromialgia	26 (23,2%)
Osteoartrite	38 (33,9%)
Medicamentos (n[%])	
Prednisona	91 (81,3%)
Dose atual (mg/dia)	6,9 ± 4,3
DMARDs	100 (89,3%)
Leflunomida	50 (44,6%)
Metotrexato	61 (54,5%)
Hidroxicloroquina	19 (17,0%)
Agentes biológicos	63 (56,3%)
Anti-inflamatórios	51 (45,5%)
Analgésicos	71 (63,4%)
Anti-hipertensivos	68 (60,7%)
Estatinas	61 (54,5%)
Antidiabéticos	24 (21,4%)
Fumantes (n[%])	18 (16,1%)

Os dados são apresentados como média ± DP ou frequência absoluta e relativa (n [%]). Abreviações: DMARDs, drogas modificadoras do curso da doença.

Tabela 6. Comportamento sedentário, nível de atividade física, parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico.

Variável	n=112
Comportamento sedentário e nível de atividade física	
Tempo sedentário (h/dia)	8,1 ± 2,1
Tempo em pé parado (h/dia)	6,1 ± 2,0
Tempo em atividade física leve (h/dia)	1,6 ± 0,7
Tempo em atividade física moderada a vigorosa (min/dia)	9,4 ± 12,5
Parâmetros clínicos	
DAS28 (ua)	3,2 ± 1,3
HAQ (ua)	1,3 ± 0,6
Dor (cm)	4,9 ± 2,7
Fadiga (ua)	15,1 ± 5,9
Funcionalidade (“Sentar e levantar”) (rep)	10,2 ± 4,0
Funcionalidade (“Levantar e caminhar”) (s)	10,0 ± 4,4
Qualidade de vida (escore total)	50,5 ± 20,2

Tabela 6. Continuação

Variável	n=112
Escores de risco cardiometabólico	
QRISK3 (%)	21,8 ± 13,9
Risco de síndrome metabólica (escore Z)	-1,0 ± 2,8
Fatores de risco cardiometabólico	
IMC (kg/m ²)	28,7 ± 5,4
Circunferência de cintura (cm)	95,4 ± 14,1
Percentual de gordura corporal (%)	41,1 ± 6,6
Pressão arterial sistólica (mmHg)	132,7 ± 16,4
Pressão arterial diastólica (mmHg)	76,1 ± 9,5
Glicose (mg/dL)	101,0 ± 48,1
HDL (mg/dL)	62,5 ± 16,1
Triglicérides (mg/dL)	131,0 ± 64,2
Proteína C-reativa (mg/L)	9,2 ± 13,4

Os dados são apresentados como média ± DP. Abreviações: IMC, índice de massa corporal; DAS, *Disease Activity Score*; HAQ, *Health Assessment Questionnaire*.

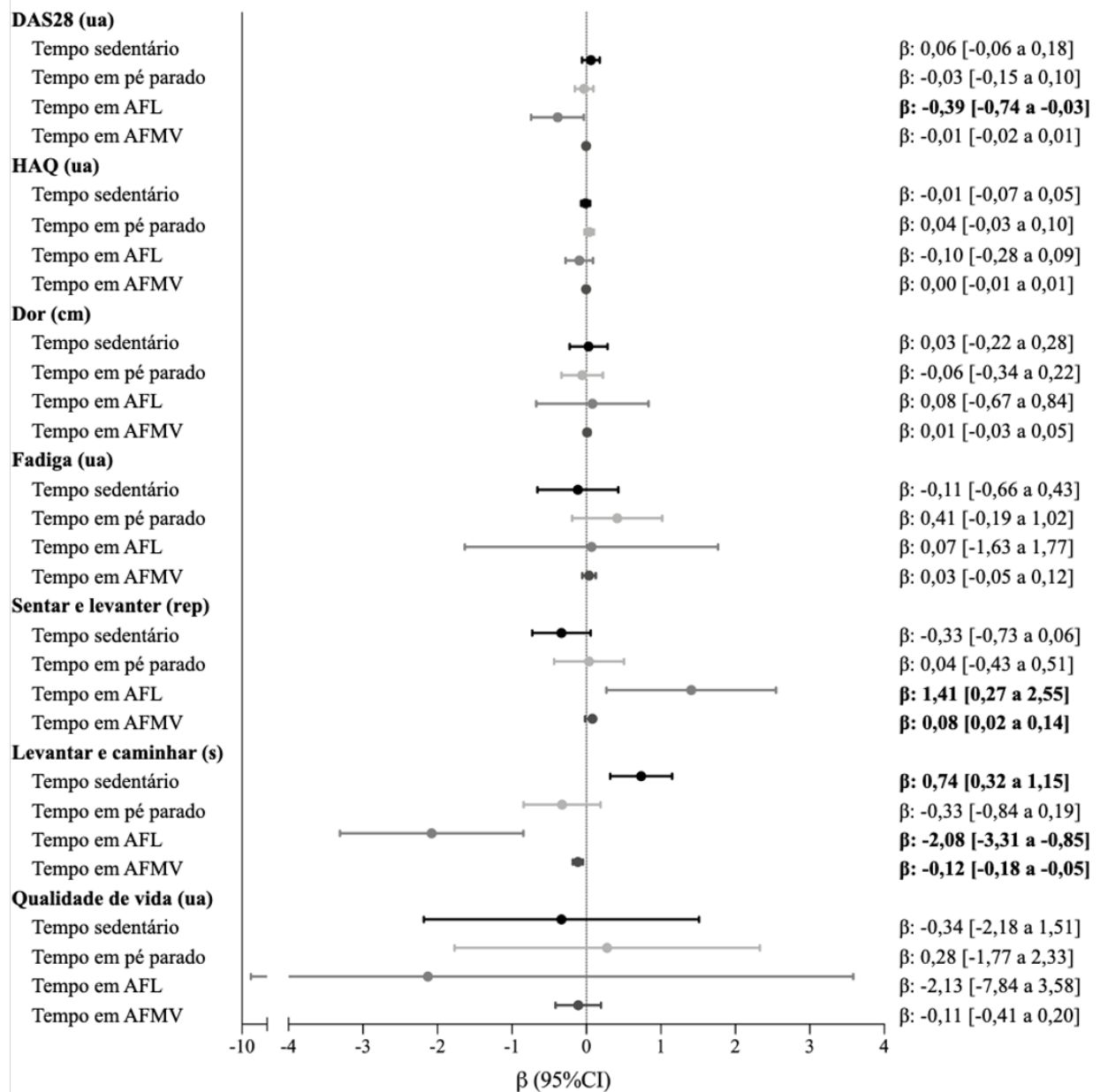
5.1.2 Regressão linear entre comportamento sedentário, nível de atividade física, parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico

A Figura 6 apresenta os dados referentes às associações entre comportamento sedentário, nível de atividade física e parâmetros clínicos. Houve uma associação significativa entre um maior tempo sedentário e um maior tempo de execução do teste “Levantar e caminhar” ($p < 0,001$). Em relação ao tempo em atividade física leve, houve associações negativas entre o tempo nesse tipo de atividade e o escore DAS28 de atividade da doença ($p = 0,032$) e também com o tempo de execução do teste “Levantar e caminhar” ($p = 0,001$). Um maior tempo em atividade física leve também se associou com um maior número de repetições no teste “Levantar e sentar” ($p = 0,016$). Um maior tempo em atividade física moderada a vigorosa se associou com maior funcionalidade (*i.e.*, maior número de repetições no teste “Levantar e sentar” e menor tempo de execução do teste “Levantar e caminhar”; $p = 0,011$ e $p < 0,001$, respectivamente). Por fim, nenhuma associação entre o tempo em pé parado e os parâmetros clínicos foi significativa.

A Figura 7 apresenta os dados referentes às associações entre comportamento sedentário, nível de atividade física e fatores de risco cardiometabólico. Houve uma associação significativa entre um maior tempo sedentário e um maior percentual de gordura corporal ($p = 0,017$). Um maior tempo em pé parado se associou com menor IMC e percentual de gordura ($p = 0,019$ e $p = 0,015$), e com maiores níveis de colesterol HDL ($p = 0,018$). Um maior tempo em atividade física leve se

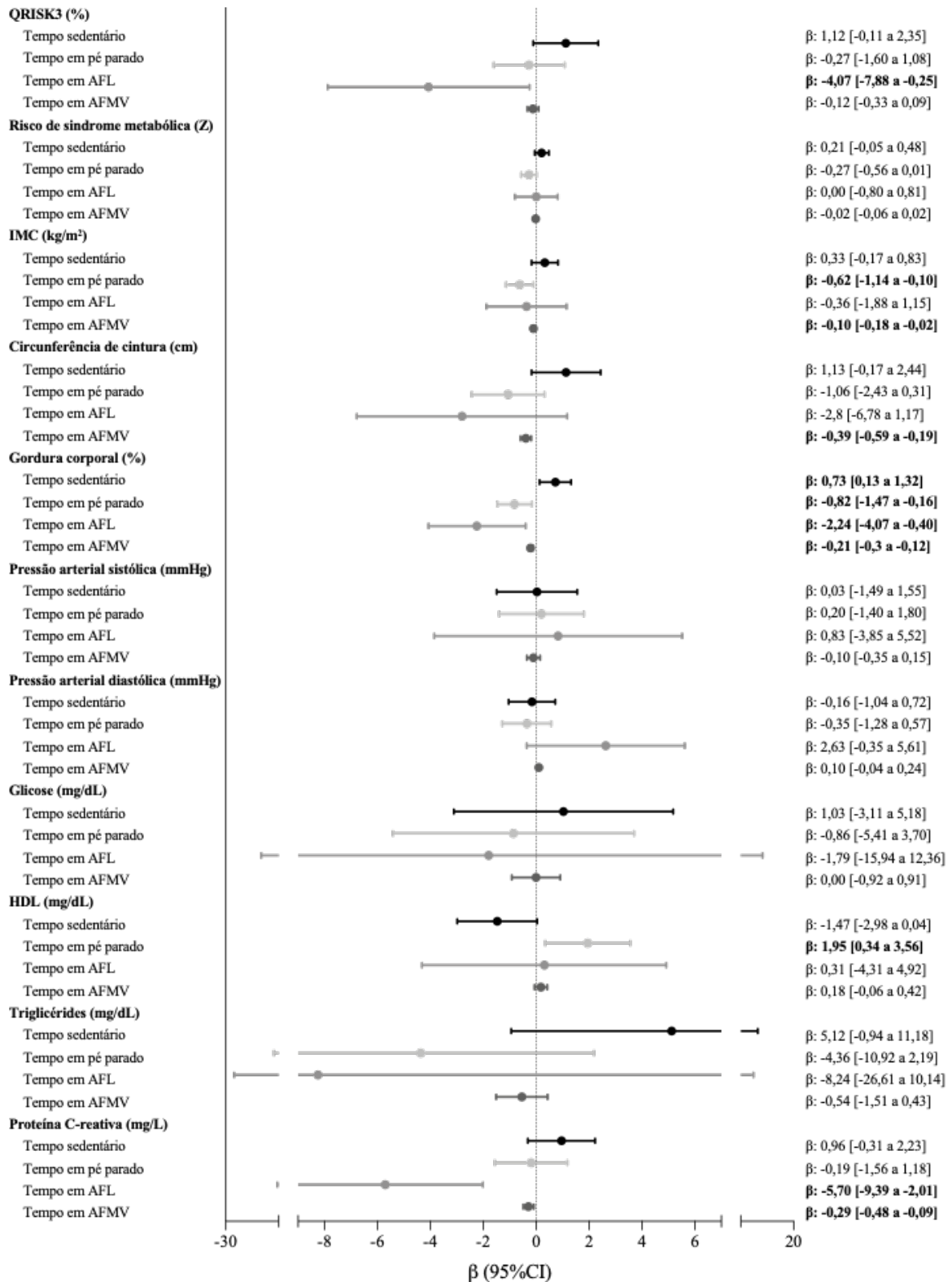
associou com um menor risco de evento cardiovascular em 10 anos ($p=0,037$), percentual de gordura corporal ($p=0,017$) e níveis de PCR ($p=0,003$). Já um maior tempo em atividade física moderada a vigorosa se associou com menor IMC ($p=0,012$), circunferência de cintura ($p<0,001$), percentual de gordura corporal ($p<0,001$) e níveis de PCR ($p=0,004$).

Figura 6. Associações entre comportamento sedentário, nível de atividade física e parâmetros clínicos.



Legenda: Os dados são apresentados como β (IC95%), calculados modelo de regressão linear. Valores em negrito representam associações significantes ($p<0,050$). Abreviações: AFL, atividade física leve; AFMV, atividade física moderada a vigorosa; IMC, índice de massa corporal.

Figura 7. Associações entre comportamento sedentário, nível de atividade física e fatores de risco cardiometabólico.



Legenda: Os dados são apresentados como β (IC95%), calculados modelo de regressão linear. Valores em negrito representam associações significantes ($p < 0,050$). Abreviações: AFL, atividade física leve; AFMV, atividade física moderada a vigorosa; IMC, índice de massa corporal.

5.1.3 Regressão segmentada entre comportamento sedentário, nível de atividade física, parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico

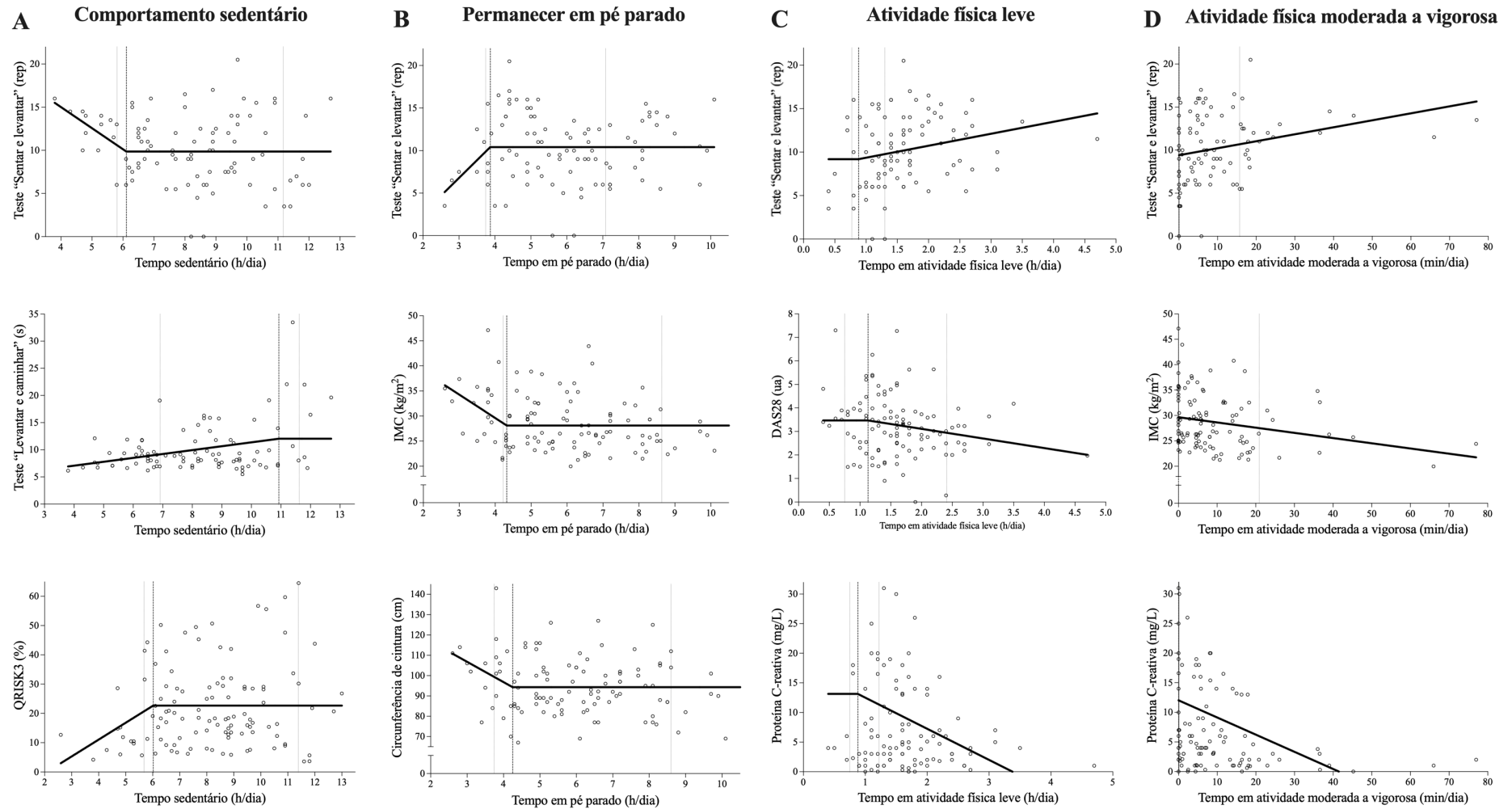
As análises de regressão segmentada indicaram pontos de “dissociação” significantes nas associações entre tempo sedentário e fadiga (5,7 h/dia [5,2 a 10,9], $p=0,045$), teste “Sentar e levantar” (6,1 h/dia [5,8 a 11,2], $p=0,002$), teste “Levantar e caminhar” (10,9 h/dia [6,9 a 11,6], $p=0,012$) e escore QRISK3 (6,0 h/dia [5,7 a 11,4], $p=0,040$) (Figura 8, painel A). Todos esses valores foram o ponto máximo de engajamento em tempo sedentário para haver associação entre as variáveis, após esse ponto há dissociação entre as variáveis. O modelo de regressão segmentada não diferiu do modelo de regressão linear para as variáveis testadas (todos os $p>0,050$), exceto para fadiga ($p=0,016$).

Houve pontos de “dissociação” significantes entre o tempo em pé parado e o teste “Sentar e levantar” (3,9 h/dia [3,7 a 7,1], $p=0,023$), IMC (4,3 h/dia [4,2 a 8,6], $p=0,012$) e circunferência de cintura (4,3 h/dia [3,7 a 8,6], $p=0,019$) (Figura 8, painel B). Esses valores foram o ponto máximo de engajamento em tempo em pé parado para haver associação entre as variáveis, após esse ponto há dissociação entre as variáveis. O modelo de regressão segmentada não diferiu do modelo de regressão linear para as variáveis testadas, exceto para o teste “Sentar e levantar” ($p=0,040$).

Em relação ao tempo em atividade física leve, houve pontos de “dissociação” significantes para o escore DAS28 (1,1 h/dia [0,8 a 2,4], $p=0,032$), teste “Sentar e levantar” (0,9 h/dia [0,8 a 1,3], $p=0,018$), teste “Levantar e caminhar” (0,9 h/dia [0,8 a 1,2], $p=0,010$), triglicérides (1,9 h/dia [0,9 a 2,6], $p=0,046$) e níveis de PCR (0,9 h/dia [0,8 a 1,7], $p=0,007$) (Figura 8, painel C). Todos esses valores foram o ponto mínimo de engajamento em tempo em atividade física leve para haver associação entre as variáveis. Nenhum dos modelos de regressão segmentada diferiu dos modelos de regressão linear.

Por fim, as análises de regressão segmentada indicaram pontos de “dissociação” significantes nas associações entre tempo em atividade física moderada a vigorosa e o teste “Sentar e levantar” (0,0 min/dia [0,0 a 15,7], $p=0,008$), teste “Levantar e caminhar” (0,0 min/dia [0,0 a 0,2], $p=0,020$), IMC (0,0 min/dia [0,0 a 20,9], $p=0,012$), circunferência de cintura (0,0 min/dia [0,0 a 3,5], $p<0,001$), percentual de gordura (0,0 min/dia [0,0 a 18,3], $p<0,001$) e níveis de PCR (0,0 min/dia [0,0 a 0,2], $p=0,004$) (Figura 8, painel D). Esse valor de 0,0 min/dia como ponto mínimo de engajamento em tempo em atividade física moderada a vigorosa indica que qualquer tempo de engajamento nesse tipo de atividade já se associaria com benefícios para a saúde. Nenhum dos modelos de regressão segmentada diferiu dos modelos de regressão linear.

Figura 8. Modelos de regressão segmentada entre comportamento sedentário, nível de atividade física, parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico.

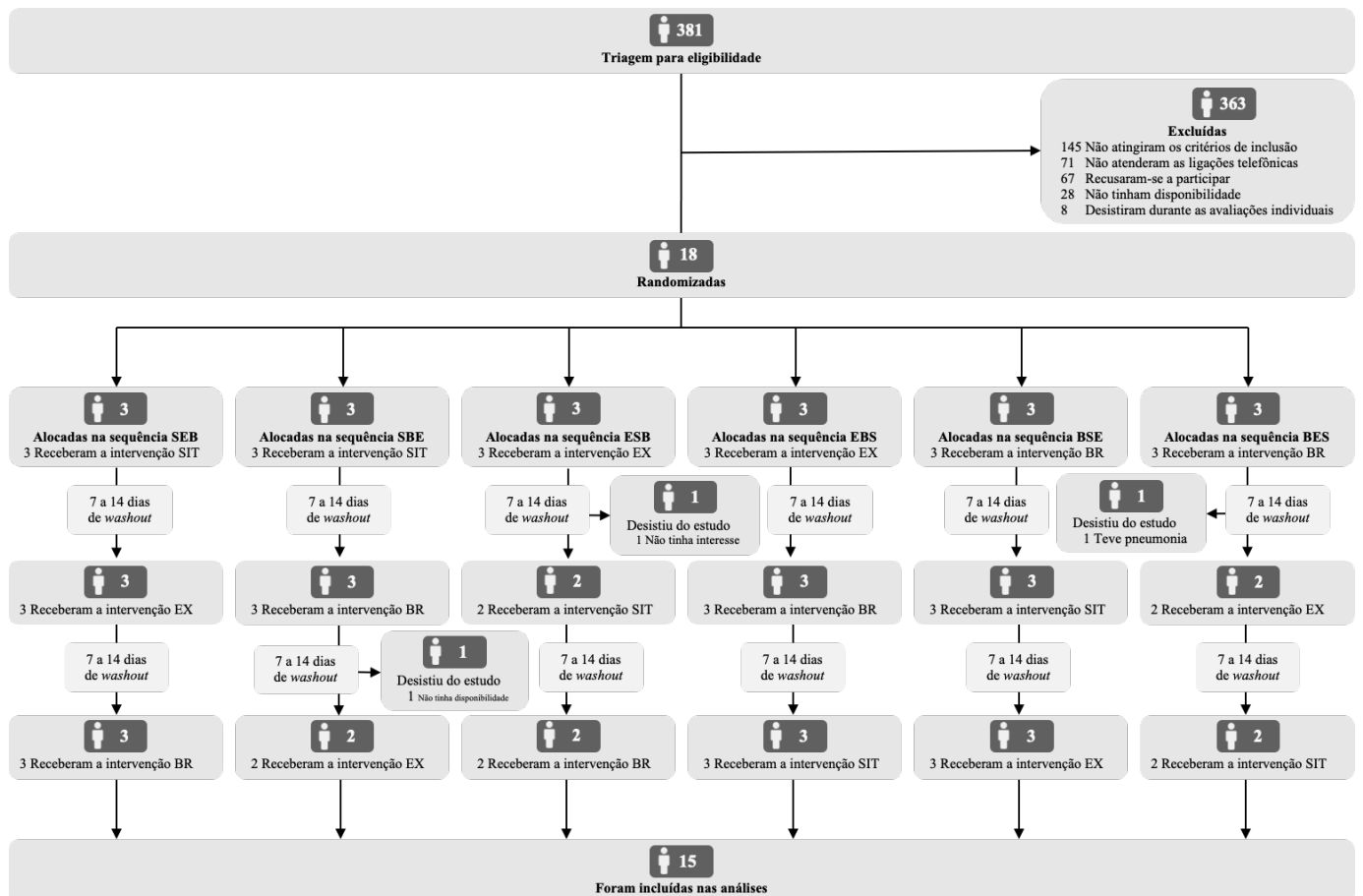


Legenda: O painel A apresenta os modelos de regressão segmentada entre tempo sedentário e o teste "Sentar e levantar", o teste "Levantar e caminhar" e o escore QRISK3. O painel B apresenta os modelos de regressão segmentada entre tempo em pé parado e o teste "Sentar e levantar", IMC e circunferência de cintura. O painel C apresenta os modelos de regressão segmentada entre tempo sedentário e o teste "Sentar e levantar", DAS28 e PCR. O painel D apresenta os modelos de regressão segmentada entre tempo sedentário e o teste "Sentar e levantar", IMC e PCR. A linha tracejada representa o ponto de "dissociação", as linhas pontilhadas representam o IC95% do ponto de "dissociação". Os círculos representam os dados individuais. Abreviações: IMC, índice de massa corporal; DAS, *Disease Activity Score*.

5.2 Efeitos agudos da interrupção do tempo sedentário em parâmetros metabólicos, marcadores inflamatórios, pressão arterial, dor e mecanismos associados em pacientes com artrite reumatoide

Dentre as 381 pacientes que foram triadas para elegibilidade, 145 não atingiram os critérios de exclusão, 71 não atenderam os telefonemas da equipe de pesquisa, 67 se recusaram a participar do estudo, 28 não tinham disponibilidade para participar do estudo e 8 desistiram de participar do estudo logo após as avaliações iniciais. Dezoito pacientes foram randomizadas; entretanto, apenas 15 pacientes completaram todas as condições experimentais e foram incluídas na análise de dados (Figura 9). O recrutamento de novas pacientes teve início em 5 de março de 2018 e terminou em 22 de abril de 2019. O seguimento da última paciente terminou em 9 de maio de 2019.

Figura 9. Fluxo de pacientes no estudo *crossover* randomizado (Estudo 2).



5.2.1 Característica das pacientes, período restritivo e parâmetros cardiometabólicos e clínicos durante o período basal

As principais características das pacientes estão apresentadas na Tabela 7. A média de idade das pacientes era $61,5 \pm 7,1$ anos, o IMC era $26,9 \pm 3,7$ kg/m², o tempo médio de doença era $16,1 \pm 9,8$ anos e a atividade da doença variou entre remissão e atividade moderada. As principais comorbidades apresentadas pelas pacientes eram hipertensão arterial, dislipidemias e outras doenças reumáticas (*i.e.*, osteoartrite, osteoporose e síndrome de Sjögren). A maior parte das pacientes (>60%) faziam uso regular de prednisona (dose atual: $4,5 \pm 2,7$ mg/dia), drogas modificadoras do curso da doença e analgésicos.

Tabela 7. Características clínicas e demográficas das pacientes.

Variável	n=15
Idade (anos)	61,5 ± 7,1
IMC (kg/m ²)	26,9 ± 3,7
Parâmetros da doença	
DAS28	2,8 ± 1,2
CDAI	7,6 ± 6,1
HAQ	0,8 ± 0,6
Tempo de doença (anos)	16,1 ± 9,8
Capacidade aeróbia	
FC no LA (bpm)	105 ± 19
FC no PCR (bpm)	125 ± 23
FC _{max} (bpm)	152 ± 24
Tempo até a exaustão (min)	10,4 ± 2,7
VO _{2pico} (ml/kg/min)	18,2 ± 4,1
Comorbidades (n[%])	
Hipertensão arterial	7 (46,7%)
Dislipidemias	7 (46,7%)
Diabetes tipo 2	2 (13,3%)
Fibromialgia	5 (33,3%)
Outras doenças reumáticas*	8 (53,3%)
Depressão	1 (6,7%)
Medicamentos (n[%])	
Prednisona	12 (80,0%)
Dose atual (mg/dia)	4,5 ± 2,7
DMARDs	13 (86,7%)

Tabela 7. Continuação

Variável	n=15
Leflunomida	6 (40,0%)
Metotrexato	9 (60,0%)
Hidroxicloroquina	3 (20,0%)
Agentes biológicos	7 (46,7%)
Anti-inflamatórios	7 (46,7%)
Analgésicos	10 (66,7%)
Anti-hipertensivos	7 (46,7%)
Estatinas	7 (46,7%)
Antidiabéticos	2 (13,3%)
Antidepressivos	6 (40,0%)

Os dados são apresentados como média \pm DP ou frequência absoluta e relativa (n [%]). *Outras doenças reumáticas: osteoartrite, osteopenia e síndrome de Sjögren. Abreviações: LA, limiar anaeróbio; IMC, índice de massa corporal; CDAI, *Clinical Disease Activity Index*; DAS, *Disease Activity Score*; DMARDS, drogas modificadoras do curso da doença; FC, frequência cardíaca; HAQ, *Health Assessment Questionnaire*; PCR, ponto de compensação respiratória; VO₂, consumo de oxigênio.

O nível de atividade física e o consumo alimentar durante o período restritivo não foram diferentes entre as condições experimentais (todos os $p > 0,050$; Tabela 8).

Tabela 8. Nível de atividade física e consumo alimentar durante o período restritivo.

	SED	EX	AFL	p ^a
Nível de atividade física (n=15)				
Tempo sedentário (h/dia)	8,1 \pm 1,5	7,9 \pm 1,5	8,0 \pm 1,6	0,669
Tempo em pé parado (h/dia)	5,9 \pm 1,1	6,2 \pm 1,2	6,0 \pm 1,2	0,531
Tempo em deslocamento (h/dia)	2,0 \pm 0,6	2,0 \pm 0,6	1,9 \pm 0,6	0,833
Tempo em AFMV (min/dia)	13,7 \pm 11,9	18,4 \pm 16,8	17,6 \pm 16,1	0,544
Consumo alimentar (n=15)				
Valor energético total (kcal)	1244 \pm 318	1267 \pm 335	1249 \pm 317	0,958
Carboidrato (%VET)	50,5 \pm 8,3	49,8 \pm 9,0	47,9 \pm 8,0	0,606
Gordura (%VET)	31,3 \pm 7,7	31,5 \pm 6,3	33,4 \pm 6,2	0,584
Proteína (%VET)	19,0 \pm 4,3	18,2 \pm 5,5	19,6 \pm 4,9	0,625
Proteína (g/kg)	0,91 \pm 0,29	0,87 \pm 0,27	0,91 \pm 0,23	0,792

Os dados estão apresentados como média \pm DP. ^a Os valores de p se referem ao efeito principal de condição, calculado pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. Abreviações: AFMV, atividade física moderada a vigorosa; VET, valor energético total.

Os valores basais dos parâmetros metabólicos, marcadores inflamatórios, pressão arterial, dor, classes e subclasses de lipídios não foram diferentes entre as condições experimentais (todos os $p > 0,050$; Tabela 9).

Tabela 9. Parâmetros cardiometabólicos e dor durante o período basal.

Variável	SED	EX	AFL	p ^a
Marcadores metabólicos (n=14)				
Glicose (mg/dL)*	90,3 ± 10,3	90,1 ± 13,9	87,1 ± 8,4	0,546
Insulina (μU/mL)	9,6 ± 5,9	11,2 ± 14,5	7,9 ± 3,4	0,600
Peptídeo C (ng/mL)	2,37 ± 0,98	2,55 ± 1,85	2,32 ± 0,79	0,766
Triglicérides (mg/dL)	132,3 ± 47,5	133,2 ± 45,8	133,9 ± 55,5	0,983
Marcadores inflamatórios (n=10)				
IFN-γ (pg/mL)	29,6 ± 29,1	25,7 ± 22,0	26,2 ± 18,3	0,784
IL-1β (pg/mL)	14,6 ± 8,4	14,6 ± 13,4	15,7 ± 10,3	0,862
IL-1ra (pg/mL)	63,5 ± 21,8	53,3 ± 15,8	62,8 ± 22,5	0,143
IL-4 (pg/mL)	31,2 ± 48,7	37,3 ± 71,2	35,0 ± 57,5	0,758
IL-6 (pg/mL)	2,3 ± 3,4	2,3 ± 3,0	2,8 ± 4,2	0,778
IL-8 (pg/mL)	5,2 ± 1,5	5,2 ± 3,0	5,6 ± 3,4	0,849
IL-10 (pg/mL)	15,9 ± 14,5	16,9 ± 20,1	17,1 ± 15,3	0,885
IL-17 (pg/mL)	15,0 ± 7,8	15,2 ± 11,0	16,7 ± 8,2	0,730
TNF-α (pg/mL)	50,9 ± 35,8	52,9 ± 52,6	53,9 ± 52,5	0,872
Pressão arterial (n=15)				
Pressão arterial sistólica (mmHg)	122,6 ± 16,0	125,5 ± 12,4	124,4 ± 15,1	0,226
Pressão arterial diastólica (mmHg)	75,2 ± 8,1	74,8 ± 7,5	74,0 ± 8,0	0,558
Pressão arterial média (mmHg)	91,0 ± 9,6	91,7 ± 8,2	90,8 ± 9,3	0,570
Dor (n=15)				
EVA (ua)	1,9 ± 2,2	1,9 ± 2,3	1,7 ± 2,1	0,861
Lipidômica (n=11)				
<i>Acylcarnitine</i> (pmol/mL)	690,4 ± 331,4	851,9 ± 739,0	771,1 ± 451,9	0,977
<i>Ceramide-1-phosphate</i> (pmol/mL)	8,7 ± 3,0	8,7 ± 3,6	8,5 ± 2,9	0,977
<i>Cholesteryl ester</i> (pmol/mL)	305454,5 ± 512569,3	301818,8 ± 278633,0	293636,6 ± 280259,6	0,977
<i>Ceramide</i> (pmol/mL)	19176,6 ± 4580,9	19162,0 ± 5421,8	18929,4 ± 4209,0	0,977
<i>Free cholesterol</i> (pmol/mL)	327278,8 ± 54523,0	333372,6 ± 40363,2	324599,0 ± 45386,7	0,977
<i>Ubiquinone</i> (pmol/mL)	2651,9 ± 1181,0	3155,1 ± 1903,0	2709,6 ± 1258,8	0,977
<i>Dehydrocholestryl ester</i> (pmol/mL)	7939,9 ± 3740,6	7213,5 ± 2592,1	7728,9 ± 3566,9	0,977
<i>Diacylglycerol</i> (pmol/mL)	123714,3 ± 60665,8	119954,5 ± 53218,4	111576,6 ± 56361,9	0,977
<i>Dihydroceramide</i> (pmol/mL)	676,6 ± 268,8	680,4 ± 338,9	681,2 ± 368,4	0,996
<i>Free fatty acids</i> (pmol/mL)	385805,1 ± 156056,0	381230,3 ± 188686,0	386092,8 ± 124074,4	0,996
<i>GM1 ganglioside</i> (pmol/mL)	41,0 ± 12,9	41,5 ± 7,3	43,4 ± 11,3	0,977
<i>GM3 ganglioside</i> (pmol/mL)	1547,3 ± 354,2	1568,8 ± 402,0	1629,5 ± 399,1	0,977
<i>Dihexosylceramide</i> (pmol/mL)	3372,3 ± 530,6	3411,6 ± 695,6	3316,6 ± 817,8	0,977
<i>Trihexosylceramide</i> (pmol/mL)	1456,2 ± 199,9	1365,7 ± 218,0	1441,4 ± 247,0	0,977
<i>Monohexosylceramide</i> (pmol/mL)	3224,6 ± 1415,8	3226,3 ± 1276,6	3023,5 ± 1072,5	0,977
<i>Lysophosphatidylcholine</i> (pmol/mL)	228392,2 ± 43613,9	234935,4 ± 53279,8	218121,3 ± 37070,5	0,977
<i>Lysoalkylphosphatidylcholine</i> (pmol/mL)	3200,0 ± 681,0	3135,6 ± 517,3	3076,3 ± 602,3	0,977
<i>Lysoalkenylphosphatidylcholine</i> (pmol/mL)	787,4 ± 131,7	825,5 ± 216,7	797,1 ± 172,7	0,977
<i>Lysophosphatidylethanolamine</i> (pmol/mL)	5883,4 ± 1346,5	6701,7 ± 3114,0	6290,5 ± 1211,6	0,977
<i>Lysoalkenylphosphatidylethanolamine</i> (pmol/mL)	230,5 ± 61,3	210,1 ± 66,5	228,7 ± 81,7	0,977

Tabela 9. Continuação

Variável	SED	EX	AFL	p ^a
<i>Lysophosphatidylinositol</i> (pmol/mL)	2758,4 ± 1135,5	3119,6 ± 1590,3	2786,1 ± 1304,2	0,977
<i>Phosphatidylcholine</i> (pmol/mL)	1700000,0 ± 293257,6	1681818,2 ± 292636,9	1718181,8 ± 188776,0	0,977
<i>Alkylphosphatidylcholine</i> (pmol/mL)	68866,2 ± 15654,9	67310,0 ± 14734,8	70540,6 ± 17918,9	0,977
<i>Alkenylphosphatidylcholine</i> (pmol/mL)	118656,6 ± 65813,3	125423,8 ± 67105,1	126336,2 ± 71115,6	0,977
<i>Phosphatidylethanolamine</i> (pmol/mL)	45172,7 ± 12794,3	47060,6 ± 17521,8	45237,1 ± 12728,6	0,977
<i>Alkylphosphatidylethanolamine</i> (pmol/mL)	4137,4 ± 1263,8	3955,0 ± 1137,6	3925,3 ± 904,0	0,977
<i>Alkenylphosphatidylethanolamine</i> (pmol/mL)	56037,3 ± 11827,0	54471,0 ± 18918,2	54233,2 ± 12744,7	0,977
<i>Phosphatidylglycerol</i> (pmol/mL)	358,3 ± 141,5	332,9 ± 96,9	343,1 ± 118,2	0,977
<i>Phosphatidylinositol</i> (pmol/mL)	37886,6 ± 10961,7	37904,3 ± 9994,0	35218,6 ± 8243,0	0,977
<i>Phosphatidylserine</i> (pmol/mL)	3483,1 ± 2722,1	3191,5 ± 4035,6	3445,6 ± 2719,8	0,977
<i>Sphingosine-1-phosphate</i> (pmol/mL)	1338,8 ± 317,7	1305,7 ± 267,5	1296,4 ± 291,4	0,977
<i>Sphingomyelin</i> (pmol/mL)	335191,3 ± 47711,1	329967,7 ± 59579,6	318960,5 ± 47826,5	0,977
<i>Sphingosine</i> (pmol/mL)	71,8 ± 37,7	57,1 ± 29,9	68,4 ± 43,4	0,977
<i>Sulfatide</i> (pmol/mL)	1087,3 ± 311,5	1020,8 ± 283,2	1056,1 ± 199,0	0,977
<i>Alkyl diacylglycerol</i> (pmol/mL)	5304,7 ± 3734,7	5811,6 ± 4878,3	5094,4 ± 3172,2	0,977
<i>Triacylglycerol</i> (pmol/mL)	4700000,0 ± 1844451,1	5054545,5 ± 1873159,7	4836363,6 ± 2029420,0	0,977

Os dados estão apresentados como média ± DP. ^a Os valores de p se referem ao efeito principal de condição, calculado pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. ^b Os valores de p se referem ao efeito principal de condição, calculado pelas análises de modelo misto para medidas repetidas e corrigidos para comparações múltiplas usando o método de FDR de Benjamini-Hochberg. Abreviações: EVA, escala visual analógica; IL, interleucina; TNF, *tumor necrosis factor*.

5.2.2 Parâmetros metabólicos

As concentrações de glicose, insulina, peptídeo C e triglicérides durante as 8 horas de cada condição experimental estão ilustradas na Figura 10 (Painéis A, B, C e D, respectivamente). A netAUC de glicose ($p=0,019$) e a netAUC de insulina ($p=0,021$) estavam significativamente reduzidas na condição AFL quando comparada à condição SED (DME: $-37,1 \text{ mg/dL}\cdot\text{h}^{-1}$ $[-71,7 \text{ a } -2,4]$, $p=0,036$ e $-59,0 \text{ }\mu\text{U/mL}\cdot\text{h}^{-1}$ $[-122,4 \text{ a } -10,2]$, $p=0,016$). A netAUC de peptídeo C estava significativamente reduzida nas condições AFL e EX quando comparadas à condição SED (DME: $-7,6 \text{ ng/mL}\cdot\text{h}^{-1}$ $[-12,8 \text{ a } -2,4]$, $p=0,006$ e $-5,8 \text{ ng/mL}\cdot\text{h}^{-1}$ $[-9,2 \text{ a } -2,4]$, $p=0,002$). Não houve diferença entre as condições experimentais para a netAUC de triglicérides ($p=0,262$). Os resultados para a tAUC e posAUC foram similares aos observados para a netAUC de glicose, insulina, peptídeo C e triglicérides (Tabela 10).

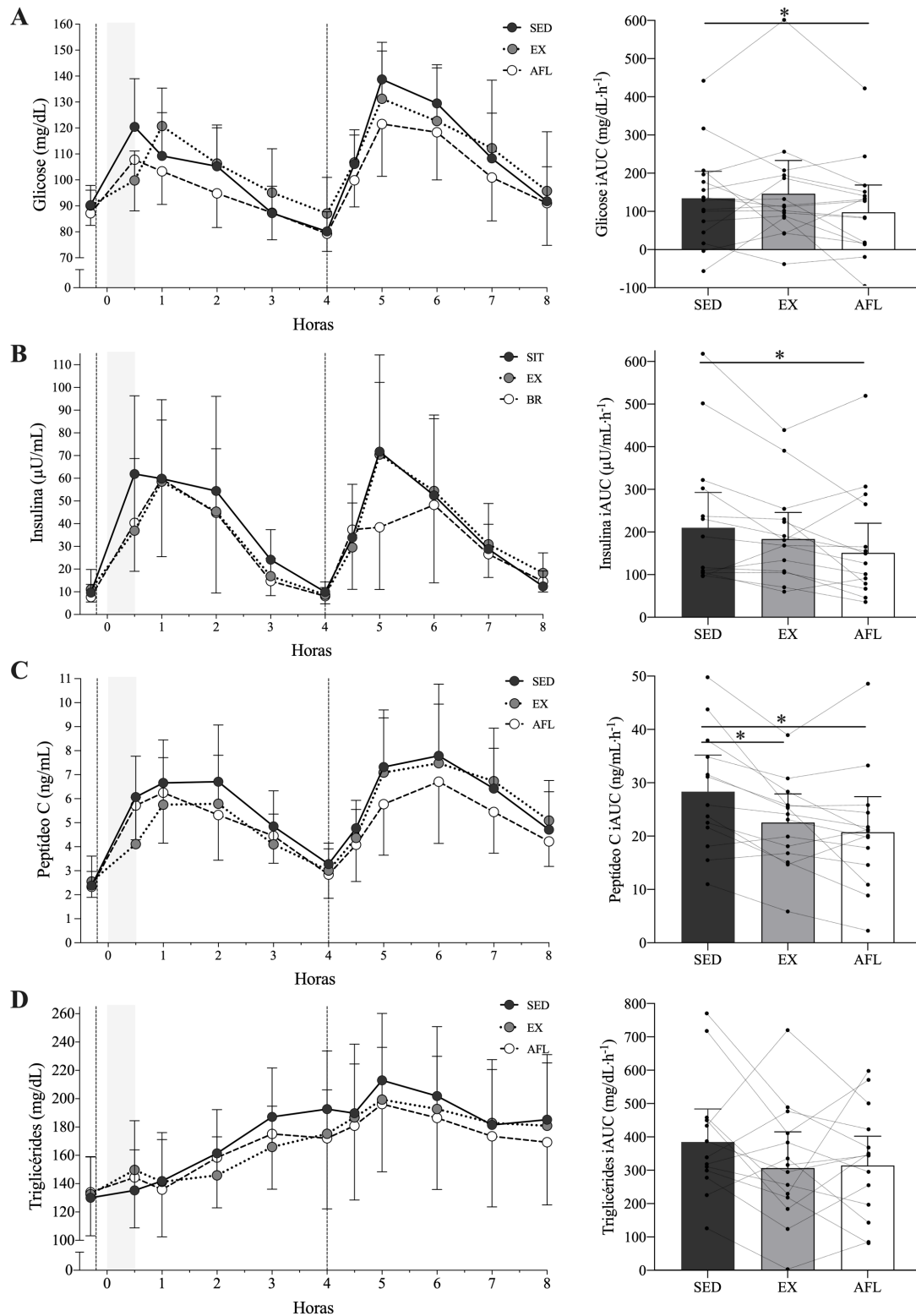
Durante o período de 4 horas após o café da manhã, a netAUC de glicose era similar entre as três condições experimentais ($p=0,082$). Entretanto, a netAUC de insulina era menor nas condições AFL e EX quando comparadas à condição SED (AFL vs. SED: $p=0,014$ e EX vs. SED: $p<0,001$) e a netAUC de peptídeo C era menor na condição EX em comparação à condição SED

(EX vs. SED: $p=0,002$). Houve uma tendência à redução da netAUC de triglicérides nas condições AFL e EX quando comparadas à condição SED (AFL vs. SED: $p=0,067$; EX vs. SED: $p=0,078$). Durante o período de 4 horas após o almoço, a netAUC de glicose estava reduzida na condição AFL em comparação à condição SED ($p=0,016$). A netAUC de insulina e a netAUC de peptídeo C estavam reduzidas na condição AFL quando comparada às condições SIT e EX (insulina: $p<0,001$ e $p=0,036$; peptídeo C: $p=0,004$ e $p=0,003$). Não houve diferença entre as condições experimentais para a netAUC de triglicérides ($p=0,206$; Tabela 11).

5.2.3 Marcadores inflamatórios

O delta das concentrações das citocinas pró- e anti-inflamatórias são apresentados na Figura 11 e na Tabela 12. As concentrações de IL-1 β diminuíram durante na condição BR, mas aumentaram durante as condições EX e SED (AFL vs. EX: $p=0,027$ e AFL vs. SED: $p=0,085$). A IL-1ra aumentou durante a condição EX e diminuiu nas condições SED (EX vs. SED: $p=0,056$ e EX vs. AFL: $p=0,002$). Houve uma tendência à redução desse marcador ser mais proeminente durante a condição AFL do que na condição SED ($p=0,093$). As concentrações de IL-10 reduziram durante a condição BR e aumentaram durante as condições EX e SED (AFL vs. EX: $p=0,087$ e AFL vs. SED: $p=0,088$). As concentrações de TNF- α reduziram durante a condição AFL e aumentaram na condição EX ($p=0,022$). Houve um efeito principal de condição para as citocinas IL-4 e IL-6 ($p=0,047$ e $p=0,087$), mas as diferenças entre os grupos não foram significantes após o ajuste de Tukey para comparações múltiplas. Não foram observadas diferenças entre as condições experimentais para as citocinas IFN, IL-8 e IL-17 (todos os $p>0,050$; Figura 11 e Tabela 12).

Figura 10. Concentrações pós-prandiais de glicose, insulina, peptídeo C e triglicérides.



Legenda: Os painéis A à D representam as concentrações de glicose, insulina, peptídeo C e triglicérides durante o curso de 8 horas e como netAUC. Os dados são apresentados como média (IC95%), calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas, e como dados individuais. As áreas cinzas representam o momento da sessão de exercício físico em intensidade moderada a vigorosa. As linhas pontilhadas representam o momento do café da manhã e do almoço. * diferença significativa ($p < 0,050$) calculada pelas análises de modelo misto para medidas repetidas.

Tabela 10. tAUC, posAUC e netAUC de glicose, insulina, peptídeo C e triglicérides.

Marcadores metabólicos	SED	EX	AFL	Efeito principal de condição	EX vs. SED		BR vs. SED		AFL vs. EX	
				p ^a	DME [IC95%]	p ^b	DME [IC95%]	p ^b	DME [IC95%]	p ^b
Glicose	n=15	n=15	n=15							
tAUC (mg/dL·h ⁻¹)	837,6 [774,6 a 905,9]	842,4 [774,2 a 916,7]	799,4 [734,9 a 869,5]	0,031	4,8 [-48,7 a 55,0]	0,968	-38,3 [-75,9 a -2,3]	0,037	-43,1 [-95,4 a 6,3]	0,092
posAUC (mg/dL·h ⁻¹)	110,7 [58,1 a 211,1]	126,6 [81,8 a 195,9]	52,3 [12,7 a 215,5]	0,159	15,9 [-81,1 a 67,6]	0,839	-58,4 [-274,5 a 14,8]	0,197	-74,3 [-573,6 a 26,7]	0,337
netAUC (mg/dL·h ⁻¹)	134,6 [64,1 a 205,0]	146,3 [59,4 a 233,1]	97,5 [25,9 a 169,0]	0,019	11,7 [-43,4 a 66,9]	0,841	-37,1 [-71,7 a -2,4]	0,036	-48,8 [-99,6 a 2,0]	0,060
Insulina	n=14	n=14	n=14							
tAUC (μU/mL·h ⁻¹)	279,2 [210,5 a 370,4]	249,5 [194,3 a 320,5]	228,6 [175,1 a 298,5]	0,014	-29,7 [-79,1 a 12,2]	0,192	-50,6 [-94,7 a -12,5]	0,010	-20,9 [-72,2 a 21,7]	0,441
posAUC (μU/mL·h ⁻¹)	211,0 [152,1 a 292,8]	185,0 [138,3 a 247,5]	153,4 [106,3 a 221,4]	0,017	-26,0 [-73,7 a 13,0]	0,234	-57,6 [-117,1 a -11,3]	0,013	-31,6 [-92,7 a 14,2]	0,221
netAUC (μU/mL·h ⁻¹)	209,9 [150,5 a 292,7]	183,6 [137,1 a 245,8]	150,9 [103,2 a 220,7]	0,021	-26,3 [-76,0 a 13,8]	0,246	-59,0 [-122,4 a -10,2]	0,016	-32,6 [-95,0 a 13,9]	0,211
Peptídeo C	n=14	n=14	n=14							
tAUC (ng/mL·h)	47,7 [40,8 a 54,5]	41,9 [36,5 a 47,2]	40,1 [33,4 a 46,7]	0,003	-5,8 [-9,2 a -2,4]	0,002	-7,6 [-12,8 a -2,4]	0,006	-1,8 [-6,0 a 2,4]	0,502
posAUC (ng/mL·h ⁻¹)	28,3 [21,6 a 35,1]	22,6 [17,4 a 27,9]	20,9 [14,4 a 27,4]	0,003	-5,7 [-9,1 a -2,3]	0,002	-7,4 [-12,6 a -2,3]	0,006	-1,7 [-5,9 a 2,5]	0,522
netAUC (ng/mL·h ⁻¹)	28,3 [21,5 a 35,2]	22,5 [17,2 a 27,9]	20,7 [14,1 a 27,4]	0,003	-5,8 [-9,2 a -2,4]	0,002	-7,6 [-12,8 a -2,4]	0,006	-1,8 [-6,0 a 2,4]	0,502
Triglicérides	n=14	n=14	n=14							
tAUC (mg/dL·h ⁻¹)	1441 [1342 a 1540]	1363 [1254 a 1472]	1371 [1283 a 1459]	0,260	-78,3 [-213,0 a 56,5]	0,301	-70,5 [-184,3 a 43,3]	0,260	7,8 [-107,2 a 122,7]	0,982
posAUC (mg/dL·h ⁻¹)	386,8 [288,6 a 485,0]	316,0 [212,5 a 419,5]	316,7 [230,9 a 402,6]	0,281	-70,8 [-202,8 a 61,2]	0,353	-70,1 [-183,2 a 43,0]	0,260	0,7 [-110,6 a 112,1]	1,000
netAUC (mg/dL·h ⁻¹)	384,8 [285,5 a 484,0]	306,7 [198,0 a 415,4]	314,4 [226,6 a 402,2]	0,262	-78,1 [-212,8 a 56,6]	0,302	-70,4 [-184,4 a 43,6]	0,262	7,7 [-107,2 a 122,6]	0,982

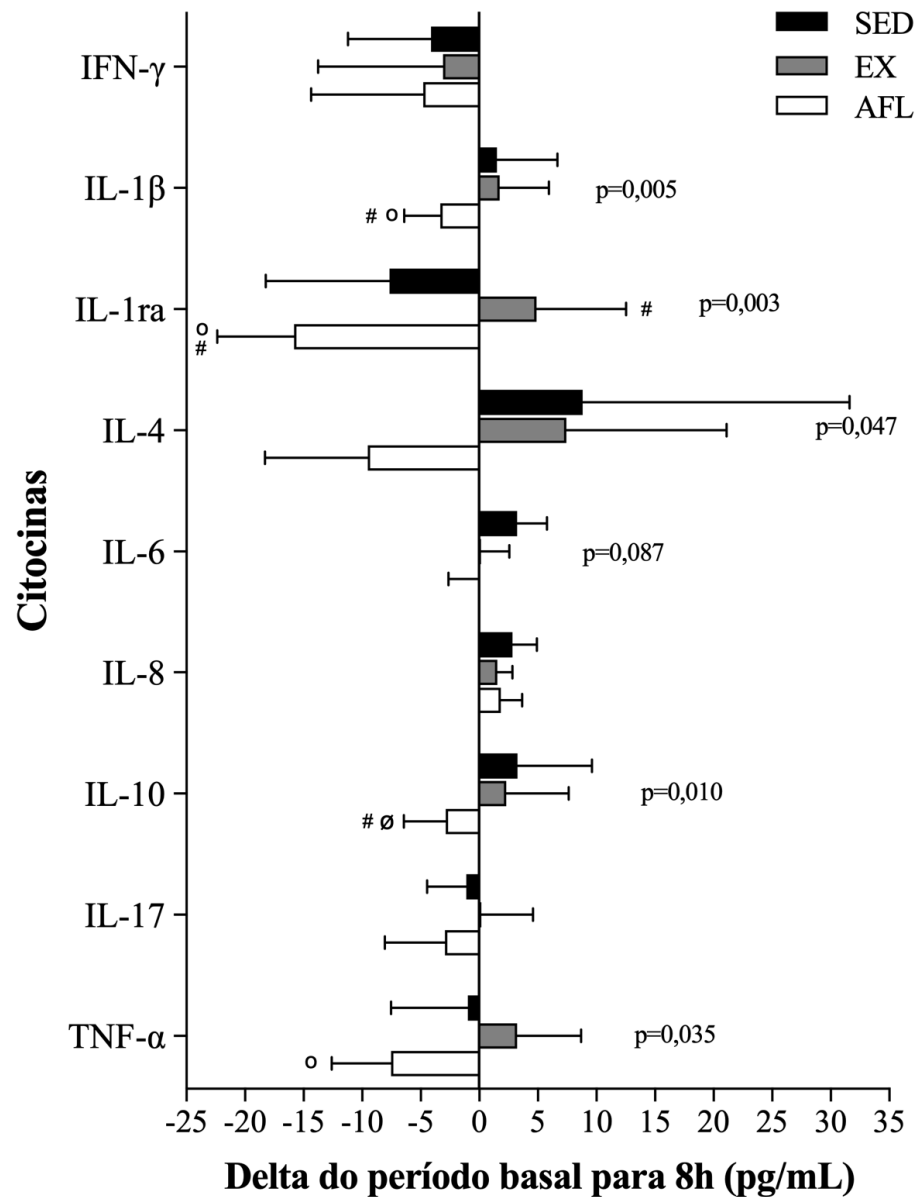
Legenda: Os dados são apresentados como média ou DME (IC95%). Todos os valores de média, DME e os respectivos IC95% foram calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. Valores em negrito representam diferença significativa ($p < 0,050$) calculada pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. ^a Os valores de p se referem ao efeito principal de condição, calculado pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. ^b Os valores de p se referem aos efeitos simples comparando as condições experimentais, calculado pelas análises de modelo misto para medidas repetidas e corrigidos para comparações múltiplas usando o post-hoc de Tukey. Abreviações: AUC, área abaixo da curva; DME, diferença média estimada.

Tabela 11. netAUC de glicose, insulina, peptídeo C e triglicérides durante o período de 4 horas após o café da manhã e após o almoço.

Marcadores metabólicos	SED	EX	AFL	Efeito principal de condição	EX vs. SED		BR vs. SED		AFL vs. EX	
				p ^a	DME [IC95%]	p ^b	DME [IC95%]	p ^b	Mean [95%CI]	p ^b
Glicose	n=15	n=15	n=15							
CM netAUC (mg/dL·h ⁻¹)	36,5 [1,2 a 71,9]	47,9 [15,7 a 80,1]	24,5 [-5,3 a 54,3]	0,082	11,4 [-21,5 a 44,3]	0,640	-12,0 [-35,2 a 11,3]	0,388	-23,4 [-49,9 a 3,1]	0,087
AL netAUC (mg/dL·h ⁻¹)	131,7 [92,5 a 170,9]	121,4 [67,2 a 175,6]	102,7 [58,0 a 147,4]	0,023	-10,3 [-42,2 a 21,6]	0,677	-29,0 [-52,6 a -5,5]	0,016	-18,7 [-56,9 a 19,4]	0,421
Insulina	n=14	n=14	n=14							
CM netAUC (μU/mL·h ⁻¹)	100,0 [67,1 a 149,2]	68,4 [49,4 a 94,8]	75,6 [49,7 a 115,1]	<0,001	-31,6 [-55,1 a -12,6]	0,001	-24,4 [-54,7 a -1,2]	0,038	7,2 [-23,8 a 28,6]	0,753
AL netAUC (μU/mL·h ⁻¹)	98,1 [71,6 a 134,5]	104,6 [68,3 a 160,2]	65,4 [47,1 a 90,7]	<0,001	6,5 [-36,9 a 36,6]	0,886	-32,7 [-51,7 a -16,8]	<0,001	-39,2 [-96,8 a -2,1]	0,036
Peptídeo C	n=14	n=14	n=14							
CM netAUC (ng/mL·h ⁻¹)	12,4 [9,3 a 15,4]	8,1 [6,4 a 9,8]	10,0 [7,1 a 12,9]	0,003	-4,3 [-6,8 a -1,7]	0,002	-2,4 [-5,1 a 0,4]	0,092	1,9 [-0,4 a 4,1]	0,104
AL netAUC (ng/mL·h ⁻¹)	12,7 [8,7 a 16,6]	12,3 [8,2 a 16,3]	8,3 [4,3 a 12,2]	0,004	-0,4 [-2,6 a 1,8]	0,882	-4,4 [-7,2 a -1,7]	0,004	-4,0 [-6,5 a -1,6]	0,003
Triglicérides	n=14	n=14	n=14							
CM netAUC (mg/dL·h ⁻¹)	132,5 [102,9 a 162,1]	82,7 [41,0 a 124,5]	103,6 [79,4 a 127,9]	0,040	-49,8 [-104,5 a 5,0]	0,076	-28,9 [-59,7 a 2,0]	0,067	20,9 [-33,3 a 75,0]	0,570
AL netAUC (mg/dL·h ⁻¹)	5,2 [-39,1 a 49,6]	52,1 [6,6 a 97,5]	15,8 [-19,4 a 50,9]	0,206	46,9 [-16,9 a 110,6]	0,162	10,5 [-22,5 a 43,6]	0,675	-36,3 [-90,2 a 17,6]	0,208

Legenda: Os dados são apresentados como média ou DME (IC95%). Todos os valores de média, DME e os respectivos IC95% foram calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. Valores em negrito representam diferença significativa ($p < 0,050$), ao passo que valores em itálico representam uma tendência à significância ($p < 0,100$), calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. ^a Os valores de p se referem ao efeito principal de condição, calculado pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. ^b Os valores de p se referem aos efeitos simples comparando as condições experimentais, calculado pelas análises de modelo misto para medidas repetidas e corrigidos para comparações múltiplas usando o post-hoc de Tukey. Abreviações: AL, almoço; AUC, área abaixo da curva; CM, café da manhã; DME, diferença média estimada.

Figura 11. Deltas (período basal para 8 h) das citocinas pró- e anti-inflamatórias.



Legenda: Os dados são apresentados como média (IC95%), calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. * diferença significativa quando comparado à condição SED ($p < 0,050$); # tendência à diferença significativa quando comparado à condição SED ($p < 0,100$); ° diferença significativa quando comparado à condição EX ($p < 0,050$); ° tendência à diferença significativa quando comparado à condição EX ($p < 0,100$), calculadas pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. Abreviações: IFN, interferon; IL, interleucina; TNF, *tumour necrosis factor*.

Tabela 12. Deltas (período basal para 8 h) das citocinas pró- e anti-inflamatórias.

Citocinas	SED (n=10)	EX (n=10)	AFL (n=10)	Efeito principal de condição	EX vs. SED		BR vs. SED		AFL vs. EX	
				p ^a	DME [IC95%]	p ^b	DME [IC95%]	p ^a	DME [IC95%]	p ^b
IFN- γ (pg/mL)	-4,1 [-11,2 a 3,0]	-3,1 [-13,8 a 7,6]	-4,8 [-14,3 a 4,8]	0,854	1,0 [-7,1 a 9,2]	0,957	-0,7 [-4,3 a 3,0]	0,906	-1,7 [-9,5 a 6,1]	0,878
IL-1 β (pg/mL)	1,4 [-4,1 a 6,9]	1,6 [-1,6 a 4,9]	-3,1 [-6,6 a 0,3]	0,005	0,2 [-7,3 a 7,8]	0,996	-4,5 [-9,7 a 0,7]	<i>0,085</i>	-4,8 [-8,9 a -0,6]	0,027
IL-1ra (pg/mL)	-6,5 [-14,8 a 1,8]	2,7 [-4,1 a 9,6]	-14,9 [-21,9 a -7,8]	0,003	9,2 [-0,3 a 18,7]	<i>0,056</i>	-8,4 [-18,2 a 1,4]	<i>0,093</i>	-17,6 [-27,2 a -8,0]	0,002
IL-4 (pg/mL)	8,8 [-14,0 a 31,6]	7,4 [-6,2 a 21,1]	-9,5 [-18,3 a -0,7]	0,047	-1,4 [-40,3 a 37,5]	0,994	-18,3 [-41,0 a 4,3]	0,220	-17,0 [-38,5 a 4,5]	0,120
IL-6 (pg/mL)	3,2 [0,7 a 5,8]	0,1 [-2,3 a 2,6]	-0,1 [-2,6 a 2,5]	<i>0,087</i>	-3,1 [-7,0 a 0,8]	0,138	-3,3 [-7,3 a 0,7]	0,119	-0,2 [-4,2 a 3,7]	0,991
IL-8 (pg/mL)	2,8 [0,8 a 4,9]	1,5 [0,3 a 2,8]	1,9 [0,0 a 3,7]	0,550	-1,3 [-4,6 a 2,0]	0,510	-1,0 [-5,1 a 3,1]	0,760	0,3 [-2,1 a 2,8]	0,925
IL-10 (pg/mL)	3,3 [-3,1 a 9,6]	2,3 [-3,1 a 7,6]	-2,9 [-6,4 a 0,7]	0,010	-1,0 [-11,8 a 9,8]	0,965	-6,1 [-13,2 a 1,0]	<i>0,088</i>	-5,2 [-11,1 a 0,8]	<i>0,087</i>
IL-17 (pg/mL)	-1,1 [-4,4 a 2,2]	0,2 [-4,2 a 4,6]	-2,9 [-8,1 a 2,2]	0,319	1,3 [-4,3 a 6,8]	0,793	-1,8 [-5,7 a 2,0]	0,409	-3,1 [-8,9 a 2,7]	0,329
TNF- α (pg/mL)	-1,0 [-7,5 a 5,6]	3,2 [-2,3 a 8,7]	-7,5 [-12,6 a -2,4]	0,035	4,2 [-6,5 a 14,9]	0,524	-6,6 [-17,3 a 4,2]	0,248	-10,7 [-19,7 a 1,8]	0,022

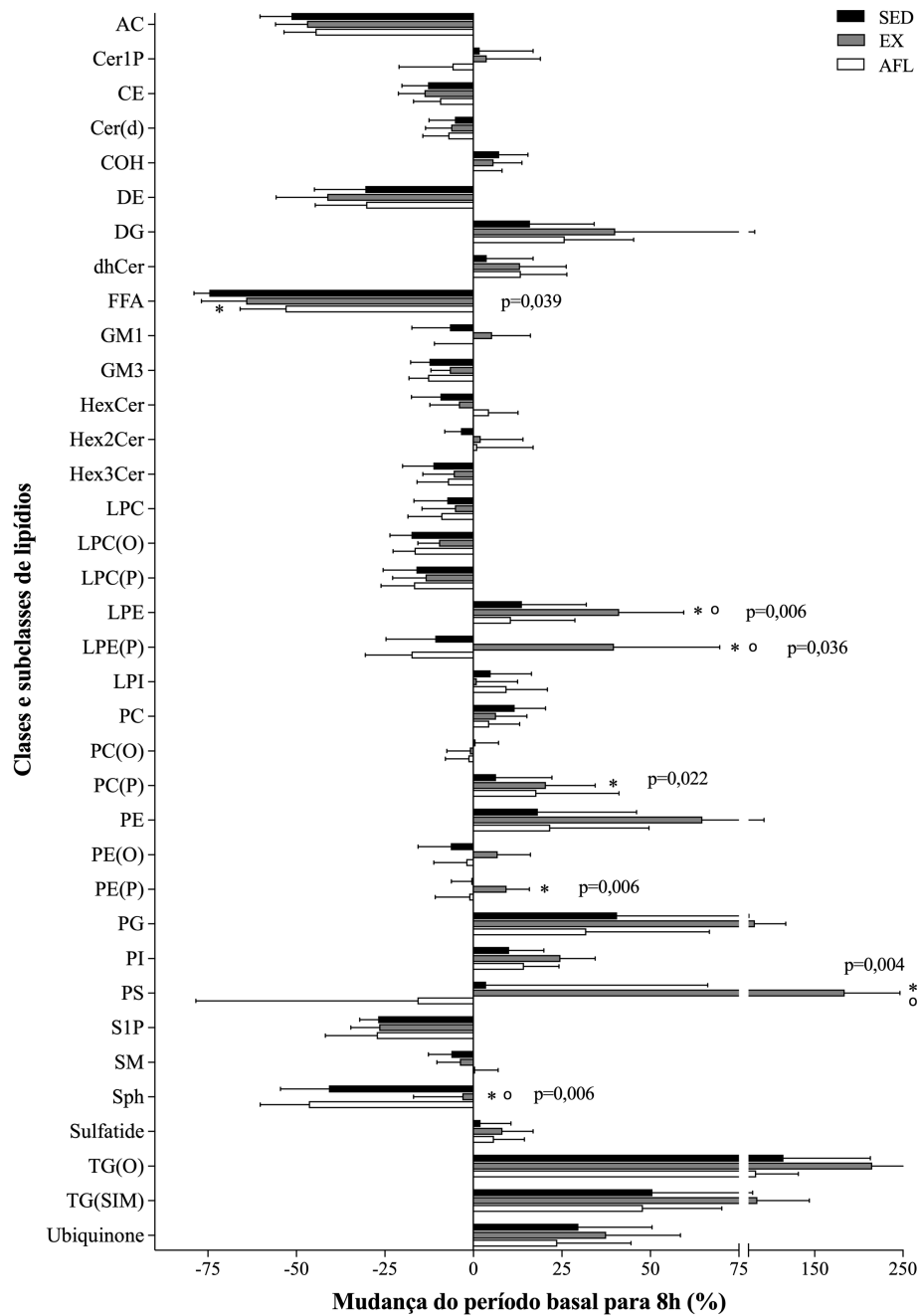
Legenda: Os dados são apresentados como média ou DME (IC95%). Todos os valores de média, DME e os respectivos IC95% foram calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. Valores em negrito representam diferença significativa ($p < 0,050$), ao passo que valores em itálico representam uma tendência à significância ($p < 0,100$), calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. ^a Os valores de p se referem ao efeito principal de condição, calculado pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. ^b Os valores de p se referem aos efeitos simples comparando as condições experimentais, calculado pelas análises de modelo misto para medidas repetidas e corrigidos para comparações múltiplas usando o post-hoc de Tukey. Abreviações: IFN, interferon; IL, interleucina; TNF, *tumour necrosis factor*.

5.2.4 Lipidômica

Os valores de delta percentual (período basal para 8 h) das classes e subclasses de lipídios analisadas são apresentados na Figura 12 e na Tabela 13. Antes da correção para comparações múltiplas usando o método FDR de Benjamini-Hochberg, 9 de 36 classes e subclasses de lipídios eram significativamente diferentes entre as condições experimentais. Após a correção pelo método de FDR de Benjamini-Hochberg, 7 dessas classes e subclasses continuaram significantes, incluindo: *free fatty acids*, *lysophosphatidylethanolamine*, *lysoalkenylphosphatidylethanolamine*, *alkenylphosphatidylcholine*, *alkenylphosphatidylethanolamine*, *phosphatidylserine* e *sphingosine* (todos os $p < 0,050$; Tabela 13).

Durante a condição AFL, houve uma menor redução das concentrações de *free fatty acids* quando comparado à condição SED ($p=0,009$). Foram observadas diferenças significantes entre as condições experimentais para as classes *lysophosphatidylethanolamine* ($p=0,006$), *lysoalkenylphosphatidylethanolamine* ($p=0,038$) e *phosphatidylserine* ($p=0,004$). Maiores percentuais de mudança foram observados durante a condição EX em comparação às condições SED e AFL (todos os $p < 0,050$). Uma menor mudança nas concentrações de *sphingosine* foi observada durante a condição EX em comparação às condições SED e AFL (EX vs. SED: $p=0,003$ e EX vs. AFL: $p=0,001$). Por fim, observou-se um aumento mais proeminente nas concentrações de *alkenylphosphatidylcholine* e *alkenylphosphatidylethanolamine* durante a condição EX em comparação à condição SED ($p=0,003$ e $p=0,001$) (Figura 12 e na Tabela 13).

Figura 12. Deltas percentuais (período basal para 8 h) das classes e subclasses de lipídios.



Legenda: Os dados são apresentados como média (IC95%), calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. * diferença significativa quando comparado à condição SED ($p < 0,050$); ° diferença significativa quando comparado à condição AFL ($p < 0,050$), calculadas pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. Abreviações: AC, acylcarnitine; C1P, ceramide-1-phosphate; CE, cholesteryl ester; Cer(d), ceramide; COH, free cholesterol; DE, dehydrocholestryl ester; DG, diacylglycerol; dhCer, dihydroceramide; FFA, free fatty acids; GM1, GM1 ganglioside; GM3, GM3 ganglioside; HexCer, monohexosylceramide; Hex2Cer, dihexosylceramide; Hex3Cer, trihexosylceramide; LPC, lysophosphatidylcholine; LPC(O), lysoalkylphosphatidylcholine; LPC(P), lysoalkenylphosphatidylcholine; LPE, lysophosphatidylethanolamine; LPE(P), lysoalkenylphosphatidylethanolamine; LPI, lysophosphatidylinositol; PC, phosphatidylcholine; PC(O), alkylphosphatidylcholine; PC(P), alkenylphosphatidylcholine; PE, phosphatidylethanolamine; PE(O), alkylphosphatidylethanolamine; PE(P), alkenylphosphatidylethanolamine; PG, phosphatidylglycerol; PI, phosphatidylinositol; PS, phosphatidylserine; S1P, sphingosine-1-phosphate; SM, sphingomyelin; Sph, sphingosine; TG(O), alkyl-diacylglycerol; TG(SIM), total triacylglycerol.

Tabela 13. Delta percentuais (período basal para 8 h) das classes e subclasses de lipídios.

Classes e subclasses de lipídios (%)	SED (n=11)	EX (n=11)	AFL (n=11)	Efeito principal de condição	EX vs. SED		BR vs. SED		AFL vs. EX	
				p ^a	DME [IC95%]	p ^b	DME [IC95%]	p ^a	DME [IC95%]	p ^b
<i>Acylcarnitine</i>	-51,4 [-60,3 a -42,5]	-47,0 [-55,9 a -38,1]	-44,6 [-53,5 a -35,8]	0,441	4,4 [-5,4 a 14,2]	0,502	6,7 [-2,8 a 16,3]	0,200	2,3 [-7,2 a 11,9]	0,811
<i>Ceramide-1-phosphate</i>	1,8 [-13,3 a 16,9]	3,8 [-11,3 a 18,9]	-5,9 [-21,0 a 9,2]	0,740	2,0 [-25,4 a 29,4]	0,981	-7,7 [-35,1 a 19,7]	0,754	-9,7 [-37,1 a 17,7]	0,641
<i>Cholesteryl ester</i>	-12,8 [-20,2 a -5,4]	-13,8 [-21,2 a -6,4]	-9,4 [-16,9 a -2,0]	0,740	-1,0 [-12,5 a 10,5]	0,975	3,2 [-8,3 a 15,0]	0,745	4,3 [-7,2 a 15,9]	0,612
<i>Ceramide</i>	-5,2 [-12,5 a 2,1]	-6,3 [-13,5 a 1,0]	-7,1 [-14,3 a 0,2]	0,945	-1,1 [-12,4 a 10,3]	0,970	-1,8 [-13,2 a 9,6]	0,912	-0,8 [-12,2 a 10,6]	0,983
<i>Free cholesterol</i>	7,3 [-0,7 a 15,4]	5,7 [-2,4 a 13,7]	-0,0 [-8,1 a 8,1]	0,441	-1,7 [-12,9 a 9,6]	0,926	-7,3 [-18,5 a 3,9]	0,245	-5,7 [-16,9 a 5,6]	0,424
<i>Ubiquinone</i>	29,7 [8,8 a 50,5]	37,5 [16,5 a 58,5]	23,7 [2,9 a 44,5]	0,740	7,9 [-27,8 a 43,5]	0,843	-6,0 [-41,2 a 29,2]	0,903	-13,8 [-49,4 a 21,7]	0,593
<i>Dehydrocholestryl ester</i>	-30,5 [-44,9 a -16,1]	-41,3 [-55,7 a -26,8]	-30,3 [-44,7 a -15,9]	0,385	-10,8 [-26,6 a 5,1]	0,222	0,2 [-15,5 a 15,9]	1,000	11,0 [-4,8 a 26,7]	0,209
<i>Diacylglycerol</i>	16,0 [-2,2 a 34,1]	40,1 [-1,8 a 82,1]	25,8 [6,4 a 45,3]	0,492	24,2 [-18,1 a 66,4]	0,300	9,9 [-7,4 a 27,1]	0,300	-14,3 [-48,0 a 19,4]	0,495
<i>Dihydroceramide</i>	3,8 [-9,2 a 16,9]	13,2 [0,1 a 26,2]	13,4 [0,4 a 26,4]	0,532	9,4 [-9,4 a 28,1]	0,431	9,6 [-9,2 a 28,3]	0,414	0,2 [-18,5 a 19,0]	1,000
<i>Free fatty acids</i>	-74,6 [-78,9 a -70,2]	-64,2 [-76,8 a -51,7]	-53,1 [-65,9 a -40,4]	0,039	10,3 [-2,9 a 23,6]	0,129	21,4 [6,2 a 36,6]	0,009	11,1 [-8,7 a 30,9]	0,308
<i>GM1 ganglioside</i>	-6,6 [-17,4 a 4,2]	5,3 [-5,6 a 16,1]	-0,2 [-11,0 a 10,6]	0,277	11,9 [-1,2 a 24,9]	0,078	6,4 [-6,8 a 19,6]	0,446	-5,5 [-18,6 a 7,7]	0,551
<i>GM3 ganglioside</i>	-12,4 [-17,7 a -7,1]	-6,7 [-12,0 a -1,3]	-12,8 [-18,2 a -7,5]	0,441	5,7 [-4,1 a 15,6]	0,323	-0,4 [-10,3 a 9,4]	0,993	-6,2 [-16,0 a 3,7]	0,275
<i>Dihexosylceramide</i>	-3,5 [-8,1 a 1,1]	2,1 [-9,8 a 14,0]	1,1 [-14,7 a 16,9]	0,797	5,6 [-12,0 a 23,1]	0,660	4,6 [-18,4 a 27,5]	0,843	-1,0 [-17,1 a 15,1]	0,984
<i>Trihexosylceramide</i>	-11,3 [-20,0 a -2,7]	-5,6 [-14,3 a 3,1]	-7,2 [-15,9 a 1,4]	0,450	5,7 [-3,3 a 14,7]	0,261	4,1 [-4,5 a 12,7]	0,453	-1,6 [-10,5 a 7,3]	0,890
<i>Monohexosylceramide</i>	-9,3 [-17,5 a -1,1]	-4,1 [-12,3 a 4,1]	4,4 [-3,8 a 12,6]	0,207	5,2 [-8,3 a 18,8]	0,600	13,7 [0,1 a 27,3]	0,048	8,5 [-5,1 a 22,1]	0,279
<i>Lysophosphatidylcholine</i>	-7,4 [-16,8 a 1,9]	-5,2 [-14,5 a 4,2]	-9,1 [-18,5 a 0,2]	0,708	2,2 [-6,4 a 10,9]	0,785	-1,7 [-10,4 a 7,0]	0,873	-4,0 [-12,8 a 4,9]	0,502
<i>Lysoalkylphosphatidylcholine</i>	-17,5 [-23,6 a -11,5]	-9,7 [-15,7 a -3,6]	-16,6 [-22,7 a -10,6]	0,215	7,8 [-0,9 a 16,5]	0,082	0,9 [-7,8 a 9,6]	0,964	-6,9 [-15,6 a 1,7]	0,132
<i>Lysoalkenylphosphatidylcholine</i>	-16,1 [-25,5 a -6,8]	-13,5 [-22,8 a -4,19]	-16,8 [-26,1 a -7,5]	0,802	2,6 [-8,6 a 13,9]	0,824	-0,7 [-11,8 a 10,5]	0,987	-3,3 [-14,5 a 7,9]	0,737
<i>Lysophosphatidylethanolamine</i>	13,7 [-4,6 a 31,9]	41,2 [23,0 a 59,4]	10,6 [-7,5 a 28,7]	0,006	27,5 [3,7 a 51,3]	0,022	-3,0 [-26,4 a 20,3]	0,942	-30,6 [-53,9 a -7,2]	0,009
<i>Lysoalkenylphosphatidylethanolamine</i>	-10,8 [-24,7 a 3,1]	39,7 [9,9 a 69,6]	-17,5 [-30,5 a -4,6]	0,038	50,5 [19,6 a 81,4]	0,004	-6,7 [-24,7 a 11,2]	0,564	-57,3 [-97,9 a -16,6]	0,009
<i>Lysophosphatidylinositol</i>	4,9 [-6,6 a 16,4]	1,0 [-10,6 a 12,5]	9,4 [-2,1 a 20,9]	0,672	-4,0 [-21,5 a 13,6]	0,837	4,5 [-12,8 a 21,8]	0,790	8,5 [-9,0 a 26,0]	0,454
<i>Phosphatidylcholine</i>	11,7 [3,0 a 20,4]	6,4 [-2,3 a 15,1]	4,5 [-4,2 a 13,1]	0,441	-5,3 [-15,9 a 5,3]	0,425	-7,2 [-17,8 a 3,4]	0,217	-1,9 [12,6 a 8,7]	0,890
<i>Alkylphosphatidylcholine</i>	0,6 [-5,9 a 7,1]	-1,0 [-7,5 a 5,5]	-1,4 [-7,9 a 5,1]	0,925	-1,6 [-11,9 a 8,6]	0,915	-2,0 [-12,2 a 8,3]	0,877	-0,4 [-10,6 a 9,9]	0,996
<i>Alkenylphosphatidylcholine</i>	6,4 [-9,5 a 22,2]	20,5 [6,6 a 34,4]	17,8 [-5,5 a 41,1]	0,022	14,1 [-5,8 a 22,5]	0,003	11,4 [-3,0 a 25,8]	0,121	-2,7 [-19,6 a 14,1]	0,890
<i>Phosphatidylethanolamine</i>	18,2 [-9,7 a 46,1]	64,7 [36,8 a 92,6]	21,7 [-6,2 a 49,6]	0,138	46,5 [1,2 a 91,8]	0,044	3,5 [-41,7 a 48,7]	0,979	-43,0 [-88,3 a 2,3]	0,065
<i>Alkylphosphatidylethanolamine</i>	-6,4 [-15,6 a 2,7]	6,9 [-2,2 a 16,1]	-2,0 [-11,2 a 7,2]	0,283	13,4 [-2,2 a 28,9]	0,099	4,5 [-11,1 a 20,0]	0,750	-8,9 [-24,4 a 6,6]	0,331
<i>Alkenylphosphatidylethanolamine</i>	-0,6 [-6,2 a 4,9]	9,4 [3,1 a 15,8]	-1,2 [-10,8 a 8,4]	0,006	10,1 [5,1 a 15,1]	0,001	-0,5 [-16,2 a 15,1]	0,995	-10,6 [-24,7 a 3,5]	0,143
<i>Phosphatidylglycerol</i>	40,6 [5,7 a 75,5]	82,3 [47,4 a 117,2]	31,9 [-2,9 a 66,7]	0,277	41,7 [-18,4 a 101,8]	0,209	-8,7 [-68,6 a 51,3]	0,929	-50,4 [-110,2 a 9,5]	0,109
<i>Phosphatidylinositol</i>	10,1 [0,3 a 19,9]	24,6 [14,8 a 34,4]	14,3 [4,4 a 24,2]	0,148	14,5 [1,0 a 28,0]	0,034	4,2 [-9,5 a 17,9]	0,717	-10,3 [-24,0 a 3,4]	0,164
<i>Phosphatidylserine</i>	3,6 [-59,0 a 66,2]	184,1 [122 a 247]	-15,8 [-78,4 a 46,8]	0,004	180,5 [78,3 a 282,7]	0,001	-19,4 [-121,4 a 82,7]	0,881	-199,9 [-302 a -97,7]	<0,001
<i>Sphingosine-1-phosphate</i>	-26,9 [-32,1 a -21,7]	-26,6 [-34,6 a -18,6]	-27,3 [-41,8 a -12,8]	0,990	0,3 [-9,1 a 9,8]	0,995	-0,4 [-16,3 a 15,5]	0,998	-0,7 [-15,6 a 14,2]	0,991
<i>Sphingomyelin</i>	-6,2 [-12,7 a 0,3]	-3,8 [-10,3 a 2,6]	0,5 [-6,0 a 7,0]	0,592	2,4 [-10,2 a 14,9]	0,882	6,7 [-5,9 a 19,2]	0,388	4,3 [-8,2 a 16,9]	0,663
<i>Sphingosine</i>	-40,8 [-54,5 a -27,1]	-3,1 [-16,9 a 10,7]	-46,5 [-60,2 a -32,8]	0,006	37,7 [12,3 a 63,1]	0,003	-5,7 [-30,8 a 19,4]	0,834	-43,4 [-68,7 a -18,2]	0,001
<i>Sulfatide</i>	2,0 [-6,7 a 10,6]	8,2 [-0,4 a 16,9]	5,8 [-2,8 a 14,4]	0,725	6,3 [-8,6 a 21,1]	0,539	3,9 [-10,9 a 18,6]	0,785	-2,4 [-17,2 a 12,4]	0,909
<i>Alkyl-diacylglycerol</i>	114,8 [16,4 a 213,2]	215,3 [55,0 a 375,6]	83,8 [36,1 a 131,5]	0,428	100,5 [-140 a 341]	0,498	-31,0 [-189 a 127]	0,848	-131,5 [-312 a 49,3]	0,159
<i>Triacylglycerol</i>	50,6 [21,2 a 79,9]	85,1 [26,3 a 143,9]	47,9 [25,7 a 70,2]	0,532	34,5 [-47,0 a 116,0]	0,490	-2,6 [-58,1 a 52,8]	0,990	-37,2 [-101 a 26,6]	0,283

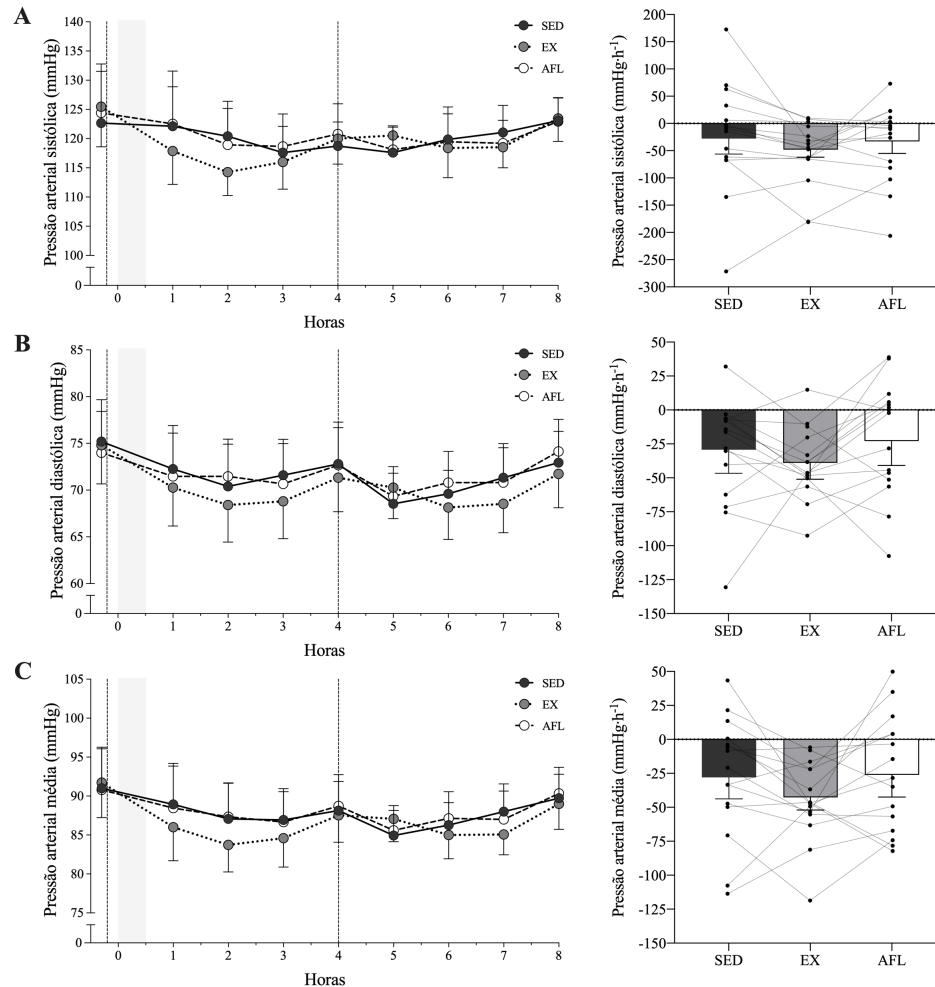
Legenda: Os dados são apresentados como média ou DME (IC95%). Todos os valores de média a DME e os respectivos IC95% foram calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. Valores em negrito representam diferença significativa ($p < 0,050$). ^a Os valores de p se referem ao efeito principal de condição, calculado pelas análises de modelo misto para medidas repetidas e corrigidos para comparações múltiplas usando o método de FDR de Benjamini-Hochberg. ^b Os valores de p se referem aos efeitos simples comparando as condições experimentais, calculado pelas análises de modelo misto para medidas repetidas e corrigidos para comparações múltiplas usando o post-hoc de Tukey.

5.2.5 Pressão arterial

O comportamento da pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e pressão arterial média durante as 8 horas de cada condição experimental estão ilustrados na Figura 13 (Painéis A, B e C, respectivamente). Não houve diferença entre as condições experimentais para a netAUC dos valores de pressão arterial (todos os $p > 0,050$). Os resultados para a tAUC e posAUC dos valores de pressão arterial foram similares aos observados para a netAUC (Tabela 14).

Após o café da manhã, houve uma redução nos valores de pressão arterial sistólica e pressão arterial média durante a condição EX quando comparado com a condição AFL ($p = 0,031$ e $p = 0,038$), com uma tendência à significância quando comparado à SED ($p = 0,080$ e $p = 0,053$). Não houve diferença entre as condições experimentais após o almoço (todos os $p > 0,050$; Tabela 15).

Figura 13. Pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e pressão arterial média.



Legenda: Os painéis A à C representam os valores de pressão arterial sistólica, diastólica e média durante o curso de 8 horas e como netAUC. Os dados são apresentados como média (IC95%), calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas, e como dados individuais. As áreas cinzas representam o momento da sessão de exercício físico em intensidade moderada a vigorosa. As linhas pontilhadas representam o café da manhã e o almoço.

Tabela 14. tAUC, posAUC e netAUC de pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e pressão arterial média.

Marcadores metabólicos	SED	EX	AFL	Efeito principal de condição	EX vs. SED		BR vs. SED		AFL vs. EX	
				p ^a	DME [IC95%]	p ^b	DME [IC95%]	p ^b	Mean [95%CI]	p ^b
Pressão arterial sistólica										
tAUC (mmHg·h ⁻¹)	965,6 [937,3, 993,9]	945,5 [931,4 a 959,6]	960,6 [938,4 a 982,8]	0,201	-20,2 [-51,7 a 11,4]	0,247	-5,0 [-46,0 a 35,9]	0,944	15,1 [-16,2 a 46,4]	0,432
posAUC (mmHg·h ⁻¹)	26,1 [1,8 a 50,5]	6,8 [2,8 a 10,8]	13,4 [3,3 a 23,4]	<i>0,055</i>	-19,3 [-47,0 a 8,3]	0,194	-12,8 [-48,7 a 23,1]	0,624	6,5 [-7,8 a 20,9]	0,471
netAUC (mmHg·h ⁻¹)	-27,8 [-56,1 a 0,5]	-47,9 [-62,0 a -33,9]	-32,8 [-55,0 a -10,6]	0,201	-20,2 [-51,7 a 11,4]	0,248	-5,0 [-46,0 a 35,9]	0,944	15,1 [-16,2 a 46,4]	0,432
Pressão arterial diastólica										
tAUC (mmHg·h ⁻¹)	568,0 [550,7 a 585,4]	558,4 [546,3 a 570,4]	574,5 [556,5 a 592,5]	0,120	-9,7 [-24,9 a 5,5]	0,381	6,4 [-17,0 a 29,9]	0,826	16,1 [-6,3 a 38,5]	0,176
posAUC (mmHg·h ⁻¹)	4,2 [-0,3 a 8,7]	2,1 [0,0 a 4,2]	9,2 [2,6 a 15,9]	0,127	-2,1 [-6,8 a 2,5]	0,605	5,0 [-5,7 a 15,8]	0,456	7,3 [-2,0 a 16,2]	0,135
netAUC (mmHg·h ⁻¹)	-29,3 [-46,6 a -12,0]	-39,0 [-51,0 a -26,9]	-22,9 [-40,9 a -4,8]	0,120	-9,7 [-28,3 a 9,0]	0,381	6,4 [-22,4 a 35,3]	0,826	16,1 [-6,3 a 38,5]	0,176
Pressão arterial média										
tAUC (mmHg·h ⁻¹)	701,5 [685,6 a 717,4]	686,7 [677,5 a 696,0]	703,3 [687,0 a 719,6]	<i>0,060</i>	-14,8 [-34,9 a 5,3]	0,167	1,8 [-29,4 a 33,1]	0,987	16,6 [-6,6 a 39,8]	0,181
posAUC (mmHg·h ⁻¹)	7,0 [0,4 a 13,7]	1,5 [0,5 a 2,5]	9,7 [1,8 a 17,7]	0,047	-5,5 [-14,4 a 3,1]	0,246	2,7 [-11,6 a 17,0]	0,875	8,2 [-2,1 a 18,5]	0,128
netAUC (mmHg·h ⁻¹)	-27,9 [-43,8 a -12,0]	-42,7 [-52,0 a -33,5]	-26,1 [-42,4 a -9,8]	<i>0,060</i>	-14,8 [-34,9 a 5,3]	0,167	1,8 [-29,4 a 33,1]	0,987	16,6 [-6,6 a 39,8]	0,181

Legenda: Os dados são apresentados como média ou DME (IC95%). Todos os valores de média, DME e os respectivos IC95% foram calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. Valores em negrito representam diferença significativa ($p < 0,050$), ao passo que valores em itálico representam uma tendência à significância ($p < 0,100$), calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. ^a Os valores de p se referem ao efeito principal de condição; ^b Os valores de p se referem aos efeitos simples comparando as condições experimentais, calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas e corrigidos para comparações múltiplas usando o post-hoc de Tukey. Abreviações: AUC, área abaixo da curva; DME, diferença média estimada.

Tabela 15. netAUC de pressão arterial sistólica, diastólica e média durante o período de 4 horas após o café da manhã e após o almoço.

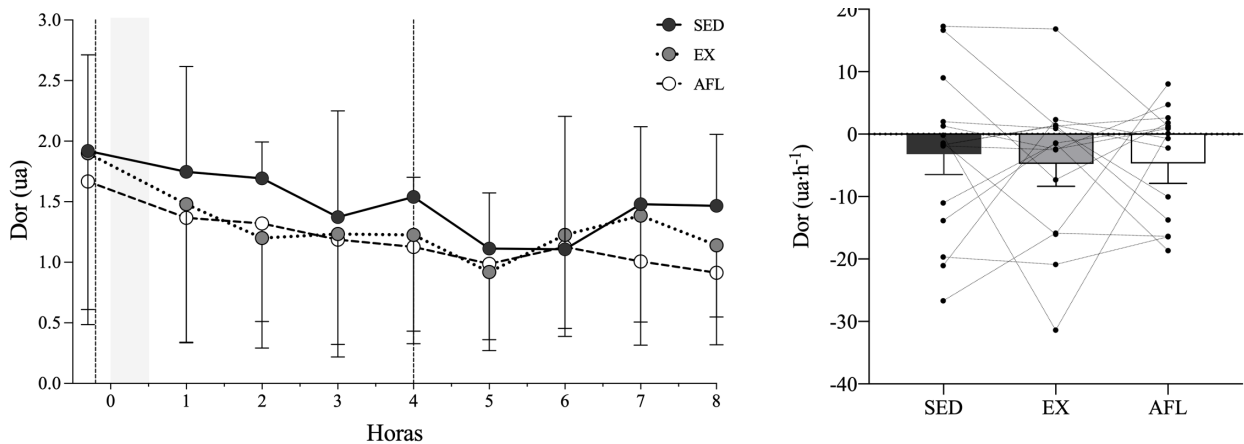
Marcadores metabólicos	SED	EX	AFL	Efeito principal de condição	EX vs. SED		BR vs. SED		AFL vs. EX	
				p ^a	DME [IC95%]	p ^b	DME [IC95%]	p ^b	Mean [95%CI]	p ^b
Pressão arterial sistólica										
CM netAUC (mmHg·h)	-12,3 [-25,7 a 1,1]	-28,9 [-34,8 a -23,0]	-14,5 [-25,8 a -3,2]	0,013	-16,6 [-35,1 a 1,9]	<i>0,080</i>	-2,2 [-24,2 a 19,8]	0,962	14,4 [1,3 a 27,5]	0,031
AL netAUC (mmHg·h)	4,0 [-10,3 a 18,2]	-0,4 [-11,2 a 10,5]	-4,5 [-16,0 a 7,1]	0,580	-4,3 [-24,6 a 15,9]	0,841	-8,4 [-28,6 a 11,7]	0,528	-4,1 [-23,3 a 15,1]	0,842
Pressão arterial diastólica										
CM netAUC (mmHg·h)	-11,9 [-20,5 a -3,3]	-18,5 [-25,2 a -11,9]	-9,8 [-18,6 a -1,04]	<i>0,062</i>	-6,6 [-15,9 a 2,7]	0,181	2,1 [-11,9 a 16,0]	0,917	8,7 [-2,3 a 19,]	0,129
AL netAUC (mmHg·h)	-8,6 [-15,4 a -1,8]	-6,8 [-13,6 a 0,0]	-6,7 [-16,6 a 3,2]	0,918	1,8 [-9,9 a 13,4]	0,915	1,8 [-11,2 a 14,9]	0,926	0,1 [-10,6 a 10,7]	1,000
Pressão arterial média										
CM netAUC (mmHg·h)	-11,7 [-19,3 a -4,1]	-22,4 [-27,6 a -17,2]	-11,4 [-19,5 a -3,2]	0,007	-10,7 [-19,5 a 1,9]	<i>0,053</i>	0,3 [-15,4 a 16,0]	0,998	11,0 [0,6 a 21,5]	0,038
AL netAUC (mmHg·h)	-4,5 [-11,2 a 2,2]	-4,5 [-11,0 a 2,0]	-5,8 [-15,2 a 3,5]	0,953	0,0 [-12,1 a 12,0]	1,000	-1,4 [-15,4 a 12,7]	0,965	-1,3 [-12,7 a 10,0]	0,949

Legenda: Os dados são apresentados como média ou DME (IC95%). Todos os valores de média, DME e os respectivos IC95% foram calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. Valores em negrito representam diferença significativa ($p < 0,050$), ao passo que valores em itálico representam uma tendência à significância ($p < 0,100$), calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. ^a Os valores de p se referem ao efeito principal de condição; ^b Os valores de p se referem aos efeitos simples comparando as condições experimentais, calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas e corrigidos para comparações múltiplas usando o post-hoc de Tukey. Abreviações: AL, almoço; AUC, área abaixo da curva; CM, café da manhã; DME, diferença média estimada.

5.2.6 Dor

O comportamento das medidas de dor não diferiu entre as condições experimentais (SED: -3,2 ua·h [-6,5 a 0,1]; EX: -4,8 ua·h [-8,3 a -1,2]; AFL: -4,7 ua·h [-7,9 a -1,5]; $p=0,686$; Figura 14). Resultados similares foram observados para a tAUC e posAUC ($p=0,684$ e $p=0,448$). Não houve diferença entre as condições experimentais para as medidas de dor após o café da manhã ou o almoço ($p=0,603$ e $p=0,777$).

Figura 14. Medidas de dor nas condições SED, EX e AFL.



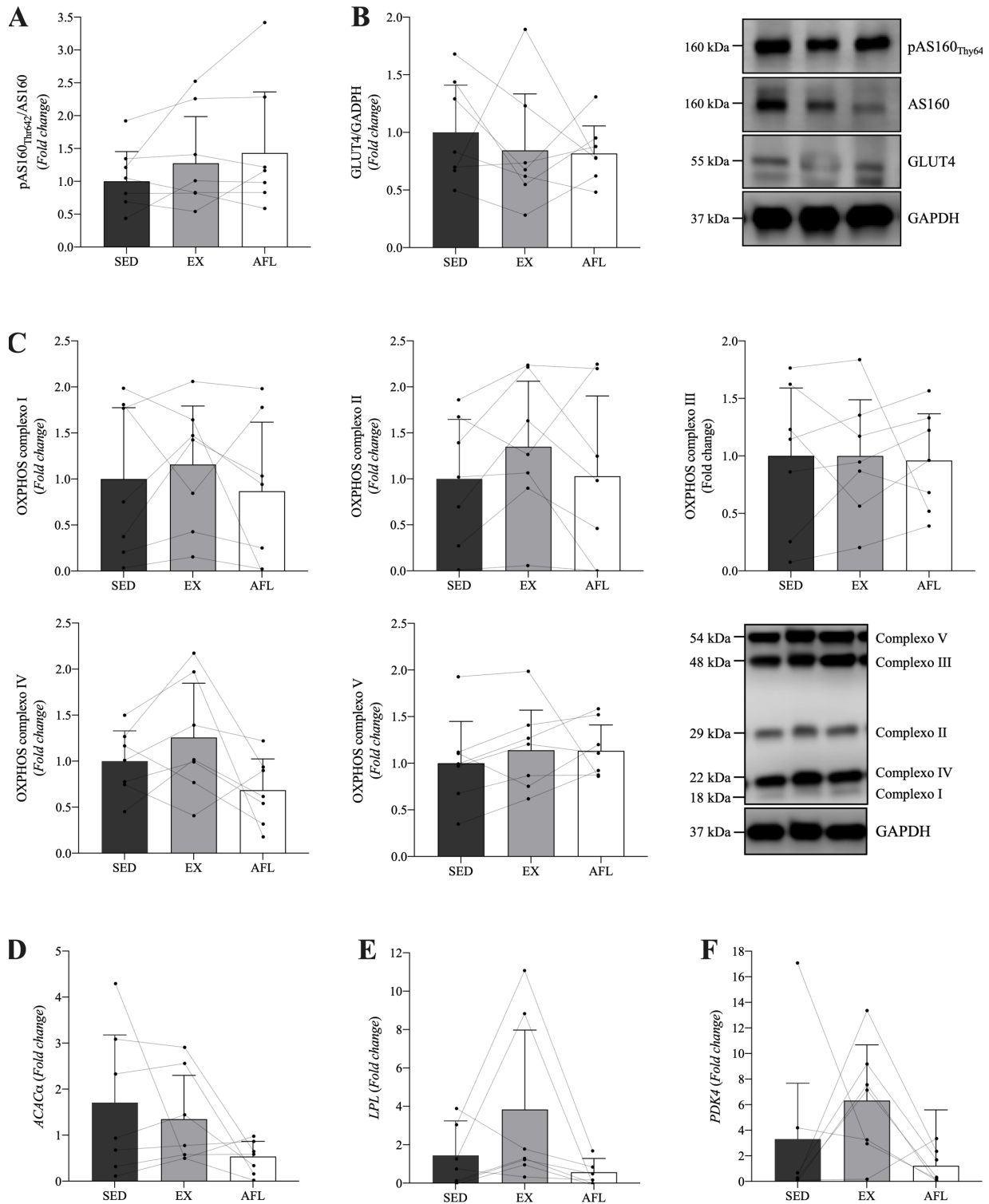
Legenda: Os painéis representam as medidas de dor durante o curso de 8 horas e como netAUC. Os dados são apresentados como média (IC95%), calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas, e como dados individuais. As áreas cinzas representam o momento da sessão de exercício físico em intensidade moderada a vigorosa. As linhas pontilhadas representam o café da manhã e o almoço.

5.2.7 Expressão proteica e gênica

A Figura 15 (painéis A, B e C) apresenta os valores de *fold change* da expressão de proteínas no músculo esquelético. Não houve diferença entre as condições experimentais para as proteínas pAS160^{Thr642}/AS160 ($p=0,501$), GLUT4 ($p=0,578$) e dos complexos I a V da OXPHOS (complexo I: $p=0,650$; complexo II: $p=0,303$; complexo III: $p=0,986$; complexo IV: $p=0,262$; e complexo V: $p=0,415$).

A Figura 15 (painéis D, E e F) apresenta os valores de *fold change* da expressão de genes no músculo esquelético. De maneira similar aos dados de expressão de proteínas, não houve diferença entre as condições experimentais na expressão dos genes ACAC α ($p=0,174$), LPL ($p=0,191$) e PDK4 ($p=0,299$).

Figura 15. *Fold change* da expressão de proteínas e genes no músculo esquelético.



Legenda: Os painéis A, B e C representam os valores de *fold change* da expressão das proteínas pAS160_{Thr642}/AS160, GLUT4 e dos complexos I a V da OXPHOS. Os painéis D, E e F representam os valores de *fold change* da expressão dos genes *ACAC α* , *LPL* e *PDK4*. Todos os experimentos foram conduzidos nas mesmas condições. Os dados são apresentados como média (IC95%), calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas, e como dados individuais.

5.3 Efeitos crônicos da redução do tempo sedentário em parâmetros clínicos, fatores de risco cardiometabólico e qualidade de vida em pacientes com artrite reumatoide

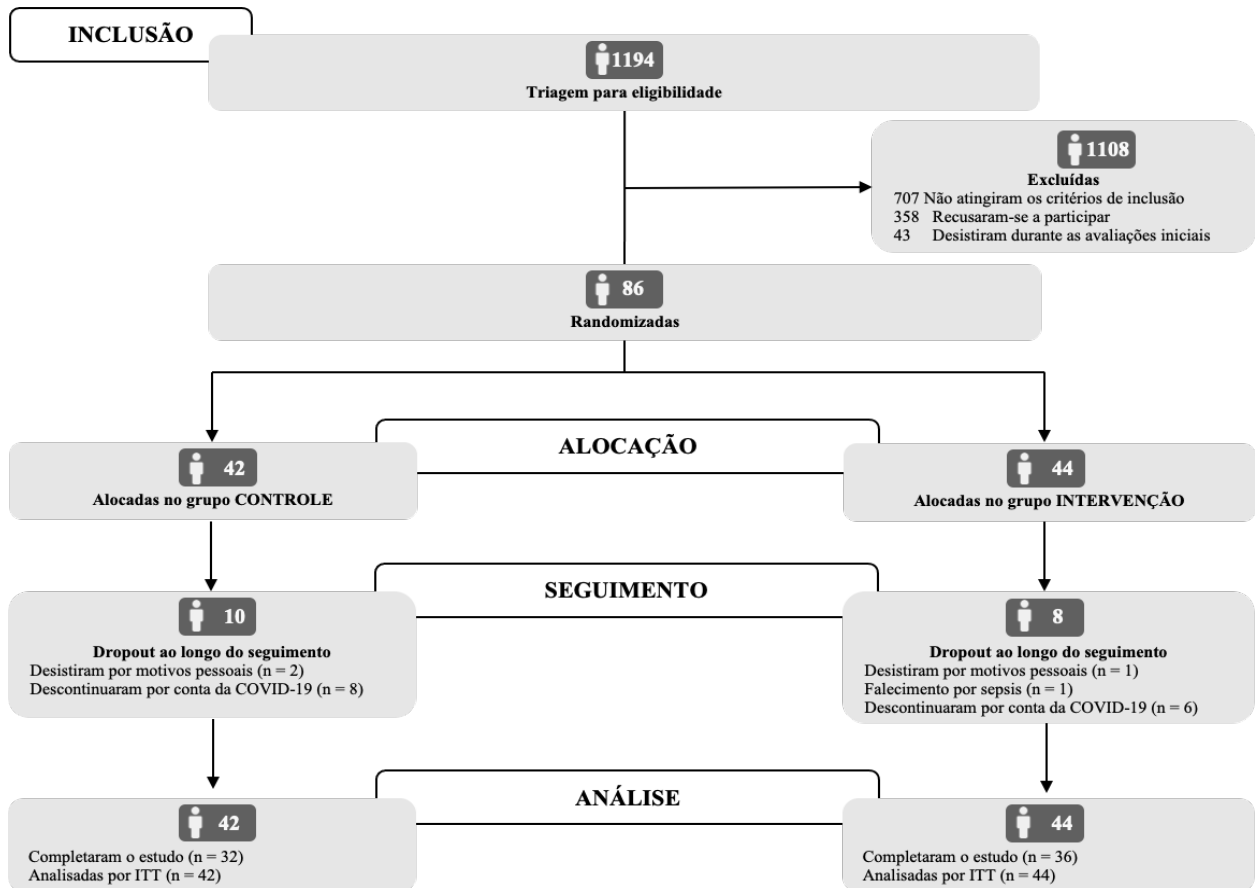
Mil cento e noventa e quatro pacientes foram triadas, destas 707 não atingiram os critérios de inclusão, as demais pacientes (n=487) foram contatadas. Trezentos e cinquenta e oito pacientes se recusaram a participar do estudo e 43 desistiram do estudo durante as avaliações iniciais por motivos pessoais (*e.g.*, dificuldade de locomoção até o hospital e indisponibilidade de horário). Oitenta e seis pacientes foram randomizadas nos grupos controle (n=42) e intervenção (n=44). Durante o seguimento, 2 pacientes do grupo controle e 1 paciente do grupo intervenção desistiram de participar do estudo, 1 paciente do grupo intervenção faleceu por *sepsis* e 14 pacientes descontinuaram a participação no estudo por conta das restrições impostas pela COVID-19. Trinta e duas pacientes do grupo controle e 36 do grupo intervenção completaram o estudo e todas as pacientes randomizadas (n=86) foram incluídas na análise final (Figura 16).

Dentre as 14 pacientes que descontinuaram a participação no estudo por conta das restrições impostas pela COVID-19, 8 eram do grupo controle (identificação das pacientes: #94, #96, #97, #105, #106, #111, #113 e #117) e 6 do grupo intervenção (identificação das pacientes: #93, #98, #99, #101, #103 e #107). No início das restrições, as pacientes estavam entre a 2^a e a 9^a semana do seguimento. O término do seguimento dessas pacientes seria 29 de junho de 2020. Durante o período entre 23 de março de 2020 e 01 de agosto de 2020, o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo interrompeu todas as atividades assistenciais e de pesquisa com pacientes do complexo hospitalar, o que inviabilizou qualquer coleta de dados com essas pacientes. Classificamos esse incidente como um desvio de protocolo e, para investigar o impacto da perda amostral em virtude da COVID-19, realizamos todas as análises na presente tese com a amostra completa (n=86) e com a amostra sem as pacientes que descontinuaram sua participação no estudo por conta da COVID-19 (n=72).

O recrutamento de novas pacientes teve início em 4 de dezembro de 2017, tendo sido interrompido entre 23 de março de 2020 e 11 de agosto de 2020, por conta das restrições impostas pela pandemia da COVID-19. O recrutamento foi novamente interrompido em 20 de outubro de 2020 para análise dos resultados para a defesa da presente tese. O seguimento da última paciente incluída nas análises incluídas nesta tese terminou em 23 de março de 2021. O ensaio clínico

continua sendo conduzido normalmente e será finalizado quando completar o tamanho amostral previamente planejado (n=90, desconsiderando a perda amostral por conta da COVID-19).

Figura 16. Fluxo de pacientes no ensaio clínico randomizado e controlado (Estudo 3).



5.3.1 Características das pacientes no período basal

A Tabela 16 apresenta as características clínicas e demográficas das pacientes. As pacientes incluídas no estudo tinham, em média, ~60 anos, IMC de ~29 kg/m² e tempo de doença de ~19 anos. A atividade da doença das pacientes variou entre remissão e atividade alta em ambos os grupos. A maior parte das pacientes (≥ 50%) tinha hipertensão arterial ou dislipidemias. Os medicamentos específicos para o tratamento da doença mais comum foram as drogas modificadoras do curso da doença, prednisona, agentes biológicos e anti-inflamatórios. Já para comorbidades, os medicamentos mais comuns foram anti-hipertensivos e estatinas. No que se refere aos dados demográficos, parâmetros clínicos e presença de comorbidades, não houve

diferença significativa entre os grupos (todos os $p > 0,050$). Em relação ao uso de medicamentos, houve diferença significativa entre os grupos para o uso de drogas modificadoras do curso da doença e de hidroxicloroquina, para as quais o grupo controle tinha uma maior proporção de pacientes que faziam uso regular desses medicamentos. Não houve diferença significativa entre os grupos para os demais medicamentos (todos os $p > 0,050$). Nenhuma das pacientes teve seus medicamentos modificados ao longo do período do estudo.

Tabela 16. Características clínicas e demográficas das pacientes.

	CON (n=42)	TS4H (n=44)	p ^a
Idade (anos)	60,3 ± 8,2	61,7 ± 7,8	0,407
IMC (kg/m ²)	29,0 ± 5,8	28,8 ± 5,9	0,775
Parâmetros da doença			
DAS28	3,1 ± 1,2	3,4 ± 1,1	0,298
CDAI	11,9 ± 12,0	11,5 ± 8,4	0,878
HAQ	1,2 ± 0,6	1,2 ± 0,6	0,751
Tempo de doença (anos)	18,5 ± 10,6	20,6 ± 11,8	0,383
Comorbidades (n[%])			
Hipertensão arterial	25 (59,5%)	27 (61,4%)	0,690
Dislipidemias	24 (57,1%)	21 (47,7%)	0,382
Diabetes tipo 2	13 (31,0%)	10 (22,7%)	0,389
Fibromialgia	10 (23,8%)	8 (18,2%)	0,521
Osteoartrite	16 (38,1%)	16 (36,4%)	0,868
Depressão	6 (14,3%)	9 (20,5%)	0,451
Medicamentos (n[%])			
Prednisona	32 (76,2%)	38 (86,4%)	0,226
Dose atual (mg/dia)	7,0 ± 4,2	7,1 ± 4,6	0,951
DMARDs	41 (97,6%)	37 (84,1%)	0,031
Leflunomida	22 (52,4%)	19 (43,2%)	0,393
Metotrexato	28 (66,7%)	23 (52,3%)	0,174
Hidroxicloroquina	11 (26,2%)	4 (9,1%)	0,037
Agentes biológicos	24 (57,1%)	22 (50,0%)	0,507
Anti-inflamatórios	21 (50,0%)	21 (47,7%)	0,833
Analgésicos	24 (57,1%)	28 (63,6%)	0,538
Anti-hipertensivos	25 (59,5%)	26 (59,1%)	0,967
Estatinas	23 (54,8%)	21 (47,7%)	0,514
Antidiabéticos	9 (26,2%)	11 (20,5%)	0,529
Antidepressivos	17 (40,5%)	16 (36,4%)	0,695

Os dados são apresentados como média ± DP ou frequência absoluta e relativa (n [%]). Abreviações: IMC, índice de massa corporal; CDAI, *Clinical Disease Activity Index*; DAS, *Disease Activity Score*; DMARDs, drogas modificadoras do curso da doença; HAQ, *Health Assessment Questionnaire*. ^a Os valores de p se referem ao efeito principal de condição.

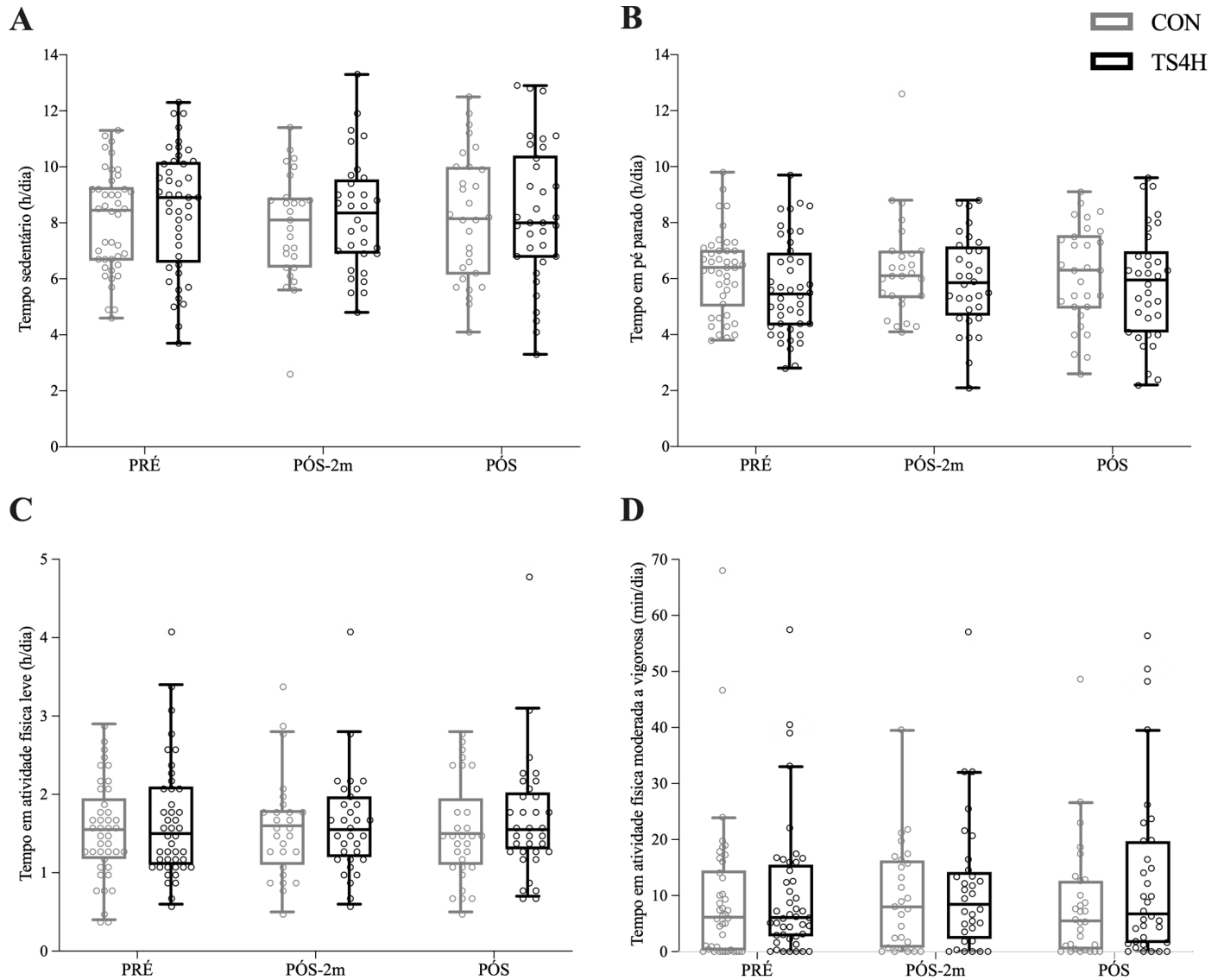
5.3.2 Eficácia da intervenção: Comportamento sedentário e nível de atividade física

As pacientes do grupo TS4H selecionaram, em média, $5,8 \pm 1,6$ metas (intervalo: 3 a 10 metas), tendo mantido essas metas durante todo o período de intervenção. Todas as pacientes reportaram realizar regularmente a maioria das metas durante o contato com os profissionais responsáveis pela aplicação da intervenção. Entretanto, 27 pacientes (64,3%) relataram que houve períodos nos quais elas não conseguiram realizar as metas por dor e/ou cansaço em virtude da agudização da doença, na maioria dos casos (92,6%) essa queixa era recorrente. Uma paciente desistiu de participar do estudo logo após o início da intervenção, por motivos pessoais, e uma paciente veio a óbito após um mês de intervenção, por conta de um episódio de *sepsis* durante um período de internação por uma infecção. Duas pacientes reportaram ter descontinuado a execução das metas após o período PÓS-2m, uma delas por falta de interesse na intervenção proposta e outra por conta de um incidente, no qual ela machucou a perna; ambas as pacientes retornaram para as avaliações finais.

O comportamento sedentário e o nível de atividade avaliados pelos acelerômetros ActivPAL® e ActiGraph® não eram diferentes entre as condições experimentais no momento PRÉ (todos os $p > 0,050$; Figura 17 e Tabela 17).

Em relação ao tempo sedentário, não houve diferença entre os grupos CON e TS4H do período PRÉ para o PÓS-2m (CON: 0,0 h/dia [-1,1 a 1,0], $p=0,816$; TS4H: -0,1 h/dia [-1,2 a 0,9], $p=1,000$) e para o período PÓS (CON: -0,3 h/dia [-1,2 a 0,5], $p=1,000$; TS4H: -0,1 h/dia [-0,9 a 0,8], $p=0,999$) (interação entre os fatores grupo e tempo: $p=0,543$). Também não houve interação entre os fatores grupo e tempo para o tempo sedentário prolongado (≥ 30 min e ≥ 60 min; $p=0,312$ e $p=0,947$, respectivamente), tempo em pé parado ($p=0,757$), tempo em atividade física leve ($p=0,324$) e tempo em moderada a vigorosa ($p=0,345$; Tabela 17). Ademais, também não houve diferenças para todas as variáveis analisadas pelo ActiGraph® (todos os $p > 0,050$), com exceção do tempo em atividade física moderada a vigorosa (Tabela 17). Para esta variável, houve uma interação significativa entre os fatores grupo e tempo ($p=0,032$), na qual se observou uma redução no tempo gasto nesse tipo de atividade do PÓS-2m para o PÓS no grupo CON, mas essa redução não foi significativa após o ajuste de Tukey para comparações múltiplas (DME: -5,8 min/dia [-13,6 a 2,0], $p=0,261$).

Figura 17. Comportamento sedentário e nível de atividade física das pacientes nos momentos PRÉ, PÓS-2m e PÓS.



Legenda: O Painel A apresenta o tempo sedentário; o painel B apresenta o tempo em pé parado; o painel C apresenta o tempo em atividade física leve; o painel D apresenta o tempo em atividade física moderada a vigorosa dos grupos CON (n=42) e TS4H (n=44) nos momentos PRÉ, PÓS-2m e PÓS. A linha central do box plot representa a mediana, o contorno representa o intervalo interquartil e as barras de erros se referem a 1,5 vezes o valor do intervalo interquartil. Os círculos representam os dados individuais das pacientes.

Tabela 17. Comportamento sedentário e nível de atividade física nos momentos PRÉ e PÓS.

	CON (n=42)		TS4H (n=44)		DME entre grupos no PÓS	p ^a
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS		
ActivPAL[®]						
Tempo sedentário (h/dia)	8,0 [7,4 a 8,7]	8,0 [7,3 a 8,8]	8,5 [7,8 a 9,1]	8,4 [7,7 a 9,1]	0,4 [-1,2 a 1,9]	0,543
Tempo sedentário prolongado ≥30 min (h/dia)	3,0 [2,5 a 3,6]	3,0 [2,4 a 3,7]	3,0 [2,5 a 3,6]	3,1 [2,5 a 3,7]	0,1 [-1,2 a 1,3]	0,312
Tempo sedentário prolongado ≥60 min (h/dia)	1,3 [0,8 a 1,7]	1,3 [0,8 a 1,8]	1,2 [0,7 a 1,6]	1,3 [0,8 a 1,7]	0,0 [-1,0 a 0,9]	0,947
Tempo em pé parado (h/dia)	6,2 [5,7 a 6,8]	6,3 [5,7 a 6,9]	5,7 [5,1 a 6,2]	5,8 [5,2 a 6,3]	-0,5 [-1,7 a 0,7]	0,757
Tempo em atividade física leve (h/dia)	1,6 [1,3 a 1,8]	1,6 [1,3 a 1,8]	1,7 [1,5 a 1,9]	1,7 [1,4 a 1,9]	0,1 [-0,4 a 0,6]	0,324
Tempo em atividade física moderada a vigorosa (h/dia)	9,4 [5,6 a 13,3]	8,1 [3,8 a 12,6]	10,2 [6,5 a 14,0]	13,0 [8,8 a 17,2]	4,8 [-4,2 a 13,7]	0,345
Interrupções no tempo sedentário (n/dia)	44,2 [39,7 a 48,8]	42,0 [36,9 a 47,1]	46,6 [42,1 a 51,0]	46,3 [41,4 a 51,1]	4,3 [-6,0 a 14,6]	0,809
ActiGraph[®]						
Tempo sedentário (h/dia)	9,8 [9,3 a 10,3]	9,8 [9,3 a 10,3]	9,9 [9,5 a 10,4]	9,7 [9,2 a 10,2]	-0,1 [-1,2 a 1,0]	0,573
Tempo em atividade física leve (h/dia)	5,9 [5,5 a 6,3]	5,9 [5,4 a 6,4]	5,8 [5,4 a 6,2]	6,0 [5,5 a 6,4]	0,0 [-0,9 a 1,0]	0,770
Tempo em atividade física moderada a vigorosa (h/dia)	19,1 [13,2 a 24,9]	15,9 [9,3 a 22,4]	17,9 [12,1 a 23,7]	20,0 [13,7 a 26,3]	4,1 [-9,2 a 17,5]	0,032
Magnitude do vetor (mil counts/dia)	522,0 [464,5 a 579,5]	511,8 [446,9 a 576,7]	493,3 [436,4 a 550,1]	512,0 [449,6 a 574,3]	0,2 [-131,7 a 132,1]	0,358

Legenda: Os dados são apresentados como média ou DME (IC95%). Todos os valores de média, DME e os respectivos IC95% foram calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. Valores em negrito representam diferença significativa ($p < 0,050$). ^a Os valores de p se referem ao efeito de interação entre grupo e tempo, calculado pelo modelo misto para medidas repetidas. Abreviações: DME, diferença média estimada.

5.3.3 Parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico

Todos os parâmetros clínicos, a composição corporal, os fatores de risco cardiometabólico, os marcadores de sensibilidade à ação da insulina e os marcadores inflamatórios avaliados não eram diferentes entre os grupos no momento PRÉ (todos os $p > 0,050$), exceto os valores de colesterol total e LDL que eram mais elevados no grupo controle (DME: 20,1 mg/dL [3,2 a 36,9], $p = 0,020$ e 18,3 mg/dL [3,9 a 32,7], $p = 0,013$; respectivamente).

Não houve interação significativa entre os fatores grupo e tempo para todos os parâmetros clínicos avaliados (todos os $p > 0,050$; Tabela 18).

De maneira similar, não houve diferença significativa entre grupos nos momentos PRÉ e PÓS para os valores de IMC, circunferência de cintura e todas as variáveis de composição corporal (todos os $p > 0,050$; Tabela 19).

Em relação aos fatores de risco cardiometabólico, não houve diferença significativa entre grupos nos momentos PRÉ e PÓS para todas as variáveis avaliadas (todos os $p > 0,050$; Tabela 20). No caso do colesterol total e LDL, os quais eram diferentes entre os grupos no período basal, o ajuste pelos níveis basais dessas variáveis não alterou o resultado da análise (ambos $p > 0,050$); dessa forma, os dados do modelo não ajustado são apresentados na Tabela 20. Ademais, não houve interação entre grupo e tempo para as respostas de glicose e insulina (*i.e.*, posAUC) durante o teste oral de tolerância à glicose ($p = 0,940$ e $p = 0,530$; Figura 18).

Houve uma interação significativa entre os fatores grupo e tempo para os valores de PCR ($p = 0,017$), na qual se observou uma redução nos níveis desse marcador do momento PRÉ para o PÓS no grupo TS4H, mas essa redução não foi significativa após o ajuste para comparações múltiplas (DME: -4,8 min/dia [-11,5 a 1,9], $p = 0,245$). Para os demais marcadores inflamatórios, não houve diferença significativa entre grupos nos momentos PRÉ e PÓS (Tabela 21).

Por fim, cabe destacar que não houve interação significantes entre os fatores grupo e tempo para o consumo energético total ($p = 0,822$) e consumo de carboidratos (%VET; $p = 0,091$), gordura (%VET; $p = 0,133$), proteína (%VET; $p = 0,766$) e proteína (g/kg; $p = 0,611$) (Tabela 22).

Tabela 18. Parâmetros clínicos nos momentos PRÉ e PÓS.

	CON (n=42)		TS4H (n=44)		DME entre grupos no PÓS	p ^a
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS		
DAS28 (ua)	3,1 [2,7 a 3,5]	3,1 [2,7 a 3,5]	3,4 [3,0 a 3,7]	3,1 [2,7 a 3,5]	0,0 [-0,8 a 0,7]	0,292
CDAI (ua)	11,6 [8,1 a 15,1]	11,9 [8,2 a 15,7]	11,4 [7,9 a 14,8]	10,7 [7,1 a 14,2]	-1,3 [-8,2 a 5,6]	0,714
HAQ (ua)	1,2 [1,1 a 1,4]	1,2 [1,0 a 1,5]	1,2 [1,0 a 1,4]	1,1 [0,9 a 1,3]	-0,1 [-0,5 a 0,2]	0,438
Dor (cm)	5,1 [4,3 a 6,0]	4,7 [3,7 a 5,7]	4,5 [3,7 a 5,3]	4,8 [3,9 a 5,8]	0,1 [-1,6 a 1,9]	0,238
Fadiga (ua)	14,6 [13,0 a 16,3]	15,7 [13,8 a 17,7]	15,3 [13,6 a 17,0]	14,2 [12,4 a 16,1]	-1,5 [-5,1 a 2,1]	0,141
Funcionalidade (sentar e levantar) (rep)	10,2 [9,0 a 11,4]	11,3 [9,9 a 12,6]	10,4 [9,2 a 11,6]	11,6 [10,3 a 12,9]	0,3 [-2,2 a 2,9]	0,856
Funcionalidade (levantar e caminhar) (s)	10,1 [8,5 a 11,7]	11,9 [10,1 a 13,9]	9,2 [7,6 a 10,8]	9,2 [7,4 a 10,9]	-2,8 [-6,3 a 0,7]	0,114
Qualidade de vida (saúde física) (ua)	45,0 [39,1 a 50,9]	44,2 [37,8 a 50,6]	44,2 [38,4 a 49,9]	47,4 [41,3 a 53,5]	3,2 [-8,5 a 14,9]	0,236
Qualidade de vida (saúde mental) (ua)	62,0 [53,3 a 70,8]	61,3 [51,7 a 70,9]	65,2 [56,7 a 73,8]	63,8 [54,7 a 72,9]	2,5 [-15,0 a 20,0]	0,903
Qualidade de vida (escore total) (ua)	51,6 [45,2 a 58,0]	50,7 [43,8 a 57,6]	52,3 [46,0 a 58,5]	53,7 [47,1 a 60,2]	2,9 [-9,7 a 15,6]	0,520

Legenda: Os dados são apresentados como média ou DME (IC95%). Todos os valores de média, DME e os respectivos IC95% foram calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. ^a Os valores de p se referem ao efeito de interação entre grupo e tempo, calculado pelo modelo misto para medidas repetidas. Abreviações: CDAI, *Clinical Disease Activity Index*; DAS, *Disease Activity Score*; DME, diferença média estimada; HAQ, *Health Assessment Questionnaire*.

Tabela 19. Antropometria e composição corporal nos momentos PRÉ e PÓS.

	CON (n=42)		TS4H (n=44)		DME entre grupos no PÓS	p ^a
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS		
IMC (kg/m ²)	28,8 [27,1 a 30,5]	28,3 [26,6 a 30,1]	28,8 [27,1 a 30,5]	28,7 [27,0 a 30,4]	0,4 [-2,8 a 3,6]	0,256
Circunferência de cintura (cm)	94,9 [90,3 a 99,5]	93,1 [88,2 a 97,9]	95,3 [90,8 a 99,7]	94,8 [90,2 a 99,3]	1,7 [-7,3 a 10,7]	0,338
DMO coluna (L1-L4) (g/cm ²)	0,929 [0,877 a 0,982]	0,980 [0,924 a 1,036]	0,986 [0,934 a 1,038]	1,041 [0,987 a 1,095]	0,06 [-0,04 a 0,16]	0,882
DMO colo do fêmur (g/cm ²)	0,747 [0,701 a 0,793]	0,786 [0,736 a 0,836]	0,755 [0,709 a 0,801]	0,819 [0,772 a 0,867]	0,03 [-0,06 a 0,13]	0,264
DMO quadril (g/cm ²)	0,821 [0,773 a 0,868]	0,833 [0,784 a 0,883]	0,859 [0,812 a 0,906]	0,882 [0,834 a 0,930]	0,05 [-0,04 a 0,14]	0,537
DMO corpo total (g/cm ²)	0,999 [0,958 a 1,039]	0,995 [0,953 a 1,038]	1,002 [0,961 a 1,042]	1,008 [0,967 a 1,049]	0,01 [-0,07 a 0,09]	0,473
Massa livre de gordura (kg)	39,9 [38,0 a 41,7]	37,7 [35,7 a 39,7]	41,4 [39,5 a 43,2]	39,1 [37,1 a 41,0]	1,4 [-2,4 a 5,1]	0,868
Massa de gordura (kg)	28,0 [24,5 a 31,5]	28,1 [24,5 a 31,6]	29,6 [26,2 a 33,1]	30,7 [27,3 a 34,2]	2,6 [-3,9 a 9,3]	0,159
Percentual de gordura corporal (%)	40,3 [38,2 a 42,4]	41,7 [39,4 a 43,9]	40,2 [38,1 a 42,3]	42,4 [40,2 a 44,5]	0,7 [-3,5 a 4,9]	0,329
Gordura visceral (gramas)	850 [656 a 1043]	949 [733 a 1165]	900 [710 a 1092]	1151 [949 a 1352]	201 [-193 a 596]	0,162

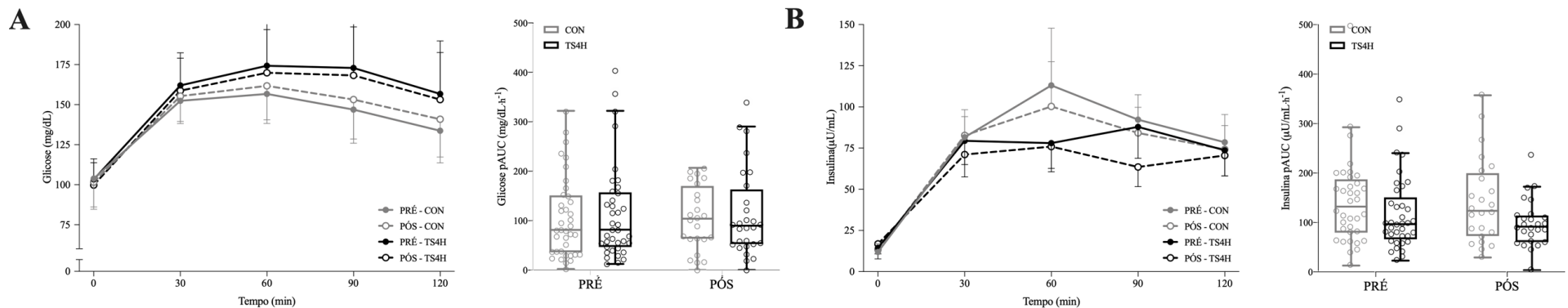
Legenda: Os dados são apresentados como média ou DME (IC95%). Todos os valores de média, DME e os respectivos IC95% foram calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. ^a Os valores de p se referem ao efeito de interação entre grupo e tempo, calculado pelo modelo misto para medidas repetidas. Abreviações: DME, diferença média estimada; DMO, densidade mineral óssea; IMC, índice de massa corporal.

Tabela 20. Fatores de risco cardiometabólico nos momentos PRÉ e PÓS.

	CON (n=42)		TS4H (n=44)		DME entre grupos no PÓS	p ^a
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS		
Pressão arterial sistólica (mmHg)	133,3 [128,3 a 138,3]	134,2 [129,6 a 139,9]	131,1 [126,3 a 135,9]	134,4 [129,0 a 139,7]	0,1 [-10,2 a 10,5]	0,556
Pressão arterial diastólica (mmHg)	77,0 [74,3 a 79,8]	75,7 [72,6 a 78,8]	75,8 [73,1 a 78,5]	74,2 [71,2 a 77,1]	-1,6 [-7,3 a 4,1]	0,886
Glicose (mg/dL)	103,6 [87,9 a 119,3]	99,4 [83,1 a 115,6]	103,3 [88,1 a 118,6]	98,8 [83,1 a 114,5]	-0,5 [-30,6 a 29,6]	0,965
Insulina (μU/mL)	11,9 [6,1 a 17,7]	15,1 [8,1 a 22,0]	12,5 [6,5 a 18,5]	18,1 [11,6 a 24,7]	3,1 [-9,5 a 15,7]	0,674
Peptídeo C (ng/mL)	2,7 [2,1 a 3,3]	2,7 [1,9 a 3,5]	3,2 [2,6 a 3,8]	3,3 [2,6 a 3,9]	0,5 [-0,8 a 1,9]	0,887
Índice HOMA-IR	3,3 [2,1 a 4,5]	3,9 [2,5 a 5,3]	3,4 [2,1 a 4,6]	3,3 [2,0 a 4,7]	-0,5 [-3,1 a 2,1]	0,554
Índice Matsuda	4,0 [2,7 a 5,3]	3,9 [2,3 a 5,5]	4,2 [2,9 a 5,4]	5,3 [3,8 a 6,8]	1,4 [-1,6 a 4,3]	0,367
Hb _{A1C} (%)	7,4 [5,7 a 9,0]	7,3 [5,5 a 9,0]	6,1 [4,4 a 7,8]	6,6 [4,9 a 8,3]	-0,6 [-3,9 a 2,6]	0,298
Colesterol total (mg/dL)*	212,5 [200,4 a 224,6]	204,5 [191,4 a 217,7]	193,4 [181,5 a 205,3]	194,9 [182,5 a 207,3]	-9,7 [-33,7 a 14,4]	0,155
HDL (mg/dL)	63,7 [58,7 a 68,7]	63,9 [58,6 a 69,2]	61,4 [56,5 a 66,3]	62,4 [57,3 a 67,5]	-1,5 [-11,3 a 8,3]	0,749
LDL (mg/dL)*	125,2 [115,2 a 135,3]	117 [106,2 a 128,2]	107,6 [97,7 a 117,5]	108,5 [98,1 a 118,8]	-8,8 [-28,9 a 11,4]	0,123
VLDL (mg/dL)	23,6 [20,7 a 26,4]	23,3 [20,2 a 26,5]	24,4 [21,6 a 27,2]	24,0 [21,1 a 27,0]	0,7 [-5,0 a 6,4]	0,943
Triglicérides (mg/dL)	121,4 [100,5 a 142,4]	116,8 [94,6 a 139,0]	137,8 [117,1 a 158,5]	136,2 [114,8 a 157,5]	19,4 [-21,5 a 60,3]	0,774

Legenda: Os dados são apresentados como média ou DME (IC95%). Todos os valores de média, DME e os respectivos IC95% foram calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. ^a Os valores de p se referem ao efeito de interação entre grupo e tempo, calculado pelo modelo misto para medidas repetidas. * diferença significativa entre os grupos no período basal, testado pelo teste T de Student. Abreviações: DME, diferença média estimada; Hb_{A1C}, hemoglobina glicada; HOMA, *homeostasis model assessment*.

Figura 18. Teste oral de tolerância à glicose nos momentos PRÉ e PÓS.



Legenda: O painel A apresenta os dados de glicose e posAUC de glicose e o painel B apresenta os dados de insulina e posAUC de insulina durante o teste oral de tolerância à glicose. Os dados são apresentados como média (IC95%), calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas, e dados individuais. Abreviações: AUC, área abaixo da curva.

Tabela 21. Marcadores inflamatórios nos momentos PRÉ e PÓS.

	CON (n=42)		TS4H (n=44)		DME entre grupos no PÓS	p ^a
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS		
Proteína C-reativa (mg/L)	9,3 [4,8 a 13,7]	13,3 [8,4 a 18,3]	11,1 [6,8 a 15,5]	6,4 [1,5 a 11,2]	-7,0 [-16,2 a 2,2]	0,017
VHS (mm)	25,3 [17,4 a 33,2]	29,7 [21,6 a 37,7]	22,1 [14,3 a 29,9]	23,6 [15,7 a 31,6]	-6,0 [-21,1 a 9,1]	0,547
IFN- γ (pg/mL)*	14,8 [8,6 a 21,0]	15,9 [9,2 a 22,7]	17,2 [11,9 a 22,4]	13,8 [8,1 a 19,6]	-2,1 [-14,6 a 10,4]	0,315
IL-1 β (pg/mL)*	4,2 [2,8 a 5,6]	5,2 [3,6 a 6,7]	4,9 [3,7 a 6,0]	4,0 [2,6 a 5,3]	-1,2 [-4,0 a 1,6]	0,111
IL-1ra (pg/mL)*	31,0 [20,1 a 31,9]	36,1 [24,4 a 47,8]	40,4 [31,0 a 49,7]	31,9 [21,9 a 42,0]	-4,1 [-25,9 a 17,7]	<i>0,069</i>
IL-4 (pg/mL)*	119,1 [42,1 a 196,1]	109,1 [27,7 a 190,6]	142,4 [74,7 a 210,2]	105,2 [33,7 a 176,6]	-3,9 [-159,3 a 151,4]	0,537
IL-6 (pg/mL)*	10,1 [0,9 a 19,3]	10,4 [1,0 a 19,8]	14,6 [5,9 a 23,4]	11,0 [2,2 a 19,8]	0,6 [-18,0 a 19,2]	0,219
IL-8 (pg/mL)*	7,7 [0,8 a 14,7]	8,3 [1,3 a 15,3]	12,7 [6,2 a 19,2]	11,9 [5,4 a 18,5]	3,6 [-10,3 a 17,5]	0,352
IL-10 (pg/mL)*	28,9 [20,3 a 37,6]	33,1 [23,6 a 42,6]	33,7 [26,4 a 40,9]	26,7 [18,6 a 34,7]	-6,4 [-23,6 a 10,8]	0,100
IL-17 (pg/mL)*	5,2 [1,9 a 8,4]	6,7 [3,1 a 10,2]	6,6 [3,9 a 9,3]	5,9 [2,8 a 8,9]	-0,8 [-7,2 a 5,6]	0,358
TNF- α (pg/mL)*	12,7 [9,2 a 16,2]	13,6 [9,8 a 17,4]	11,4 [8,4 a 14,3]	9,5 [6,2 a 12,7]	-4,2 [-11,3 a 3,0]	0,260

Legenda: Os dados são apresentados como média ou DME (IC95%). Todos os valores de média, DME e os respectivos IC95% foram calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. Valores em negrito representam diferença significativa ($p < 0,050$), ao passo que valores em itálico representam uma tendência à significância ($p < 0,100$), calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. *Grupo CON: n=12; grupo TS4H: n=15. ^a Os valores de p se referem ao efeito de interação entre grupo e tempo, calculado pelo modelo misto para medidas repetidas. Abreviações: DME, diferença média estimada; IFN, interferon; IL, interleucina; TNF, fator de necrose tumoral; VHS, velocidade de hemossedimentação.

Tabela 22. Consumo alimentar nos momentos PRÉ e PÓS.

	CON (n=42)		TS4H (n=44)		p ^a
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	
Valor energético total (kcal)	1300 [1178 a 1421]	1141 [982 a 1299]	1345 [1222 a 1469]	1160 [997 a 1323]	0,822
Carboidrato (%VET)	49,3 [47,3 a 51,2]	51,8 [49,2 a 54,4]	48,8 [46,8 a 50,8]	48,0 [45,3 a 50,6]	0,091
Gordura (%VET)	34,1 [32,4 a 35,8]	30,7 [28,3 a 33,0]	33,7 [31,9 a 35,4]	33,1 [30,8 a 35,5]	0,133
Proteína (%VET)	16,6 [15,2 a 18,1]	17,4 [15,4 a 19,5]	17,5 [16,0 a 19,0]	18,8 [16,7 a 20,9]	0,766
Proteína (g/kg)	0,8 [0,7 a 0,9]	0,8 [0,6 a 0,9]	0,9 [0,8 a 1,0]	0,8 [0,7 a 0,9]	0,611

Legenda: Os dados são apresentados como média (IC95%), calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. ^a Os valores de p se referem ao efeito de interação entre grupo e tempo, calculado pelo modelo misto para medidas repetidas. Abreviações: %VET, valor energético total.

5.3.1 Sub-análises

5.3.1.1 Influência da perda amostral em virtude da pandemia de COVID-19 sobre a análise principal

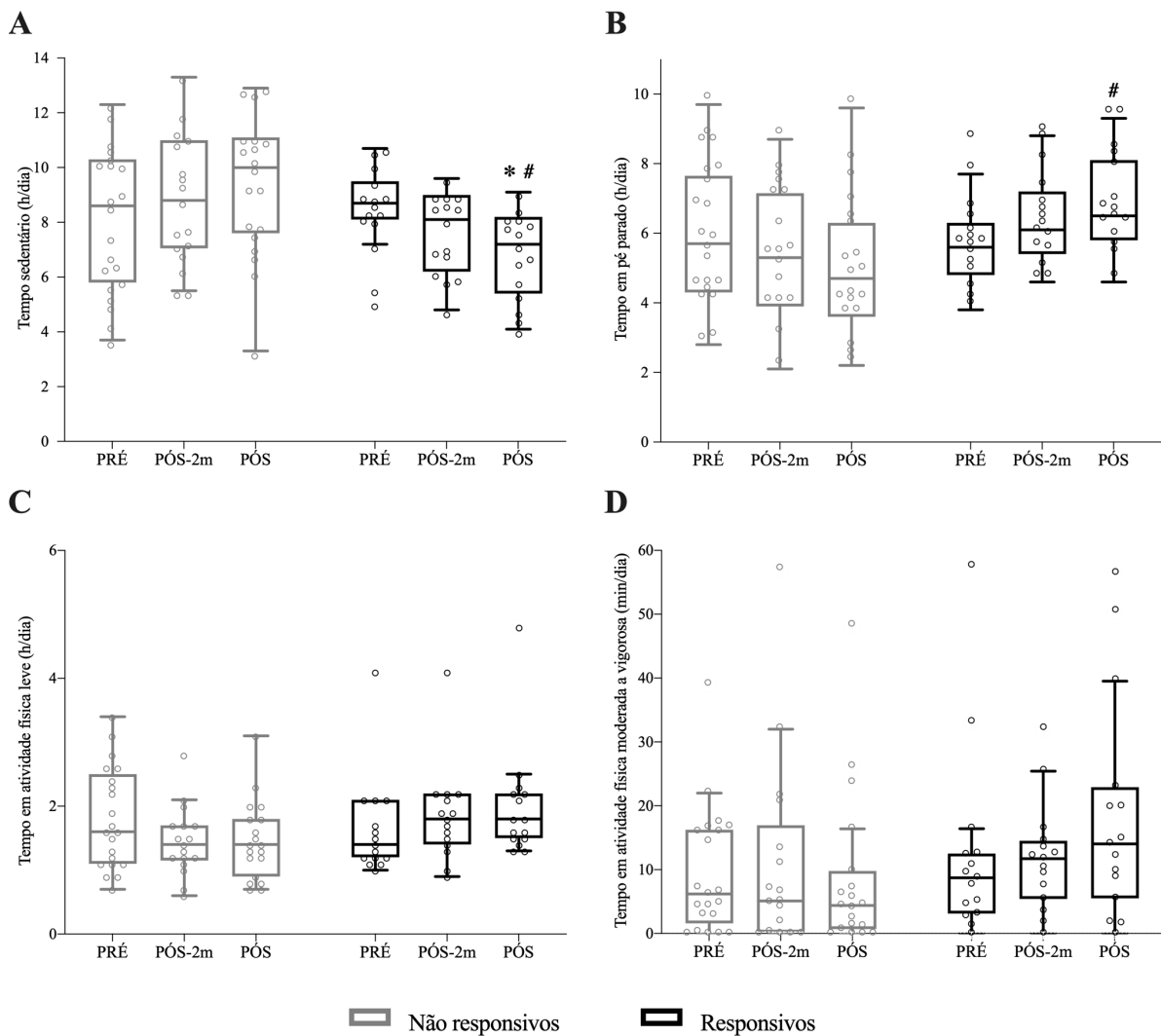
Seguindo recomendações para conduzir ensaios clínicos durante a pandemia da COVID-19 (FDA, 2020), realizou-se uma análise *post-hoc*, na qual as pacientes que descontinuaram a participação no estudo por conta da COVID-19 (n=14) foram removidas do banco de dados e os resultados foram reanalisados a fim de verificar se tal perda amostral afetou os resultados da análise principal. Em relação ao desfecho primário do estudo (comportamento sedentário) e ao nível de atividade física, os resultados encontrados foram semelhantes aos obtidos na análise principal, não havendo diferenças significantes entre os grupos experimentais (todos os $p > 0,050$; Apêndice B, Tabela Suplementar 1). De maneira similar, os resultados para todos os desfechos secundários foram semelhantes aos obtidos na análise principal, não havendo diferenças significantes entre os grupos experimentais (todos os $p > 0,050$; Apêndice B, Tabela Suplementar 2).

5.3.1.2 Responsivos vs. Não responsivos

Como esperado, quando foram comparadas as pacientes do grupo intervenção que reduziram ≥ 30 min de tempo sedentário (“Responsivos”) com as pacientes deste mesmo grupo que não reduziram ou aumentaram o tempo neste comportamento (“Não responsivos”), observamos uma interação significativa entre os fatores grupo e tempo ($p < 0,001$), na qual o grupo “Responsivos” apresentou uma redução significativa no tempo sedentário (-1,6 h/dia [-3,2 a -0,1], $p = 0,041$; Figura 19, painel A). Ademais, o tempo sedentário do grupo “Responsivos” era significativamente menor do que o do grupo “Não responsivos” no momento PÓS (-2,5 h/dia [-4,7 a -0,3], $p = 0,019$). Em relação ao tempo em pé parado, houve uma interação significativa entre os fatores grupo e tempo ($p = 0,004$), na qual o tempo que o grupo “Responsivos” permanecia nesse comportamento era significativamente menor do que o grupo “Não responsivos” no momento PÓS (1,8h/dia [0,1 a 3,6], $p = 0,040$; Figura 19, painel B). O aumento no tempo em pé parado observado no grupo “Responsivos” não foi significativo após o ajuste de Tukey para comparações múltiplas ($p = 0,109$). Por fim, houve uma interação significativa entre os fatores grupo e tempo para atividade

física leve ($p < 0,001$) e uma tendência à significância para o tempo em atividade física moderada a vigorosa ($p = 0,090$). Entretanto, o aumento do tempo nessas atividades no grupo “Responsivos” (leve: 0,3 h/dia [-0,1 a 0,8], $p = 0,133$; moderada a vigorosa: 6,1 min/dia [-5,0 a 17,2], $p = 585$) e a diferença entre os grupos no momento PÓS não foram significantes após o ajuste de Tukey para comparações múltiplas (leve: 0,5 h/dia [-0,2 a 1,3], $p = 0,344$; moderada a vigorosa: 9,5 min/dia [-3,9 a 22,9], $p = 308$; Figura 19, painéis C e D).

Figura 19. Comportamento sedentário e nível de atividade física nas pacientes responsivas e não responsivas à intervenção nos momentos PRÉ, PÓS-2m e PÓS.



Legenda: O Pannel A apresenta o tempo sedentário; o pannel B apresenta o tempo em pé parado; o pannel C apresenta o tempo em atividade física leve; o pannel D apresenta o tempo em atividade física moderada a vigorosa dos grupos “Não responsivos” ($n = 21$) e “Responsivos” ($n = 15$) nos momentos PRÉ, PÓS-2m e PÓS. * diferença significativa quando comparado ao grupo “Responsivos” no momento PRÉ ($p < 0,050$); # diferença significativa quando comparado ao grupo “Não responsivos” no momento PRÉ ($p < 0,050$). A linha central do box plot representa a mediana, o contorno

representa o intervalo interquartil e as barras de erros se referem a 1,5 vezes o valor do intervalo interquartil. Os círculos representam os dados individuais das pacientes.

Não houve diferença significativa entre os grupos para os parâmetros clínicos avaliados (todos os $p > 0,050$; Tabela 23), com exceção dos escores de saúde física e total do questionário de qualidade de vida. Para ambos os desfechos de qualidade de vida, o grupo “Responsivos” apresentou um aumento no escore ao passo que não houve mudanças no grupo “Não responsivos” (saúde física: 8,7 ua [0,2 a 17,2], $p = 0,045$; qualidade de vida total: 9,5 ua [0,2 a 18,7], $p = 0,045$; Tabela 23).

Tabela 23. Mudanças de parâmetros clínicos nos grupos “Não responsivos” e “Responsivos” em resposta à intervenção.

	Não responsivos (n=21)	Responsivos (n=15)	DME entre grupos	p ^a
DAS28 (ua)	-0,4 [-1,0 a 0,2]	-0,4 [-1,1 a 0,4]	0,0 [-1,0 a 1,0]	0,997
HAQ (ua)	0,0 [-0,3 a 2,1]	-0,2 [-0,4 a 0,1]	-0,1 [-0,5 a 0,2]	0,479
Dor (cm)	0,6 [-0,7 a 1,9]	0,1 [-1,5 a 1,8]	-0,5 [-2,6 a 1,6]	0,643
Fadiga (ua)	0,1 [-3,0 a 3,1]	-2,6 [-6,1 a 0,9]	-2,7 [-7,3 a 2,0]	0,250
Funcionalidade (sentar e levantar) (rep)	0,9 [-0,3 a 2,1]	1,7 [0,4 a 3,0]	0,8 [-1,0 a 2,5]	0,377
Funcionalidade (levantar e ir) (segundos)	-0,3 [-1,7 a 1,0]	0,1 [-1,3 a 1,5]	0,4 [-1,6 a 2,4]	0,666
Qualidade de vida (saúde física) (ua)	-0,1 [-5,4 a 5,2]	8,6 [1,9 a 15,3]	8,7 [0,2 a 17,2]	0,045
Qualidade de vida (saúde mental) (ua)	-5,3 [-14,0 a 3,4]	5,5 [-5,6 a 16,5]	10,7 [-3,3 a 24,8]	0,130
Qualidade de vida (escore total) (ua)	-2,1 [-7,9 a 3,6]	7,3 [0,1 a 14,6]	9,5 [0,2 a 18,7]	0,045

Legenda: Os dados são apresentados como média ou DME (IC95%). Todos os valores de média, DME e os respectivos IC95% foram calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. ^a Os valores de p se referem ao efeito principal de grupo, calculado pelo modelo misto para medidas repetidas. Valores em negrito representam diferença significativa ($p < 0,050$). Abreviações: DAS, *Disease Activity Score*; DME, diferença média estimada; HAQ, *Health Assessment Questionnaire*.

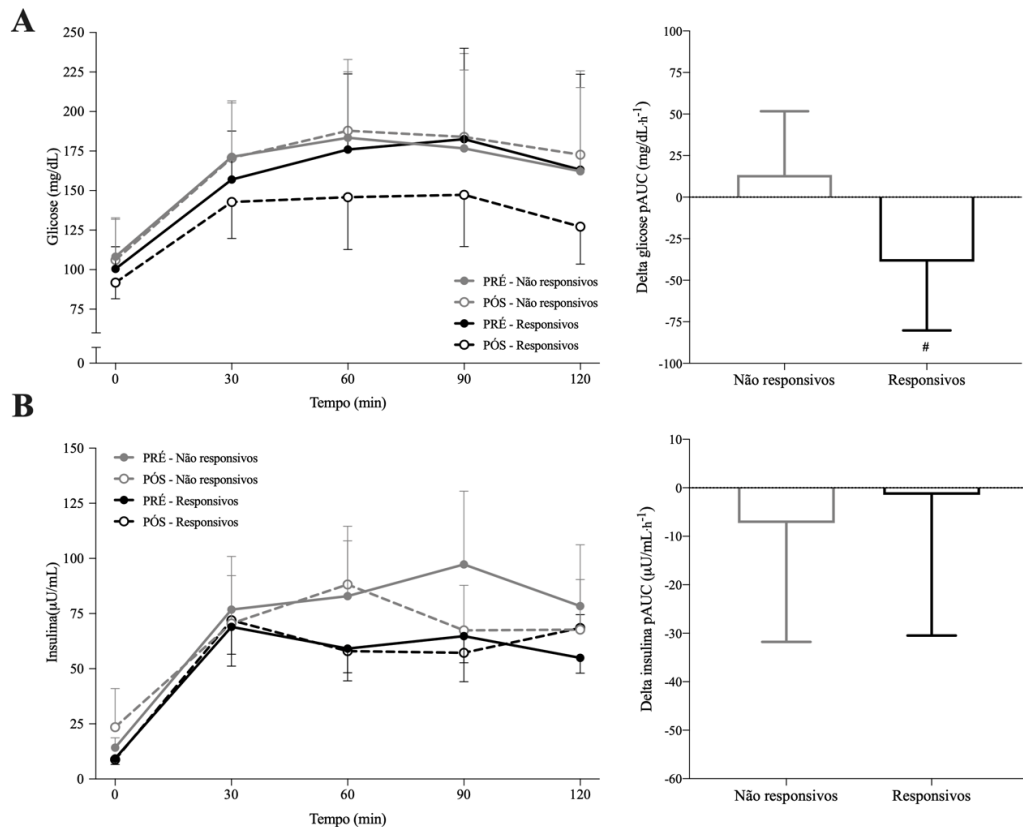
Em relação aos fatores de risco cardiometabólico, não houve diferença entre os grupos para IMC ($p = 0,326$), circunferência de cintura ($p = 0,499$), percentual de gordura corporal ($p = 0,676$), pressão arterial sistólica e diastólica ($p = 0,534$ e $p = 0,108$), glicose ($p = 0,891$), HDL ($p = 0,408$), triglicérides ($p = 0,577$) e proteína C-reativa ($p = 0,544$; Tabela 24). Entretanto, houve um efeito principal de grupo para a posAUC de glicose durante o teste oral de tolerância à glicose, no qual o grupo “Responsivos” apresentou uma tendência à redução desse marcador, ao passo que não houve mudanças no grupo “Não responsivos” (DME entre grupos: $-52,2 \text{ mg/dL} \cdot \text{h}^{-1}$ [-108,6 a 4,1], $p = 0,068$). Não houve diferença entre grupos para a posAUC de insulina (DME entre grupos: $5,8 \text{ } \mu\text{U/mL} \cdot \text{h}^{-1}$ [-32,1 a 43,8], $p = 0,755$; Figura 20).

Tabela 24. Mudança de fatores de risco cardiometabólico nos grupos “Não responsivos” e “Responsivos” em resposta à intervenção.

	Não responsivos (n=21)	Responsivos (n=15)	DME entre grupos	p ^a
IMC (kg/m ²)	0,1 [-0,5 a 0,7]	-0,4 [-1,1 a 0,4]	-0,5 [-1,4 a 0,5]	0,326
Circunferência de cintura (cm)	0,1 [-2,3 a 2,5]	-1,0 [-3,6 a 1,5]	-1,2 [-4,6 a 2,3]	0,499
Percentual de gordura corporal (%)	2,4 [0,8 a 3,9]	1,9 [0,2 a 3,6]	-0,5 [-2,8 a 1,8]	0,676
Pressão arterial sistólica (mmHg)	1,9 [-6,4 a 10,2]	6,0 [-4,5 a 16,5]	4,1 [-9,3 a 17,6]	0,534
Pressão arterial diastólica (mmHg)	-4,6 [-8,6 a -0,5]	0,8 [-4,4 a 5,9]	5,3 [-1,2 a 11,9]	0,108
Glicose (mg/dL)	-4,5 [-15,6 a 6,5]	-5,7 [-19,0 a 7,6]	-1,2 [18,5 a 16,1]	0,891
HDL (mg/dL)	0,0 [-3,9 a 3,9]	2,5 [-2,2 a 7,2]	2,5 [-3,6 a 8,6]	0,408
Triglicérides (mg/dL)	1,6 [-18,0 a 21,1]	-7,0 [-31,0 a 17,0]	-8,6 [-39,5 a 22,3]	0,577
Proteína C-reativa (mg/L)	-3,2 [-7,3 a 0,9]	-5,1 [-9,9 a -0,3]	-1,9 [-8,2 a 4,4]	0,544

Legenda: Os dados são apresentados como média ou DME (IC95%). Todos os valores de média, DME e os respectivos IC95% foram calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. ^a Os valores de p se referem ao efeito principal de grupo, calculado pelo modelo misto para medidas repetidas. Abreviações: DME, diferença média estimada; IMC, índice de massa corporal.

Figura 20. Teste oral de tolerância à glicose e delta da posAUC de glicose e insulina nos grupos “Não responsivos” e “Responsivos”.



Legenda: O painel A apresenta os dados de glicose e posAUC de glicose e o painel B apresenta os dados de insulina e posAUC de insulina durante o teste oral de tolerância à glicose. Os dados são apresentados como média (IC95%), calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. # tendência a diferença significativa quando comparado ao grupo “Não responsivos” (p<0,100). Abreviações: AUC, área abaixo da curva.

6 DISCUSSÃO

6.1 Associações entre comportamento sedentário, nível de atividade física, parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico em pacientes com artrite reumatoide

Esse estudo teve como objetivo verificar possíveis associações entre o comportamento sedentário, nível de atividade física, parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico em pacientes com artrite reumatoide, bem como identificar possíveis pontos de corte para cada comportamento, nos quais os mesmos passam ou deixam de se associar com a piora/melhora dos parâmetros avaliados. Os principais achados desse estudo foram: (i) comportamentos sedentários se associaram com pior funcionalidade e maior percentual de gordura corporal; (ii) comportamentos ativos (*i.e.*, permanecer em pé parado e atividade física em qualquer intensidade) se associaram com menor atividade da doença e níveis de PCR, maior funcionalidade, menor risco de evento cardiovascular em 10 anos, e com melhor perfil cardiometabólico (*i.e.*, menor IMC, circunferência de cintura e percentual de gordura corporal, e maiores níveis de HDL); (iii) ~6,0 h/dia de tempo sedentário foi considerado como ponto de “dissociação” entre essa variável e melhora da fadiga e piora do teste “Sentar e levantar” e do risco de evento cardiovascular em 10 anos, já para piora do teste “Levantar e caminhar” o ponto de dissociação foi ~10 h/dia; (iv) ~4,0 h/dia de tempo em pé parado foi considerado como ponto de dissociação entre essa variável e melhora da funcionalidade e menores valores de IMC e circunferência de cintura; (v) ~1,0 h/dia de atividade física leve e 0,0 min/dia de atividade física moderada a vigorosa foram considerados como pontos mínimos de engajamento nessas atividades para que elas começassem a se associar com melhores marcadores de saúde (menor atividade da doença, maior funcionalidade e menores valores de antropométricos, percentual de gordura corporal e de PCR). Em conjunto, esses resultados reforçam a ideia de que comportamentos sedentários se associam com piores marcadores clínicos e de risco cardiometabólico em pacientes com artrite reumatoide, com o oposto sendo válido para comportamentos ativos. Ademais, sugere-se alguns pontos de corte para que o engajamento em comportamentos sedentários e ativos deixem ou passem a se associar com piores/melhores marcadores de saúde nessa população.

No presente estudo, o tempo sedentário se associou com menor funcionalidade e maior percentual de gordura em pacientes com artrite reumatoide, o que reforça ainda mais os dados da literatura que demonstram que esse comportamento é deletério para a saúde geral dessa população (FENTON; NTOUMANIS; *et al.*, 2020; FENTON *et al.*, 2018; FENTON *et al.*, 2017; HENCHOZ *et al.*, 2012; KHOJA *et al.*, 2016). Entretanto, o tempo nesse comportamento não se associou com atividade da doença, fadiga, risco de evento cardiovascular, pressão arterial e perfil lipídico como observado em outros estudos (FENTON; NTOUMANIS; *et al.*, 2020; FENTON *et al.*, 2017; HENCHOZ *et al.*, 2012; KHOJA *et al.*, 2016). Tal discrepância nos achados pode ser justificada pelas características da amostra (nossas pacientes eram mulheres pós-menopausa, eram mais velhas e tinham maior tempo de duração da doença), pelo tipo de avaliação do nível de atividade física utilizado nos outros estudos (*i.e.*, questionários (HENCHOZ *et al.*, 2012), que subestima o tempo sedentário, e acelerômetro ActiGraph (FENTON; NTOUMANIS; *et al.*, 2020; FENTON *et al.*, 2017), que é usado na cintura e possui limitações para avaliar tal comportamento) e pelo uso de métodos errôneos para classificar o tempo sedentário (*i.e.*, Khoja *et al.* (2016) classificou tempo sedentário como um gasto energético $\leq 1,0$ METs).

Demonstramos, pela primeira vez, ao que nos consta, que o tempo parado em pé se associa com melhores parâmetros relacionados à saúde cardiometabólica em pacientes com artrite reumatoide. De fato, o tempo nesse tipo de comportamento se associa com melhoras na glicemia, perfil lipídico, parâmetros antropométricos na população geral (HEALY; WINKLER; BRAKENRIDGE; *et al.*, 2015; MACEWEN *et al.*, 2015; WINKLER *et al.*, 2018). Ademais, as associações observadas entre o tempo em atividade física leve e moderada a vigorosa e menor atividade da doença, maior funcionalidade, menor risco de evento cardiovascular e com melhor perfil cardiometabólico corroboram os achados de estudos anteriores (FENTON *et al.*, 2017; KHOJA *et al.*, 2016; METSIOS *et al.*, 2009; PRIORESCHI *et al.*, 2013; SOKKA *et al.*, 2008) e reforçam o papel protetor de comportamentos ativos para a saúde clínica e cardiometabólica desses pacientes (PEDERSEN e SALTIN, 2015; RAUSCH OSTHOFF *et al.*, 2018). Por fim, nesse estudo demonstramos associações entre um maior tempo em atividade física e menores níveis de PCR, um importante marcador inflamatório nessa população, o que não foi observado em estudos anteriores. Sabendo que os níveis desse marcador podem estar elevados nesses pacientes, a participação em atividade física poderia ser uma estratégia não farmacológica eficaz em reduzir ou

ao menos não exacerbar inflamação nesses pacientes (BENATTI e PEDERSEN, 2015; PEDERSEN e SALTIN, 2015).

Até o momento, não se sabe ao certo se há pontos de corte em que o comportamento sedentário passaria ou deixaria de ser deletério para marcadores de saúde. Um único estudo demonstrou que somente $\geq 9,5$ h/dia de tempo sedentário se associava com um risco elevado de mortalidade por todas as causas (EKELUND *et al.*, 2019). No presente estudo, determinamos um ponto máximo em que houve dissociação entre o tempo sedentário e os desfechos investigados. Nesse sentido, até 6,0 h/dia de tempo sedentário parece se associar com melhor funcionalidade (para um dos testes esse ponto de “dissociação” foi ~ 10 h/dia) e menor risco de evento cardiovascular, sugerindo que para pacientes com tempo sedentário mais elevados, outros fatores, que não o próprio tempo sedentário, possam ter maior peso na piora desses desfechos, como baixo nível de atividade física, uma vez que a participação em atividade física tem associação inversa com esses parâmetros. A associação entre maior fadiga e menor tempo sedentário até o ponto de ~ 6 h/dia foi inesperada, mas esse achado pode sugerir que a manutenção de níveis mínimos desse tipo de comportamento seja necessária para o controle desse sintoma, que é bastante debilitante nesses pacientes. Nesse sentido, um estudo experimental testou o efeito de 5 condições experimentais, nas quais os indivíduos ficavam: 60/0 min (sentado/em pé parado); 50/10 min, 40/20 min, 30/30 min e 20/40 min por 3 horas em dias separados, na percepção de fadiga. A única condição em que houve um aumento nos níveis de fadiga foi a que empregou a estratégia em que os indivíduos permaneceram mais tempo em pé e menos tempo sentado (20/40 min); sugerindo que um tempo sedentário excessivo poderia ser deletério para esse parâmetro (BARBIERI *et al.*, 2020).

Resultados similares foram observados para o tempo em pé parado. No geral, até $\sim 4,0$ h/dia de engajamento nesse comportamento se associou com maior funcionalidade e menores valores de IMC e circunferência. Durações superiores a essas não resultaram em associações mais proeminentes com tais parâmetros. Nesse sentido, pode ser que o engajamento em comportamentos ativos em maiores intensidades seja necessário para que a associação entre maior nível de atividade física e melhores parâmetros de saúde se mantenham. De fato, estudos transversais e experimentais sugerem que realizar atividade física leve ou moderada a vigorosa se associa com maiores benefícios para a saúde do que apenas permanecer em pé (HEALY; WINKLER; OWEN; *et al.*, 2015; LARSEN *et al.*, 2017; WINKLER *et al.*, 2018).

Para atividade física leve, observou-se que é necessário um mínimo de ~1,0 h/dia nesse comportamento para que ele se associe com melhoras na saúde, o que acaba dando um passo adiante em relação ao observado nas regressões lineares, uma vez que tais achados podem servir como um limiar para recomendar um tempo mínimo de engajamento nesse tipo de atividade física para esses pacientes. Estudos que testem até que ponto o engajamento em ≥ 1 h/dia de atividade física leve resulta em um melhor perfil clínico e cardiometabólico são necessários para determinar a precisão desse ponto de corte em pacientes com artrite reumatoide. Em relação ao engajamento em atividade física moderada à vigorosa, qualquer quantidade desse tipo de atividade já se associou com melhores parâmetros clínicos e cardiometabólico, tendo em vista que todos os pontos mínimos para o benefício foram de 0,0 min/dia. Isso significa que pequenos incrementos no nível de atividade física poderiam se associar com melhoras na saúde, em consonância com as recomendações recentes da Organização Mundial de Saúde (OMS) (BULL *et al.*, 2020). As pacientes que foram incluídas nesse estudo realizavam, em média, 9,4 min/dia de atividade física moderada à vigorosa, o que está bem abaixo dos valores observados na população geral (EKELUND *et al.*, 2020) e até mesmo em outras coortes de pacientes com artrite reumatoide (FENTON; DUDA; *et al.*, 2020; FENTON *et al.*, 2017; KHOJA *et al.*, 2016; KHOJA *et al.*, 2018). Dessa forma, é preciso ter cautela, uma vez que esse ponto de corte poderia ser mais elevado em populações mais ativas. Embora esses achados reforcem a importância de se promover um estilo de vida ativo para pacientes com artrite reumatoide, esforços contínuos são necessários para melhor determinar quais os melhores pontos de corte para engajamento em cada tipo de atividade nessa população. Tendo em vista as associações benéficas entre atividade física muito leve (permanecer em pé) e leve e melhores parâmetros de saúde, estudos experimentais deveriam explorar os efeitos de intervenções que utilizam essa estratégia nesses pacientes, especialmente nos que não se engajam em atividades mais intensas durante períodos de atividade da doença ou por conta de limitações físicas.

O presente projeto conta com alguns pontos fortes, dentre eles: o uso da medida padrão ouro para avaliação do comportamento sedentário (ActivPAL[®]) e a avaliação robusta de parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico. Entretanto, cabe listar algumas limitações: (i) o presente estudo é transversal e, portanto, não permite inferir causalidade entre o engajamento em comportamentos ativos e sedentário e os desfechos avaliados; também não podemos descartar a possibilidade de causalidade reversa em algumas associações observadas; (ii) o tamanho amostral

é relativamente pequeno e pode ter afetado a precisão da identificação dos pontos de “dissociação” nas análises de regressão bifásica, para os quais se observou grandes IC95%; entretanto, cabe destacar que este é o estudo com o maior tamanho amostral que avaliou o nível de atividade física nessa população por meio de métodos objetivos; (iii) a maioria dos modelos de regressão segmentada não foram significativamente diferente dos modelos de regressão linear; dessa forma, parece que o modelo linear explica bem a relação entre as variáveis testadas nesse estudo; e (iv) esse estudo foi conduzido em mulheres, pós-menopausa, diagnosticadas com artrite reumatoide e com baixo engajamento em atividade física moderada a vigorosa; dessa forma, os dados não podem ser generalizados para populações com características clínicas e demográficas distintas, como pacientes do sexo masculino e de diferentes faixas etárias.

6.2 Efeitos agudos da interrupção do tempo sedentário em parâmetros metabólicos, marcadores inflamatórios, pressão arterial, dor e mecanismos associados em pacientes com artrite reumatoide

Esse estudo comparou, pela primeira vez, as respostas agudas de marcadores cardiometabólicos e de dor frente a interrupções do tempo sedentário com atividade física leve e a uma sessão de exercício físico em intensidade moderada a vigorosa seguida por comportamento sedentário prolongado em pacientes com artrite reumatoide. Os principais achados foram: (i) o protocolo de interrupções do tempo sedentário com atividade física leve foi capaz de atenuar as respostas pós-prandiais de glicose (-28%), insulina (-28%) e peptídeo C (-27%), ao passo que a sessão de exercício físico em intensidade moderada a vigorosa apenas atenuou as respostas de peptídeo C (-20%); (ii) os benefícios metabólicos promovidos pelo protocolo de interrupções do tempo sedentário foram observados ao longo do período de 8 horas, mas a exposição ao comportamento sedentário prolongado anulou os benefícios do exercício físico no período que sucede o almoço; (iii) o protocolo de interrupções do tempo sedentário resultou na redução do *milieu* inflamatório, o que não ocorreu após a sessão de exercício físico; (iv) o exercício físico, mas não o protocolo de interrupções do tempo sedentário, promoveu respostas hipotensivas e mudanças na concentração de classes e subclasses de lipídios. Em conjunto, os resultados revelam efeitos benéficos e distintos das estratégias testadas no presente estudo (*i.e.*, interrupções do tempo

sedentário e exercício físico em intensidade moderada a vigorosa), sendo que a interrupção do tempo sedentário emerge como potencial estratégia para reduzir os riscos cardiometabólicos associados ao excesso de tempo sedentário em pacientes com artrite reumatoide.

Os achados de que a promoção de interrupções do tempo sedentário melhora as respostas de glicose, insulina e peptídeo C, mas não triglicérides, estão alinhados com a literatura da área que demonstra resultados similares em populações saudáveis e com condições crônicas (*i.e.*, obesidade e diabetes tipo 2) (CHASTIN *et al.*, 2018; SAUNDERS *et al.*, 2018). Entretanto, embora uma sessão aguda de exercício físico parece promover benefícios cardiometabólicos ao longo de todo o dia em adultos jovens e idosos saudáveis (HOMER *et al.*, 2017; WHEELER *et al.*, 2020), os benefícios dessa estratégia para os pacientes com artrite reumatoide foram restritos ao período de 4 horas após o café da manhã uma vez que a exposição ao comportamento sedentário prolongado anulou esses efeitos no período de 4 horas após o almoço. Como os benefícios associados às interrupções do tempo sedentário com atividade física leve parecem ser se manter ao longo de todo o dia, pacientes com artrite reumatoide poderiam ser incentivados a se engajar regularmente em interrupções do tempo sedentário para melhorar desfechos cardiometabólicos, seguindo recomendações de saúde pública recentes que sugerem que toda forma de movimento conta para melhorar a saúde, inclusive atividade física leve (BULL *et al.*, 2020).

Em adultos com obesidade central, as concentrações de IL-6 parecem aumentar continuamente com a exposição ao comportamento sedentário prolongado, o que não foi atenuado com interrupções do tempo sedentário com atividade física moderada (CHEN *et al.*, 2018). No presente estudo, interrupções do tempo sedentário com atividade física leve também não foram capazes de alterar as concentrações de IL-6, mas promoveram a redução das concentrações de IL-1 β , IL-1ra, IL-10 e TNF- α . Como os níveis basais dessas citocinas podem estar elevados em pacientes com artrite reumatoide (ALEX *et al.*, 2007), a interrupção do tempo sedentário emerge como uma potencial estratégia imunorregulatória capaz de reduzir o *milieu* inflamatório nessa doença. Por outro lado, o exercício físico promoveu mudanças discretas nos níveis de citocinas, o que fortalece a ideia de que atividades intensas não exacerbam inflamação em pacientes com artrite reumatoide (BENATTI e PEDERSEN, 2015; PEDERSEN e SALTIN, 2015).

De maneira geral, as melhoras observadas nas respostas de glicose, insulina e citocinas pró e anti-inflamatórias foram mais pronunciadas com a realização de interrupções do tempo sedentário do que com exercício físico em intensidade moderada a vigorosa. Considerando que esses

benefícios se mantenham no médio- e longo-prazo, esses achados são de grande relevância clínica para pacientes com artrite reumatoide que não participam de programas de treinamento físico por conta de limitações físicas ou outras barreiras (VELDHUIJZEN VAN ZANTEN *et al.*, 2015), tendo em vista que as interrupções do tempo sedentário podem ser alternativas viáveis para serem incorporadas na rotina dos pacientes. Entretanto, cabe destacar que o exercício físico foi mais eficaz em reduzir a pressão arterial (*i.e.*, hipotensão pós-exercício), um efeito terapêutico comumente observado em pacientes com hipertensão arterial (CASONATTO *et al.*, 2016). Os achados deste estudo sugerem que embora as interrupções do tempo sedentário tenham um potencial terapêutico, tal estratégia não substitui todos os potenciais benefícios do exercício físico em intensidade moderada a vigorosa em pacientes com artrite reumatoide.

No presente estudo, ambas as estratégias testadas não afetaram os níveis de dor, um dos principais sintomas da doença, das pacientes com artrite reumatoide. Tais achados dão suporte a diversas evidências de que o exercício físico regular é seguro para esses pacientes, mantendo ou até mesmo reduzindo os níveis de dor desses pacientes (HURKMANS *et al.*, 2009; PEDERSEN e SALTIN, 2015). Entretanto, eles vão de encontro aos resultados de estudos agudos em indivíduos com sobrepeso e obesidade que demonstram que as interrupções do tempo sedentário reduziram a sensação de dor e desconforto muscular (KOWALSKY *et al.*, 2018; THORP *et al.*, 2014).

Um único estudo avaliou os efeitos da interrupção do tempo sedentário com exercícios simples de força muscular (*e.g.*, agachamento, elevação de calcanhar e elevação unilateral de joelho) (GRACE *et al.*, 2017). Grace *et al.* (2017) demonstraram que tais atividades alteraram as concentrações de 4 classes e subclasses de lipídios e 37 espécies de lipídios. Nesse estudo, o protocolo de interrupções do tempo sedentário apenas alterou a concentração de ácidos graxos livres (*free fatty acids*), ao passo que o exercício físico alterou 6 classes e subclasses. Tais alterações sugerem redução na inflamação e na ativação plaquetária, e aumento da capacidade antioxidante, de acordo com a função biológica dos lipídios cujas concentrações foram alteradas (ENGELMANN, 2004; HUYNH *et al.*, 2002; KRAYNAK *et al.*, 2020; TANI *et al.*, 2005; WALLNER e SCHMITZ, 2011). Cabe destacar que pacientes com artrite reumatoide parecem apresentar níveis reduzidos de *alkenylphosphatidylethanolamine* e *phosphatidylserine*, o que pode contribuir para o risco cardiometabólico elevado e inflamação articular nesses pacientes (FANG *et al.*, 2016). Nesse estudo, o exercício físico foi capaz de aumentar os níveis de ambas as classes de

lipídios, as quais emergem como novos candidatos moleculares que explicam parcialmente o papel protetor do exercício físico para a saúde cardiometabólica desses pacientes.

Estudos prévios demonstraram que protocolos agudos de interrupção do tempo sedentário foram capazes de alterar a expressão de proteínas e genes envolvidos no metabolismo de carboidratos e de lipídios, fosforilação oxidativa, e desenvolvimento, crescimento e proliferação celular (BERGOUIGNAN *et al.*, 2016; LATOUCHE *et al.*, 2013). Cabe destacar que tais alterações foram mais proeminentes ou apenas ocorreram na condição experimental em que as interrupções do tempo sedentário eram realizadas em intensidade moderada (BERGOUIGNAN *et al.*, 2016; LATOUCHE *et al.*, 2013). No presente estudo, ambas as estratégias testadas foram ineficazes em alterar a expressão de proteínas e genes relacionados com o metabolismo pós-prandial. Esses achados podem ser parcialmente explicados pela intensidade em que as interrupções do tempo sedentário foram realizadas (*i.e.*, intensidade leve) e pelo momento em que as biópsias foram realizadas (*i.e.*, 15 a 30 min após a última interrupção e 7h30 após a sessão de exercício físico), o que pode ter afetado nossa capacidade de detectar alterações na expressão das proteínas e genes testados, uma vez que tais mudanças são transitórias. Estudos futuros devem testar quais seriam as melhores estratégias de interrupção do tempo sedentário e o melhor momento para a realização da biópsia muscular para capturar as alterações na expressão de proteínas e genes.

Recomendações atuais propõem que a atividade física deve ser considerada como parte integral do tratamento de pacientes com artrite reumatoide (RAUSCH OSTHOFF *et al.*, 2018). Nossos resultados avançam essa recomendação ao demonstrar que interrupções do tempo sedentário com atividade física leve é uma estratégia eficaz para redução do risco cardiometabólico nessa doença, assim como o sabido efeito benéfico do exercício físico nessa população (BENATTI e PEDERSEN, 2015; PEDERSEN e SALTIN, 2015). Dado o efeito diferencial da interrupção do tempo sedentário e do exercício físico, reumatologistas e profissionais de saúde poderiam optar em prescrever tais estratégias isoladamente ou em conjunto, tendo como base os sintomas clínicos, capacidade funcional e preferências individuais de seus pacientes. Adicionalmente, estes profissionais devem ter em mente que, para pacientes fisicamente inativos e sedentários, o engajamento em atividade física leve pode ser um primeiro passo em direção ao engajamento em atividades mais intensas. Entretanto, estudos crônicos devem testar a viabilidade dessa estratégia e até que ponto os benefícios promovidos pelas interrupções do tempo sedentário com atividade física leve são mantidos no curto-, médio- e longo-prazo.

O presente projeto conta com alguns pontos fortes, dentre eles: (i) o desenho experimental crossover, no qual o paciente é o seu próprio controle, o que reduz a variabilidade dos dados e permite um tamanho amostral menor; (ii) a investigação concomitante dos efeitos da interrupção do tempo sedentário e do exercício físico; e (iii) a avaliação abrangente das respostas cardiometabólicas em um ambiente bem controlado. Entretanto, cabe listar algumas limitações: (i) o presente estudo testou o efeito das estratégias por um período de 8 horas e não permite concluir se esses resultados se manteriam no longo-prazo; (ii) os efeitos da interrupção do tempo sedentário e do exercício físico foram testados separadamente, novos estudos devem testar o potencial efeito aditivo dessas estratégias; (iii) o tamanho amostral foi calculado para o desfecho primário; portanto, esse estudo pode não ter tido poder suficiente para detectar alterações em alguns desfechos secundários; e (iv) esse estudo foi conduzido em mulheres, pós-menopausa e diagnosticadas com artrite reumatoide; dessa forma, os dados não podem ser generalizados para populações com características clínicas e demográficas distintas, como pacientes do sexo masculino e de diferentes faixas etárias.

6.3 Efeitos crônicos da redução do tempo sedentário em parâmetros clínicos, fatores de risco cardiometabólico e qualidade de vida em pacientes com artrite reumatoide

Esse estudo teve como objetivo investigar a eficácia de uma nova intervenção em reduzir o tempo sedentário, bem como verificar os efeitos da redução do tempo sedentário em parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico de pacientes com artrite reumatoide. O principal achado do estudo foi que, no geral, a intervenção *Take a STAND for Health* foi ineficaz em reduzir o tempo sedentário das pacientes com artrite reumatoide; conseqüentemente, não houve melhora de parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico. Entretanto, a sub-análise feita apenas com pacientes que foram responsivos à intervenção (*i.e.*, reduziram ≥ 30 min/dia de tempo sedentário) demonstrou que a redução do tempo nesse comportamento resultou na melhora da qualidade de vida das pacientes, bem como resultou em uma tendência a atenuação das respostas glicêmicas durante o teste oral de tolerância à glicose. Embora esforços contínuos devam ser direcionados para a identificação de estratégias eficazes em promover comportamentos ativos em pacientes com artrite reumatoide, os achados do presente estudo são alvissareiros na medida em que sugerem que

a atividade física muito leve e leve já são suficientes para promover alguns benefícios à saúde dessa população.

A intervenção *Take a STAND for Health* foi ineficaz em reduzir o tempo sedentário das pacientes com artrite reumatoide. Meta-análises demonstram que intervenções focadas na redução do tempo sedentário são, no geral, eficazes em promover uma pequena redução no tempo nesse comportamento. Por exemplo, Shrestha *et al.* (2018) demonstrou uma redução de 30,2 min/dia (IC95%: -58,5 a -1,9) e Peach *et al.* (2020) demonstrou uma redução de 30,4 min/dia (IC95%: -40,9 a -19,9) (PEACHEY *et al.*, 2020; SHRESTHA *et al.*, 2018). Entretanto, existe uma grande variação entre os estudos no que se refere à eficácia dessas intervenções, sendo que fatores como baixa qualidade do estudo, curta duração do período de intervenção e uso de medidas subjetivas para avaliação do comportamento sedentário (que representam 89%, 83% e 46% dos estudos publicados) geralmente resultam em reduções mais proeminentes do que estudos de maior qualidade, maior duração e que utilizam métodos objetivos de avaliação (PEACHEY *et al.*, 2020). Consequentemente, é difícil determinar qual a real eficácia de intervenções focadas na redução do tempo sedentário, uma vez que, até o presente momento, a literatura da área parece estar enviesada no sentido de superestimar a potencial eficácia desse tipo de estratégia (PEACHEY *et al.*, 2020). Dessa forma, esforços contínuos devem ser direcionados para a realização de estudos de alta qualidade com o objetivo de identificar quais seriam as estratégias mais eficazes para a redução do tempo sedentário, bem como os fatores que afetam a eficácia das mesmas (*e.g.*, tipo de população, nível de atividade física inicial, preferência individual, etc.).

Ao nosso conhecimento, apenas um outro grupo de pesquisa dinamarquês testou a eficácia de uma estratégia de redução do tempo sedentário em pacientes artrite reumatoide, que se tratava de uma intervenção envolvendo palestras motivacionais e mensagens de texto. Em um estudo piloto, Thomsen *et al.* (2016) verificaram uma pequena redução, não significativa, de ~20 min/dia no tempo sedentário. Em um ensaio clínico randomizado subsequente, Thomsen *et al.* (2017) reportou que uma a mesma intervenção, com a duração de 16 semanas, foi capaz de reduzir o tempo sedentário em 1,6 h/dia no grupo intervenção. No seguimento de 22 meses, os autores observaram que a redução do tempo sedentário foi mantida no grupo intervenção (-1,1 h/dia e 57% dos pacientes reduziram ≥ 50 min/dia de tempo sedentário) (THOMSEN *et al.*, 2020). No presente estudo, a intervenção testada não reduziu o tempo sedentário significativamente no grupo

intervenção (-0,1 h/dia); entretanto, 41% das pacientes desse grupo reduziram o tempo sedentário em pelo menos 30 min/dia e 33% reduziram em pelo menos 50 min/dia.

Em linhas gerais, a intervenção do estudo dinamarquês teve uma maior eficácia do que a do presente estudo. Entretanto, cabe cautela na hora de comparar diretamente a eficácia dessas intervenções, já que a forma de análise dos dados do ActivPAL® foram distintas. O grupo dinamarquês não ajustou os dados para o tempo de uso do equipamento, o que pode afetar a interpretação dos dados uma vez que até mesmo pequenas diferenças no tempo de uso do equipamento, como 1 hora, impactam as estimativas de tempo em cada comportamento. Por conta disso, emergem algumas inconsistências. Por exemplo, no estudo de 2017, o grupo intervenção apresenta uma redução de 1,6 h/dia no tempo sedentário e um aumento de 1,75 h/dia em comportamentos ativos (atividades que poderiam substituir o tempo sedentário) (THOMSEN *et al.*, 2017). O mesmo ocorre no estudo de 2020: uma redução de 1,1 h/dia no tempo sedentário e um aumento de 0,5 h/dia em comportamentos ativos (THOMSEN *et al.*, 2020). Se a medida de acelerometria fosse, de fato, acurada neste estudo, esperar-se-ia uma compatibilidade entre a redução do tempo sedentário e o aumento do tempo em atividade física, já que se tratam de variáveis proporcionalmente inversas. Alguns outros fatores também podem ter afetado a diferença entre a eficácia das intervenções, dentre eles: as características da própria doença (*i.e.*, as pacientes incluídas no presente estudo tinham menor capacidade funcional relacionada à doença [HAQ: 1,2 vs. 0,7] e maior tempo de doença [20 vs. 15 anos]), o tempo sedentário no período basal (*i.e.*, os participantes do estudo publicado tinham maior tempo sedentário no período basal 9,8 vs. 8,5 h/dia) e diferença entre os grupos intervenção e controle no período basal (*i.e.*, no estudo dinamarquês o grupo intervenção tinha maior tempo sedentário, dor e fadiga, desfechos estes que melhoraram significativamente no grupo intervenção, ao passo que nesse estudo os grupos não apresentavam diferenças no período basal).

No presente estudo, 27 pacientes (64%) relataram que houve períodos nos quais elas não conseguiram realizar as metas por sintomas como dor e cansaço (fadiga) em virtude da agudização da doença, sendo que isso foi recorrente na maioria dos casos (93%). De fato, parece que as principais barreiras para que os pacientes não se engajem em atividade física são os próprios sintomas da doença (*e.g.*, dor, fadiga, rigidez e mobilidade reduzida) (VELDHUIJZEN VAN ZANTEN *et al.*, 2015). Ao que parece, nem atividades tão simples como atividades em intensidade muito leve e leve seriam viáveis para combater a redução no nível de atividade física em virtude

da agudização da doença, o que vai de encontro à ideia de que esse tipo de intervenção seria viável até mesmo nesses períodos. Esforços contínuos devem ser direcionados para identificar estratégias de promoção de atividade física que não sejam afetadas por períodos de agudização da doença, uma vez que essas ocorrências são recorrentes nessa população e períodos prolongados de redução do nível de atividade física poderiam resultar na piora da saúde musculoesquelética e metabólica (BOWDEN DAVIES *et al.*, 2019; KROGH-MADSEN *et al.*, 2010; OIKAWA *et al.*, 2019).

Uma meta-análise demonstrou que a redução do tempo sedentário promoveu melhoras discretas no peso corporal (-0,6 kg), circunferência de cintura (-0,7 cm), percentual de gordura (-0,3%), pressão arterial sistólica (-1,1 mmHg), insulina (-1.4 pM) e colesterol HDL (0,04 mM); entretanto, houve uma grande heterogeneidade entre os estudos para esses desfechos, o que indica que algumas intervenções foram eficazes, outras não, e que essa estratégia pode ser benéfica apenas para algumas populações, embora não haja evidência suficiente para determinar ao certo quais seriam os fatores que afetam o potencial benefício dessa estratégia (HADGRAFT *et al.*, 2020). Em relação aos efeitos da redução do tempo sedentário em pacientes com artrite reumatoide, a intervenção testada pelo estudo dinamarquês resultou em melhora da dor, fadiga e qualidade de vida desses pacientes, desfechos clínicos importantes nessa população (THOMSEN *et al.*, 2017). Cabe ressaltar que tais melhoras foram mantidas após 22 meses de seguimento (THOMSEN *et al.*, 2020). No presente estudo, reforçamos a ideia de que essa estratégia pode melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Os efeitos cardiometabólicos dessa estratégia foram discretos nessa população. O estudo dinamarquês demonstrou uma pequena redução nos níveis de colesterol total, embora não descartaram a possibilidade disso ser em virtude de mudanças na dieta (THOMSEN *et al.*, 2017), e o presente estudo demonstrou uma tendência à redução das respostas glicêmicas durante um teste oral de tolerância à glicose.

Alguns parâmetros podem ter afetado o tamanho dos potenciais benefícios dessa estratégia no presente estudo: (i) o tempo sedentário de algumas pacientes era relativamente baixo (12 pacientes tinham tempo sedentário entre 3,7 a 7,0 h/dia no período basal), não se sabe ao certo se pessoas que já tem um baixo engajamento nesse tipo de comportamento teriam benefício com uma redução do mesmo; (ii) a redução do tempo sedentário resultou principalmente no aumento do tempo em pé parado, pode ser que houvesse melhoras mais proeminentes nos parâmetros de saúde com o aumento de intensidades mais altas de atividade física (WINKLER *et al.*, 2018); (iii) a duração da intervenção foi relativamente curta, intervenções mais longas poderiam promover

maiores benefícios (HADGRAFT *et al.*, 2020). Estudos futuros devem investigar potenciais fatores que afetam o potencial benefício da redução do tempo sedentário nessa população.

Os benefícios pontuais da redução do tempo sedentário nas pacientes que de fato aderiram a essa estratégia reforçam a ideia de que essa população poderia se beneficiar de um estilo de vida mais ativo (BENATTI e PEDERSEN, 2015; PEDERSEN e SALTIN, 2015). De fato, recomendações atuais propõem que a atividade física (independentemente da intensidade) deve ser considerada como parte integral do tratamento de pacientes com artrite reumatoide (RAUSCH OSTHOFF *et al.*, 2018). Assim como as recomendações populacionais de atividade física incorporaram a redução do tempo sedentário junto às recomendações focadas na prática de atividade física moderada a vigorosa para diversas populações clínicas (BULL *et al.*, 2020). Nesse sentido, reumatologistas e profissionais de saúde deveriam avaliar o nível de atividade física regularmente e considerar a prescrição de ambas as estratégias (exercício físico e redução de tempo sedentário) para os seus pacientes, considerando parâmetros clínicos, funcionalidade e preferências individuais. Entretanto, deve-se ter em mente que: (i) embora as evidências sejam escassas, é provável que os efeitos do exercício físico sejam mais pronunciados do que os da redução do tempo sedentário para alguns desfechos de saúde, como demonstrado por Kozey Keadle *et al.* (2014); (ii) a redução do tempo sedentário pode ser uma estratégia mais viável para pacientes que são inativos e sedentários ou possuem limitações físicas, podendo até mesmo servir como um passo inicial para o engajamento em atividades mais intensas; (iii) o exercício físico pode ser uma boa opção para pacientes que se já movimentam bastante no dia-a-dia, mas ainda falham em atingir as recomendações mínimas de atividade física moderada a vigorosa; e (iv) em um primeiro momento, o objetivo central deve ser a identificação de estratégias que o paciente goste e que o mantenha engajado em atividade física, pois só assim pode-se almejar a potencial melhora clínica e de saúde geral advinda da atividade física.

O presente projeto conta com alguns pontos fortes, dentre eles o desenho experimental randomizado e controlado, e o uso de medidas padrão-ouro para avaliar o comportamento sedentário e o nível de atividade física. Entretanto, cabe listar algumas limitações: (i) a duração da intervenção foi relativamente curta (4 meses), impedindo conclusões acerca da eficácia dessa intervenção (principalmente em quem reduziu o tempo sedentário) e os efeitos da redução do tempo sedentário no longo-prazo; (ii) nesse estudo não incluímos uma quantidade mínima de engajamento em comportamento sedentário como critério de inclusão, o que pode ter afetado a magnitude do

efeito da intervenção em modificar esse comportamento; (iii) nesse estudo testamos o efeito isolado da redução do tempo sedentário, novos estudos devem testar o potencial efeito aditivo da redução do tempo sedentário somada a um programa de exercício físico; (iv) o tamanho amostral para as comparações entre “Responsivos” e “Não responsivos” foi relativamente pequeno; não dá para descartar o fato de que podemos não ter tido poder suficiente para detectar alterações em alguns dos desfechos secundários; (v) esse estudo foi conduzido em mulheres, pós-menopausa e diagnosticadas com artrite reumatoide; dessa forma, os dados não podem ser generalizados para populações com características clínicas e demográficas distintas, como pacientes do sexo masculino e de diferentes faixas etárias.

7 CONCLUSÃO

Nossos estudos demonstram de forma abrangente o impacto negativo do comportamento sedentário na saúde geral de pacientes com artrite reumatoide. O comportamento sedentário deve ser tido como um fator de risco para um pior quadro clínico e saúde geral. Por outro lado, a redução do tempo sedentário emerge como potencial estratégia para atenuar fatores de risco cardiometabólico e melhorar qualidade de vida nessa população (Quadro 1). Estudos futuros devem investigar quais os fatores que afetam a eficácia e viabilidade desse tipo de intervenção em pacientes com artrite reumatoide, bem como se os benefícios promovidos pela redução do tempo sedentário são mantidos ou maximizados no médio- e longo-prazo.

Quadro 1. Evidências prévias, principais achados desta tese e aplicações prática.

<p>O que se sabia antes desse estudo?</p> <ul style="list-style-type: none"> • O tempo excessivo em comportamento sedentário se associa com piores desfechos clínicos e funcionalidade, e maior risco de eventos cardiovasculares e número de comorbidades em pacientes com artrite reumatoide. • O exercício físico é recomendado como parte integral do tratamento da doença, mas a participação nesse tipo de atividade pode não ser viável para alguns pacientes. Nesse sentido, a redução do tempo sedentário pode ser uma alternativa promissora. • Estudos sobre os efeitos da redução do tempo sedentário são escassos, apenas um estudo demonstrou que a redução do tempo sedentário por um período de 4 meses melhorou parâmetros clínicos e qualidade de vida nessa população.
<p>O que esse estudo adiciona à literatura?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Até 6,0 h/dia de tempo sedentário parece se associar com melhor funcionalidade e menor risco de evento cardiovascular. Em contraste, ~1,0 h/dia de atividade física leve já se associa com melhores marcadores de saúde. Qualquer atividade física moderada a vigorosa também se associa com benefícios sistêmicos. • As interrupções do tempo sedentário com atividade física leve promovem benefícios distintos do que o exercício físico. No geral, as melhoras observadas nas respostas de glicose, insulina e citocinas foram mais pronunciadas com as interrupções do tempo sedentário, ao passo que os benefícios nas respostas da lipidômica e hipotensivas foram mais evidentes com o exercício físico. • A estratégia de redução do tempo sedentário parece não ser viável para todos os pacientes com artrite reumatoide. No entanto, essa estratégia parece melhorar a qualidade de vida e as respostas glicêmicas em pacientes que conseguem modificar esse comportamento.
<p>Como esses achados impactam a prática clínica?</p> <ul style="list-style-type: none"> • O comportamento sedentário deve ser visto como um fator de risco modificável em pacientes com artrite reumatoide. • A redução do tempo sedentário emerge como potencial estratégia para atenuar fatores de risco cardiometabólico e melhorar qualidade de vida nessa população. • Reumatologistas e profissionais da saúde devem avaliar e prescrever atividade física e recomendar a interrupção do tempo sedentário para os seus pacientes, considerando sintomas, capacidade funcional, preferências e limitações individuais.

REFERÊNCIAS

- AADAHL, M.; LINNEBERG, A.; MOLLER, T. C.; ROSENORN, S. *et al.* Motivational counseling to reduce sitting time: a community-based randomized controlled trial in adults. **Am J Prev Med**, 47, n. 5, p. 576-586, Nov 2014.
- ABDUL-GHANI, M. A.; MATSUDA, M.; BALAS, B.; DEFRONZO, R. A. Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test. **Diabetes Care**, 30, n. 1, p. 89-94, Jan 2007.
- ABOUASSI, H.; CONNELLY, M. A.; BATEMAN, L. A.; TUNE, K. N. *et al.* Does a lack of physical activity explain the rheumatoid arthritis lipid profile? **Lipids Health Dis**, 16, n. 1, p. 39, Feb 10 2017.
- ALAMANOS, Y.; VOULGARI, P. V.; DROSOS, A. A. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. **Semin Arthritis Rheum**, 36, n. 3, p. 182-188, Dec 2006.
- ALCORN, N.; SAUNDERS, S.; MADHOK, R. Benefit-risk assessment of leflunomide: an appraisal of leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing. **Drug Saf**, 32, n. 12, p. 1123-1134, 2009.
- ALETAHA, D.; ALASTI, F.; SMOLEN, J. S. Rheumatoid factor, not antibodies against citrullinated proteins, is associated with baseline disease activity in rheumatoid arthritis clinical trials. **Arthritis Res Ther**, 17, p. 229, Aug 26 2015.
- ALETAHA, D.; NEOGI, T.; SILMAN, A. J.; FUNOVITS, J. *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. **Arthritis Rheum**, 62, n. 9, p. 2569-2581, Sep 2010.
- ALETAHA, D.; SMOLEN, J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. **Clin Exp Rheumatol**, 23, n. 5 Suppl 39, p. S100-108, Sep-Oct 2005.
- ALEX, P.; SZODORAY, P.; KNOWLTON, N.; DOZMOROV, I. M. *et al.* Multiplex serum cytokine monitoring as a prognostic tool in rheumatoid arthritis. **Clin Exp Rheumatol**, 25, n. 4, p. 584-592, Jul-Aug 2007.
- ALMEIDA, G. J.; WASKO, M. C.; JEONG, K.; MOORE, C. G. *et al.* Physical activity measured by the SenseWear Armband in women with rheumatoid arthritis. **Phys Ther**, 91, n. 9, p. 1367-1376, Sep 2011.

ALPIZAR-RODRIGUEZ, D.; FINCKH, A. Environmental factors and hormones in the development of rheumatoid arthritis. **Semin Immunopathol**, 39, n. 4, p. 461-468, Jun 2017.

AVINA-ZUBIETA, J. A.; THOMAS, J.; SADATSAFAVI, M.; LEHMAN, A. J. *et al.* Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. **Ann Rheum Dis**, 71, n. 9, p. 1524-1529, Sep 2012.

BACCHETTI, P. Current sample size conventions: flaws, harms, and alternatives. **BMC Med**, 8, p. 17, Mar 22 2010.

BACCHETTI, P.; MCCULLOCH, C. E.; SEGAL, M. R. Simple, defensible sample sizes based on cost efficiency. **Biometrics**, 64, n. 2, p. 577-585; discussion 586-594, Jun 2008.

BALDUCCI, S.; D'ERRICO, V.; HAXHI, J.; SACCHETTI, M. *et al.* Effect of a Behavioral Intervention Strategy on Sustained Change in Physical Activity and Sedentary Behavior in Patients With Type 2 Diabetes: The IDES_2 Randomized Clinical Trial. **JAMA**, 321, n. 9, p. 880-890, Mar 5 2019.

BALDUCCI, S.; D'ERRICO, V.; HAXHI, J.; SACCHETTI, M. *et al.* Effect of a Behavioral Intervention Strategy for Adoption and Maintenance of a Physically Active Lifestyle: The Italian Diabetes and Exercise Study 2 (IDES_2): A Randomized Controlled Trial. **Diabetes Care**, 40, n. 11, p. 1444-1452, Nov 2017.

BARBIERI, D. F.; BRUSACA, L. A.; MATHIASSEN, S. E.; OLIVEIRA, A. B. Effects of Time in Sitting and Standing on Pleasantness, Acceptability, Fatigue, and Pain When Using a Sit-Stand Desk: An Experiment on Overweight and Normal-Weight Subjects. **J Phys Act Health**, p. 1-9, Nov 2 2020.

BARONE GIBBS, B.; PETTEE GABRIEL, K.; REIS, J. P.; JAKICIC, J. M. *et al.* Cross-sectional and longitudinal associations between objectively measured sedentary time and metabolic disease: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. **Diabetes Care**, 38, n. 10, p. 1835-1843, Oct 2015.

BASS, J. J.; WILKINSON, D. J.; RANKIN, D.; PHILLIPS, B. E. *et al.* An overview of technical considerations for Western blotting applications to physiological research. **Scand J Med Sci Sports**, 27, n. 1, p. 4-25, Jan 2017.

BENATTI, F. B.; LARSEN, S. A.; KOFOED, K.; NIELSEN, S. T. *et al.* Intermittent Standing but not a Moderate Exercise Bout Reduces Postprandial Glycemia. **Med Sci Sports Exerc**, 49, n. 11, p. 2305-2314, Nov 2017.

BENATTI, F. B.; PEDERSEN, B. K. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. **Nat Rev Rheumatol**, 11, n. 2, p. 86-97, Feb 2015.

BENJAMINI, Y.; HOCHBERG, Y. Controlling the False Discovery Rate - a Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. **Journal of the Royal Statistical Society Series B-Statistical Methodology**, 57, n. 1, p. 289-300, 1995.

BERGOUIGNAN, A.; LATOUCHE, C.; HEYWOOD, S.; GRACE, M. S. *et al.* Frequent interruptions of sedentary time modulates contraction- and insulin-stimulated glucose uptake pathways in muscle: Ancillary analysis from randomized clinical trials. **Sci Rep**, 6, p. 32044, Aug 24 2016.

BISWAS, A.; OH, P. I.; FAULKNER, G. E.; BAJAJ, R. R. *et al.* Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. **Ann Intern Med**, 162, n. 2, p. 123-132, Jan 20 2015.

BOWDEN DAVIES, K. A.; PICKLES, S.; SPRUNG, V. S.; KEMP, G. J. *et al.* Reduced physical activity in young and older adults: metabolic and musculoskeletal implications. **Ther Adv Endocrinol Metab**, 10, p. 2042018819888824, 2019.

BRENNAN, F. M.; MCINNES, I. B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. **J Clin Invest**, 118, n. 11, p. 3537-3545, Nov 2008.

BRUCE, B.; FRIES, J. F. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). **Clin Exp Rheumatol**, 23, n. 5 Suppl 39, p. S14-18, Sep-Oct 2005.

BULL, F. C.; AL-ANSARI, S. S.; BIDDLE, S.; BORODULIN, K. *et al.* World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. **Br J Sports Med**, 54, n. 24, p. 1451-1462, Dec 2020.

CALLAHAN, L. F.; PINCUS, T. Education, self-care, and outcomes of rheumatic diseases: further challenges to the "biomedical model" paradigm. **Arthritis Care Res**, 10, n. 5, p. 283-288, Oct 1997.

CARPENTER, L.; NIKIPHOROU, E.; SHARPE, R.; NORTON, S. *et al.* Have radiographic progression rates in early rheumatoid arthritis changed? A systematic review and meta-analysis of long-term cohorts. **Rheumatology (Oxford)**, Mar 8 2016.

CARSON, V.; WONG, S. L.; WINKLER, E.; HEALY, G. N. *et al.* Patterns of sedentary time and cardiometabolic risk among Canadian adults. **Prev Med**, 65, p. 23-27, Aug 2014.

CASONATTO, J.; GOESSLER, K. F.; CORNELISSEN, V. A.; CARDOSO, J. R. *et al.* The blood pressure-lowering effect of a single bout of resistance exercise: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **Eur J Prev Cardiol**, 23, n. 16, p. 1700-1714, Nov 2016.

CHALDER, T.; BERELOWITZ, G.; PAWLIKOWSKA, T.; WATTS, L. *et al.* Development of a fatigue scale. **J Psychosom Res**, 37, n. 2, p. 147-153, 1993.

CHASTIN, S. F.; EGERTON, T.; LEASK, C.; STAMATAKIS, E. Meta-analysis of the relationship between breaks in sedentary behavior and cardiometabolic health. **Obesity (Silver Spring)**, 23, n. 9, p. 1800-1810, Sep 2015.

CHASTIN, S. F. M.; DE CRAEMER, M.; DE COCKER, K.; POWELL, L. *et al.* How does light-intensity physical activity associate with adult cardiometabolic health and mortality? Systematic review with meta-analysis of experimental and observational studies. **Br J Sports Med**, Apr 25 2018.

CHAU, J. Y.; GRUNSEIT, A. C.; CHEY, T.; STAMATAKIS, E. *et al.* Daily sitting time and all-cause mortality: a meta-analysis. **PLoS One**, 8, n. 11, p. e80000, 2013.

CHEN, Y. C.; BETTS, J. A.; WALHIN, J. P.; THOMPSON, D. Adipose Tissue Responses to Breaking Sitting in Men and Women with Central Adiposity. **Med Sci Sports Exerc**, 50, n. 10, p. 2049-2057, Oct 2018.

CHEN, Y. F.; JOBANPUTRA, P.; BARTON, P.; BRYAN, S. *et al.* Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. **Health Technol Assess**, 12, n. 11, p. 1-278, iii, Apr 2008.

CHU, A. H.; NG, S. H.; TAN, C. S.; WIN, A. M. *et al.* A systematic review and meta-analysis of workplace intervention strategies to reduce sedentary time in white-collar workers. **Obes Rev**, 17, n. 5, p. 467-481, May 2016.

CICONELLI, R. M.; FERRAZ, M. B.; SANTOS, W.; MEINÃO, I. *et al.* [Brazilian-Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure]. **Rev Bras Rheumatol**, 39, n. 3, p. 8, 1999.

CLIMIE, R. E.; WHEELER, M. J.; GRACE, M.; LAMBERT, E. *et al.* Simple Intermittent Resistance Activity Mitigates the Detrimental Effect of Prolonged Unbroken Sitting on Arterial Function in Overweight and Obese Adults. **J Appl Physiol (1985)**, Sep 6 2018.

COLBERG, S. R.; SIGAL, R. J.; YARDLEY, J. E.; RIDDELL, M. C. *et al.* Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, 39, n. 11, p. 2065-2079, Nov 2016.

CONCEICAO, M. S.; BONGANHA, V.; VECHIN, F. C.; BERTON, R. P. *et al.* Sixteen weeks of resistance training can decrease the risk of metabolic syndrome in healthy postmenopausal women. **Clin Interv Aging**, 8, p. 1221-1228, 2013.

COOPER, A. R.; SEBIRE, S.; MONTGOMERY, A. A.; PETERS, T. J. *et al.* Sedentary time, breaks in sedentary time and metabolic variables in people with newly diagnosed type 2 diabetes. **Diabetologia**, 55, n. 3, p. 589-599, Mar 2012.

DADOUN, S.; ZEBoulON-KTORZA, N.; COMBESCURE, C.; ELHAI, M. *et al.* Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. **Joint Bone Spine**, 80, n. 1, p. 29-33, Jan 2013.

DAVID, J. M.; MATTEI, R. A.; MAUAD, J. L.; DE ALMEIDA, L. G. *et al.* Clinical and laboratory features of patients with rheumatoid arthritis diagnosed at rheumatology services in the Brazilian municipality of Cascavel, PR, Brazil. **Rev Bras Reumatol**, 53, n. 1, p. 57-65, Feb 2013.

DE ROOIJ, B. H.; VAN DER BERG, J. D.; VAN DER KALLEN, C. J.; SCHRAM, M. T. *et al.* Physical Activity and Sedentary Behavior in Metabolically Healthy versus Unhealthy Obese and Non-Obese Individuals - The Maastricht Study. **PLoS One**, 11, n. 5, p. e0154358, 2016.

DEMPSEY, P. C.; HADGRAFT, N. T.; WINKLER, E. A. H.; CLARK, B. K. *et al.* Associations of context-specific sitting time with markers of cardiometabolic risk in Australian adults. **Int J Behav Nutr Phys Act**, 15, n. 1, p. 114, Nov 20 2018.

DEMPSEY, P. C.; LARSEN, R. N.; SETHI, P.; SACRE, J. W. *et al.* Benefits for Type 2 Diabetes of Interrupting Prolonged Sitting With Brief Bouts of Light Walking or Simple Resistance Activities. **Diabetes Care**, 39, n. 6, p. 964-972, Jun 2016.

DEMPSEY, P. C.; LARSEN, R. N.; WINKLER, E. A. H.; OWEN, N. *et al.* Prolonged uninterrupted sitting elevates postprandial hyperglycaemia proportional to degree of insulin resistance. **Diabetes Obes Metab**, 20, n. 6, p. 1526-1530, Jun 2018.

DIAZ, K. M.; HOWARD, V. J.; HUTTO, B.; COLABIANCHI, N. *et al.* Patterns of Sedentary Behavior and Mortality in U.S. Middle-Aged and Older Adults: A National Cohort Study. **Ann Intern Med**, Sep 12 2017.

DIFFIN, J. G.; LUNT, M.; MARSHALL, T.; CHIPPING, J. R. *et al.* Has the severity of rheumatoid arthritis at presentation diminished over time? **J Rheumatol**, 41, n. 8, p. 1590-1599, Aug 2014.

DONAHUE, K. E.; GARTLEHNER, G.; JONAS, D. E.; LUX, L. J. *et al.* Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. **Ann Intern Med**, 148, n. 2, p. 124-134, Jan 15 2008.

DORAN, M. F.; POND, G. R.; CROWSON, C. S.; O'FALLON, W. M. *et al.* Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. **Arthritis Rheum**, 46, n. 3, p. 625-631, Mar 2002.

DOUGADOS, M. Comorbidities in rheumatoid arthritis. **Curr Opin Rheumatol**, 28, n. 3, p. 282-288, May 2016.

DUNSTAN, D. W.; KINGWELL, B. A.; LARSEN, R.; HEALY, G. N. *et al.* Breaking up prolonged sitting reduces postprandial glucose and insulin responses. **Diabetes Care**, 35, n. 5, p. 976-983, May 2012.

DUVIVIER, B.; SCHAPER, N.; K. C. HESSELINK, M.; VAN KAN, L. *et al.* **Breaking sitting with light activities vs structured exercise: a randomised crossover study demonstrating benefits for glycaemic control and insulin sensitivity in type 2 diabetes.** 2016.

EKBLOM, B.; LOVGREN, O.; ALDERIN, M.; FRIDSTROM, M. *et al.* Physical performance in patients with rheumatoid arthritis. **Scand J Rheumatol**, 3, n. 3, p. 121-125, 1974.

EKDAHL, C.; BROMAN, G. Muscle strength, endurance, and aerobic capacity in rheumatoid arthritis: a comparative study with healthy subjects. **Ann Rheum Dis**, 51, n. 1, p. 35-40, Jan 1992.

EKELUND, U.; TARP, J.; FAGERLAND, M. W.; JOHANNESSEN, J. S. *et al.* Joint associations of accelerometer measured physical activity and sedentary time with all-cause mortality: a harmonised meta-analysis in more than 44 000 middle-aged and older individuals. **Br J Sports Med**, 54, n. 24, p. 1499-1506, Dec 2020.

EKELUND, U.; TARP, J.; STEENE-JOHANNESSEN, J.; HANSEN, B. H. *et al.* Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. **BMJ**, 366, p. 14570, Aug 21 2019.

ENGELEN, L.; GALE, J.; CHAU, J. Y.; HARDY, L. L. *et al.* Who is at risk of chronic disease? Associations between risk profiles of physical activity, sitting and cardio-metabolic disease in Australian adults. **Aust N Z J Public Health**, Dec 13 2016.

ENGELMANN, B. Plasmalogens: targets for oxidants and major lipophilic antioxidants. **Biochem Soc Trans**, 32, n. Pt 1, p. 147-150, Feb 2004.

ENSRUD, K. E.; BLACKWELL, T. L.; CAULEY, J. A.; DAM, T. T. *et al.* Objective measures of activity level and mortality in older men. **J Am Geriatr Soc**, 62, n. 11, p. 2079-2087, Nov 2014.

EVANS, R. E.; FAWOLE, H. O.; SHERIFF, S. A.; DALL, P. M. *et al.* Point-of-choice prompts to reduce sitting time at work: a randomized trial. **Am J Prev Med**, 43, n. 3, p. 293-297, Sep 2012.

EVENSON, K. R.; BUCHNER, D. M.; MORLAND, K. B. Objective measurement of physical activity and sedentary behavior among US adults aged 60 years or older. **Prev Chronic Dis**, 9, p. E26, 2012.

EVENSON, K. R.; BUTLER, E. N.; ROSAMOND, W. D. Prevalence of physical activity and sedentary behavior among adults with cardiovascular disease in the United States. **J Cardiopulm Rehabil Prev**, 34, n. 6, p. 406-419, Nov-Dec 2014.

FAHY, E.; SUBRAMANIAM, S.; MURPHY, R. C.; NISHIJIMA, M. *et al.* Update of the LIPID MAPS comprehensive classification system for lipids. **J Lipid Res**, 50 Suppl, p. S9-14, Apr 2009.

FANG, L.; MUNDRA, P.; FAN, F.; GALVIN, A. *et al.* Plasma lipidomic profiling in patients with rheumatoid arthritis. **Metabolomics**, 12, 07/27 2016.

U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA guidance on conduct of clinical trials of medical products during COVID-19 pandemic: guidance for industry, investigators, and institutional review boards. 2020.

FEINGLASS, J.; LEE, J.; SEMANIK, P.; SONG, J. *et al.* The effects of daily weather on accelerometer-measured physical activity. **J Phys Act Health**, 8, n. 7, p. 934-943, Sep 2011.

FEINGLASS, J.; SONG, J.; SEMANIK, P.; LEE, J. *et al.* Association of functional status with changes in physical activity: insights from a behavioral intervention for participants with arthritis. **Arch Phys Med Rehabil**, 93, n. 1, p. 172-175, Jan 2012.

FENTON, S. A. M.; DUDA, J. L.; VELDHUIJZEN VAN ZANTEN, J.; METSIOS, G. S. *et al.* Theory-informed interventions to promote physical activity and reduce sedentary behaviour in rheumatoid arthritis: a critical review of the literature. **Mediterr J Rheumatol**, 31, n. 1, p. 19-41, Mar 2020.

FENTON, S. A. M.; NTOUMANIS, N.; DUDA, J. L.; METSIOS, G. S. *et al.* Diurnal patterns of sedentary time in rheumatoid arthritis: associations with cardiovascular disease risk. **RMD Open**, 6, n. 2, Jul 2020.

FENTON, S. A. M.; SANDOO, A.; METSIOS, G. S.; DUDA, J. L. *et al.* Sitting time is negatively related to microvascular endothelium-dependent function in rheumatoid arthritis. **Microvasc Res**, 117, p. 57-60, May 2018.

FENTON, S. A. M.; VELDHUIJZEN VAN ZANTEN, J.; KITAS, G. D.; DUDA, J. L. *et al.* Sedentary behaviour is associated with increased long-term cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis independently of moderate-to-vigorous physical activity. **BMC Musculoskelet Disord**, 18, n. 1, p. 131, Mar 29 2017.

FERRAZ, M. B.; OLIVEIRA, L. M.; ARAUJO, P. M.; ATRA, E. *et al.* Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. **J Rheumatol**, 17, n. 6, p. 813-817, Jun 1990.

FINCKH, A.; CHOI, H. K.; WOLFE, F. Progression of radiographic joint damage in different eras: trends towards milder disease in rheumatoid arthritis are attributable to improved treatment. **Ann Rheum Dis**, 65, n. 9, p. 1192-1197, Sep 2006.

FISHMAN, E. I.; STEEVES, J. A.; ZIPUNNIKOV, V.; KOSTER, A. *et al.* Association between Objectively Measured Physical Activity and Mortality in NHANES. **Med Sci Sports Exerc**, 48, n. 7, p. 1303-1311, Jul 2016.

FOLEY, B.; ENGELEN, L.; GALE, J.; BAUMAN, A. *et al.* Sedentary Behavior and Musculoskeletal Discomfort Are Reduced When Office Workers Trial an Activity-Based Work Environment. **J Occup Environ Med**, 58, n. 9, p. 924-931, Sep 2016.

FONG, Y.; HUANG, Y.; GILBERT, P. B.; PERMAR, S. R. chngpt: threshold regression model estimation and inference. **BMC Bioinformatics**, 18, n. 1, p. 454, Oct 16 2017.

FREEDSON, P. S.; MELANSON, E.; SIRARD, J. Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer. **Med Sci Sports Exerc**, 30, n. 5, p. 777-781, May 1998.

GARDINER, P. A.; EAKIN, E. G.; HEALY, G. N.; OWEN, N. Feasibility of Reducing Older Adults' Sedentary Time. **American Journal of Preventive Medicine**, 41, n. 2, p. 174-177, 2011/08/01/ 2011.

GILBERT, A. L.; LEE, J.; EHRLICH-JONES, L.; SEMANIK, P. A. *et al.* A randomized trial of a motivational interviewing intervention to increase lifestyle physical activity and improve self-reported function in adults with arthritis. **Semin Arthritis Rheum**, 47, n. 5, p. 732-740, Apr 2018.

GILBERT, A. L.; LEE, J.; MA, M.; SEMANIK, P. A. *et al.* Comparison of Subjective and Objective Measures of Sedentary Behavior Using the Yale Physical Activity Survey and Accelerometry in Patients With Rheumatoid Arthritis. **J Phys Act Health**, 13, n. 4, p. 371-376, Apr 2016.

GONZALEZ, A.; ICEN, M.; KREMERS, H. M.; CROWSON, C. S. *et al.* Mortality trends in rheumatoid arthritis: the role of rheumatoid factor. **J Rheumatol**, 35, n. 6, p. 1009-1014, Jun 2008.

GONZALEZ, A.; MARADIT KREMERS, H.; CROWSON, C. S.; NICOLA, P. J. *et al.* The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. **Arthritis Rheum**, 56, n. 11, p. 3583-3587, Nov 2007.

GRACE, M. S.; DEMPSEY, P. C.; SETHI, P.; MUNDRA, P. A. *et al.* Breaking Up Prolonged Sitting Alters the Postprandial Plasma Lipidomic Profile of Adults With Type 2 Diabetes. **J Clin Endocrinol Metab**, 102, n. 6, p. 1991-1999, Jun 1 2017.

GREGERSEN, P. K.; SILVER, J.; WINCHESTER, R. J. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, 30, n. 11, p. 1205-1213, Nov 1987.

GRONTVED, A.; HU, F. B. Television viewing and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a meta-analysis. **JAMA**, 305, n. 23, p. 2448-2455, Jun 15 2011.

GUALANO, B.; SA PINTO, A. L.; PERONDI, B.; LEITE PRADO, D. M. *et al.* Evidence for prescribing exercise as treatment in pediatric rheumatic diseases. **Autoimmun Rev**, 9, n. 8, p. 569-573, Jun 2010.

HADGRAFT, N. T.; WINKLER, E.; CLIMIE, R. E.; GRACE, M. S. *et al.* Effects of sedentary behaviour interventions on biomarkers of cardiometabolic risk in adults: systematic review with meta-analyses. **Br J Sports Med**, Apr 8 2020.

HAGSTROMER, M.; KWAK, L.; OJA, P.; SJOSTROM, M. A 6 year longitudinal study of accelerometer-measured physical activity and sedentary time in Swedish adults. **J Sci Med Sport**, 18, n. 5, p. 553-557, Sep 2015.

HAKKINEN, A.; HANNONEN, P.; HAKKINEN, K. Muscle strength in healthy people and in patients suffering from recent-onset inflammatory arthritis. **Br J Rheumatol**, 34, n. 4, p. 355-360, Apr 1995.

HAKKINEN, A.; HANNONEN, P.; NYMAN, K.; LYYSKI, T. *et al.* Effects of concurrent strength and endurance training in women with early or longstanding rheumatoid arthritis: comparison with healthy subjects. **Arthritis Rheum**, 49, n. 6, p. 789-797, Dec 15 2003.

HAKKINEN, A.; PAKARINEN, A.; HANNONEN, P.; KAUTIAINEN, H. *et al.* Effects of prolonged combined strength and endurance training on physical fitness, body composition and serum hormones in women with rheumatoid arthritis and in healthy controls. **Clin Exp Rheumatol**, 23, n. 4, p. 505-512, Jul-Aug 2005.

HAKKINEN, A.; SOKKA, T.; KOTANIEMI, A.; HANNONEN, P. A randomized two-year study of the effects of dynamic strength training on muscle strength, disease activity, functional capacity, and bone mineral density in early rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, 44, n. 3, p. 515-522, Mar 2001.

HANSEN, B. H.; KOLLE, E.; DYRSTAD, S. M.; HOLME, I. *et al.* Accelerometer-determined physical activity in adults and older people. **Med Sci Sports Exerc**, 44, n. 2, p. 266-272, Feb 2012.

HARRE, U.; GEORGESS, D.; BANG, H.; BOZEC, A. *et al.* Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. **J Clin Invest**, 122, n. 5, p. 1791-1802, May 2012.

HASKELL, W. L.; LEE, I. M.; PATE, R. R.; POWELL, K. E. *et al.* Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Med Sci Sports Exerc**, 39, n. 8, p. 1423-1434, Aug 2007.

HAUGEBERG, G.; HANSEN, I. J.; SOLDAL, D. M.; SOKKA, T. Ten years of change in clinical disease status and treatment in rheumatoid arthritis: results based on standardized monitoring of patients in an ordinary outpatient clinic in southern Norway. **Arthritis Res Ther**, 17, p. 219, Aug 20 2015.

HE, L. I.; WEI, W. r.; CAN, Z. Effects of 12-week brisk walking training on exercise blood pressure in elderly patients with essential hypertension: a pilot study. **Clinical and Experimental Hypertension**, 40, n. 7, p. 673-679, 2018/10/03 2018.

HEALY, G. N.; DUNSTAN, D. W.; SALMON, J.; CERIN, E. *et al.* Breaks in sedentary time: beneficial associations with metabolic risk. **Diabetes Care**, 31, n. 4, p. 661-666, Apr 2008.

HEALY, G. N.; MATTHEWS, C. E.; DUNSTAN, D. W.; WINKLER, E. A. *et al.* Sedentary time and cardio-metabolic biomarkers in US adults: NHANES 2003-06. **Eur Heart J**, 32, n. 5, p. 590-597, Mar 2011.

HEALY, G. N.; WINKLER, E. A.; BRAKENRIDGE, C. L.; REEVES, M. M. *et al.* Accelerometer-derived sedentary and physical activity time in overweight/obese adults with type 2 diabetes: cross-sectional associations with cardiometabolic biomarkers. **PLoS One**, 10, n. 3, p. e0119140, 2015.

HEALY, G. N.; WINKLER, E. A.; OWEN, N.; ANURADHA, S. *et al.* Replacing sitting time with standing or stepping: associations with cardio-metabolic risk biomarkers. **Eur Heart J**, 36, n. 39, p. 2643-2649, Oct 14 2015.

HEALY, G. N.; WINKLER, E. A. H.; EAKIN, E. G.; OWEN, N. *et al.* A Cluster RCT to Reduce Workers' Sitting Time: Impact on Cardiometabolic Biomarkers. **Med Sci Sports Exerc**, 49, n. 10, p. 2032-2039, Oct 2017.

HELMICK, C. G.; FELSON, D. T.; LAWRENCE, R. C.; GABRIEL, S. *et al.* Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. **Arthritis Rheum**, 58, n. 1, p. 15-25, Jan 2008.

HENCHOZ, Y.; BASTARDOT, F.; GUESSOUS, I.; THELER, J. M. *et al.* Physical activity and energy expenditure in rheumatoid arthritis patients and matched controls. **Rheumatology (Oxford)**, 51, n. 8, p. 1500-1507, Aug 2012.

HENSON, J.; EDWARDSON, C. L.; CELIS-MORALES, C. A.; DAVIES, M. J. *et al.* Predictors of the Acute Postprandial Response to Breaking Up Prolonged Sitting. **Med Sci Sports Exerc**, 52, n. 6, p. 1385-1393, Jun 2020.

HENSON, J.; YATES, T.; BIDDLE, S. J.; EDWARDSON, C. L. *et al.* Associations of objectively measured sedentary behaviour and physical activity with markers of cardiometabolic health. **Diabetologia**, 56, n. 5, p. 1012-1020, May 2013.

HERNANDEZ-HERNANDEZ, V.; FERRAZ-AMARO, I.; DIAZ-GONZALEZ, F. Influence of disease activity on the physical activity of rheumatoid arthritis patients. **Rheumatology (Oxford)**, 53, n. 4, p. 722-731, Apr 2014.

HIPPISLEY-COX, J.; COUPLAND, C.; BRINDLE, P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. **BMJ**, 357, p. j2099, May 23 2017.

HOLLAN, I.; MERONI, P. L.; AHEARN, J. M.; COHEN TERVAERT, J. W. *et al.* Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. **Autoimmun Rev**, 12, n. 10, p. 1004-1015, Aug 2013.

HOMER, A. R.; FENEMOR, S. P.; PERRY, T. L.; REHRER, N. J. *et al.* Regular activity breaks combined with physical activity improve postprandial plasma triglyceride, nonesterified fatty acid,

and insulin responses in healthy, normal weight adults: A randomized crossover trial. **J Clin Lipidol**, 11, n. 5, p. 1268-1279 e1261, Sep - Oct 2017.

HOMER, A. R.; TAYLOR, F. C.; DEMPSEY, P. C.; WHEELER, M. J. *et al.* Effect Of Frequency Of Breaks During Prolonged Sitting On Postprandial Metabolism In Type 2 Diabetes: 96 Board #1 May 27 9:30 AM - 11:30 AM. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, 52, n. 7S, p. 9, 2020.

HORNBERG, K.; POMEROY, J.; SANDBERG, C.; ANGSTROM, L. *et al.* Isotemporal Substitution of Time Between Sleep and Physical Activity: Associations With Cardiovascular Risk Factors in Early Rheumatoid Arthritis. **ACR Open Rheumatol**, Feb 11 2021.

HOWLEY, E. T.; BASSETT, D. R., Jr.; WELCH, H. G. Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. **Med Sci Sports Exerc**, 27, n. 9, p. 1292-1301, Sep 1995.

HUFFMAN, K. M.; JESSEE, R.; ANDONIAN, B.; DAVIS, B. N. *et al.* Molecular alterations in skeletal muscle in rheumatoid arthritis are related to disease activity, physical inactivity, and disability. **Arthritis Res Ther**, 19, n. 1, p. 12, Jan 23 2017.

HUFFMAN, K. M.; PIEPER, C. F.; HALL, K. S.; ST CLAIR, E. W. *et al.* Self-efficacy for exercise, more than disease-related factors, is associated with objectively assessed exercise time and sedentary behaviour in rheumatoid arthritis. **Scand J Rheumatol**, 44, n. 2, p. 106-110, 2015.

HUMPHREYS, J. H.; WARNER, A.; CHIPPING, J.; MARSHALL, T. *et al.* Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: results from the Norfolk Arthritis Register. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, 66, n. 9, p. 1296-1301, Sep 2014.

HURKMANS, E.; VAN DER GIESEN, F. J.; VLIET VLIELAND, T. P.; SCHOONES, J. *et al.* Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 4, p. CD006853, Oct 7 2009.

HUYNH, K.; BARLOW, C. K.; JAYAWARDANA, K. S.; WEIR, J. M. *et al.* High-Throughput Plasma Lipidomics: Detailed Mapping of the Associations with Cardiometabolic Risk Factors. **Cell Chem Biol**, 26, n. 1, p. 71-84 e74, Jan 17 2019.

HUYNH, M. L.; FADOK, V. A.; HENSON, P. M. Phosphatidylserine-dependent ingestion of apoptotic cells promotes TGF-beta1 secretion and the resolution of inflammation. **J Clin Invest**, 109, n. 1, p. 41-50, Jan 2002.

IVERSEN, M. D.; FRITS, M.; VON HEIDEKEN, J.; CUI, J. *et al.* Physical Activity and Correlates of Physical Activity Participation Over Three Years in Adults With Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, 69, n. 10, p. 1535-1545, Oct 2017.

JACQUEMIN, C.; SERVY, H.; MOLTO, A.; SELLAM, J. *et al.* Physical Activity Assessment Using an Activity Tracker in Patients with Rheumatoid Arthritis and Axial Spondyloarthritis: Prospective Observational Study. **JMIR Mhealth Uhealth**, 6, n. 1, p. e1, Jan 2 2018.

JOHN, D.; THOMPSON, D. L.; RAYNOR, H.; BIELAK, K. *et al.* Treadmill workstations: a worksite physical activity intervention in overweight and obese office workers. **J Phys Act Health**, 8, n. 8, p. 1034-1043, Nov 2011.

KAIPIAINEN-SEPPANEN, O.; KAUTIAINEN, H. Declining trend in the incidence of rheumatoid factor-positive rheumatoid arthritis in Finland 1980-2000. **J Rheumatol**, 33, n. 11, p. 2132-2138, Nov 2006.

KATZMARZYK, P. T. Standing and mortality in a prospective cohort of Canadian adults. **Med Sci Sports Exerc**, 46, n. 5, p. 940-946, 2014.

KEREKES, G.; NURMOHAMED, M. T.; GONZALEZ-GAY, M. A.; SERES, I. *et al.* Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. **Nat Rev Rheumatol**, 10, n. 11, p. 691-696, Nov 2014.

KHOJA, S. S.; ALMEIDA, G. J.; CHESTER WASKO, M.; TERHORST, L. *et al.* Association of Light-Intensity Physical Activity With Lower Cardiovascular Disease Risk Burden in Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, 68, n. 4, p. 424-431, Apr 2016.

KHOJA, S. S.; MOORE, C. G.; GOODPASTER, B. H.; DELITTO, A. *et al.* Skeletal Muscle Fat and Its Association With Physical Function in Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, 70, n. 3, p. 333-342, Mar 2018.

KIM, Y.; WELK, G. J.; BRAUN, S. I.; KANG, M. Extracting objective estimates of sedentary behavior from accelerometer data: measurement considerations for surveillance and research applications. **PLoS One**, 10, n. 2, p. e0118078, 2015.

KIRWAN, J. R.; BIJLSMA, J. W.; BOERS, M.; SHEA, B. J. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 1, p. CD006356, Jan 24 2007.

KITAS, G. D.; GABRIEL, S. E. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. **Ann Rheum Dis**, 70, n. 1, p. 8-14, Jan 2011.

KOSTER, A.; CASEROTTI, P.; PATEL, K. V.; MATTHEWS, C. E. *et al.* Association of sedentary time with mortality independent of moderate to vigorous physical activity. **PLoS One**, 7, n. 6, p. e37696, 2012.

KOWALSKY, R. J.; PERDOMO, S. J.; TAORMINA, J. M.; KLINE, C. E. *et al.* Effect of Using a Sit-Stand Desk on Ratings of Discomfort, Fatigue, and Sleepiness Across a Simulated Workday in Overweight and Obese Adults. **J Phys Act Health**, 15, n. 10, p. 788-794, Oct 1 2018.

KOZEY KEADLE, S.; LYDEN, K.; STAUDENMAYER, J.; HICKEY, A. *et al.* The independent and combined effects of exercise training and reducing sedentary behavior on cardiometabolic risk factors. **Appl Physiol Nutr Metab**, 39, n. 7, p. 770-780, Jul 2014.

KRAYNAK, C. A.; YAN, D. J.; SUGGS, L. J. Modulating inflammatory macrophages with an apoptotic body-inspired nanoparticle. **Acta Biomater**, 108, p. 250-260, May 2020.

KROGH-MADSEN, R.; THYFAULT, J. P.; BROHOLM, C.; MORTENSEN, O. H. *et al.* A 2-wk reduction of ambulatory activity attenuates peripheral insulin sensitivity. **J Appl Physiol (1985)**, 108, n. 5, p. 1034-1040, May 2010.

LAMB, M. J. E.; WESTGATE, K.; BRAGE, S.; EKELUND, U. *et al.* Prospective associations between sedentary time, physical activity, fitness and cardiometabolic risk factors in people with type 2 diabetes. **Diabetologia**, 59, n. 1, p. 110-120, Jan 2016.

LARSEN, R.; ALI, H.; DEMPSEY, P. C.; GRACE, M. *et al.* Interrupting Sitting Time with Simple Resistance Activities Lowers Postprandial Insulinemia in Adults with Overweight or Obesity. **Obesity (Silver Spring)**, 27, n. 9, p. 1428-1433, Sep 2019.

LARSEN, R. N.; DEMPSEY, P. C.; DILLON, F.; GRACE, M. *et al.* Does the type of activity "break" from prolonged sitting differentially impact on postprandial blood glucose reductions? An exploratory analysis. **Appl Physiol Nutr Metab**, 42, n. 8, p. 897-900, Aug 2017.

LATOUCHE, C.; JOWETT, J. B.; CAREY, A. L.; BERTOVIC, D. A. *et al.* Effects of breaking up prolonged sitting on skeletal muscle gene expression. **J Appl Physiol (1985)**, 114, n. 4, p. 453-460, Feb 15 2013.

LEE, D. M.; WEINBLATT, M. E. Rheumatoid arthritis. **Lancet**, 358, n. 9285, p. 903-911, Sep 15 2001.

LEE, J.; DUNLOP, D.; EHRLICH-JONES, L.; SEMANIK, P. *et al.* Public health impact of risk factors for physical inactivity in adults with rheumatoid arthritis. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, 64, n. 4, p. 488-493, Apr 2012.

LEGGE, A.; BLANCHARD, C.; HANLY, J. G. Physical activity and sedentary behavior in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. **Open Access Rheumatol**, 9, p. 191-200, 2017.

LEWIS, L. K.; ROWLANDS, A. V.; GARDINER, P. A.; STANDAGE, M. *et al.* Small Steps: Preliminary effectiveness and feasibility of an incremental goal-setting intervention to reduce sitting time in older adults. **Maturitas**, 85, p. 64-70, Mar 2016.

LIVAK, K. J.; SCHMITTGEN, T. D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. **Methods**, 25, n. 4, p. 402-408, Dec 2001.

LOH, R.; STAMATAKIS, E.; FOLKERTS, D.; ALLGROVE, J. E. *et al.* Effects of Interrupting Prolonged Sitting with Physical Activity Breaks on Blood Glucose, Insulin and Triacylglycerol Measures: A Systematic Review and Meta-analysis. **Sports Med**, Sep 24 2019.

LOH, R.; STAMATAKIS, E.; FOLKERTS, D.; ALLGROVE, J. E. *et al.* Effects of Interrupting Prolonged Sitting with Physical Activity Breaks on Blood Glucose, Insulin and Triacylglycerol Measures: A Systematic Review and Meta-analysis. **Sports Med**, 50, n. 2, p. 295-330, Feb 2020.

MACEWEN, B. T.; MACDONALD, D. J.; BURR, J. F. A systematic review of standing and treadmill desks in the workplace. **Prev Med**, 70, p. 50-58, Jan 2015.

MARCORA, S. M.; LEMMEY, A. B.; MADDISON, P. J. Can progressive resistance training reverse cachexia in patients with rheumatoid arthritis? Results of a pilot study. **J Rheumatol**, 32, n. 6, p. 1031-1039, Jun 2005.

MARTIN, A.; FITZSIMONS, C.; JEPSON, R.; SAUNDERS, D. H. *et al.* Interventions with potential to reduce sedentary time in adults: systematic review and meta-analysis. **Br J Sports Med**, 49, n. 16, p. 1056-1063, Aug 2015.

MATTHEWS, C. E.; CHEN, K. Y.; FREEDSON, P. S.; BUCHOWSKI, M. S. *et al.* Amount of time spent in sedentary behaviors in the United States, 2003-2004. **Am J Epidemiol**, 167, n. 7, p. 875-881, Apr 1 2008.

MATTHEWS, C. E.; GEORGE, S. M.; MOORE, S. C.; BOWLES, H. R. *et al.* Amount of time spent in sedentary behaviors and cause-specific mortality in US adults. **Am J Clin Nutr**, 95, n. 2, p. 437-445, Feb 2012.

MATTHEWS, D. R.; HOSKER, J. P.; RUDENSKI, A. S.; NAYLOR, B. A. *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, 28, n. 7, p. 412-419, Jul 1985.

MCCARTHY, M.; EDWARDSON, C. L.; DAVIES, M. J.; HENSON, J. *et al.* Fitness Moderates Glycemic Responses to Sitting and Light Activity Breaks. **Med Sci Sports Exerc**, 49, n. 11, p. 2216-2222, Nov 2017.

MCINNES, I. B.; SCHETT, G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Nat Rev Immunol**, 7, n. 6, p. 429-442, Jun 2007.

MCINNES, I. B.; SCHETT, G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. **N Engl J Med**, 365, n. 23, p. 2205-2219, Dec 8 2011.

MCKENNA, S.; TIERNEY, M.; O'NEILL, A.; FRASER, A. *et al.* Sleep and physical activity: a cross-sectional objective profile of people with rheumatoid arthritis. **Rheumatol Int**, 38, n. 5, p. 845-853, May 2018.

METSIOS, G. S.; STAVROPOULOS-KALINOGLU, A.; PANOULAS, V. F.; WILSON, M. *et al.* Association of physical inactivity with increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, 16, n. 2, p. 188-194, Apr 2009.

METSIOS, G. S.; STAVROPOULOS-KALINOGLU, A.; VELDHUIJZEN VAN ZANTEN, J. J.; NIGHTINGALE, P. *et al.* Individualised exercise improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, 73, n. 4, p. 748-751, Apr 2014.

MINICHELLO, E.; SEMERANO, L.; BOISSIER, M. C. Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. **Joint Bone Spine**, 83, n. 6, p. 625-630, Dec 2016.

MUNNEKE, M.; DE JONG, Z.; ZWINDERMAN, A. H.; TIJHUIS, G. J. *et al.* The value of a continuous ambulatory activity monitor to quantify the amount and intensity of daily activity in patients with rheumatoid arthritis. **J Rheumatol**, 28, n. 4, p. 745-750, Apr 2001.

NEUHAUS, M.; EAKIN, E. G.; STRAKER, L.; OWEN, N. *et al.* Reducing occupational sedentary time: a systematic review and meta-analysis of evidence on activity-permissive workstations. **Obes Rev**, 15, n. 10, p. 822-838, Oct 2014.

NEVES, M., Jr.; BARRETO, G.; BOOBIS, L.; HARRIS, R. *et al.* Incidence of adverse events associated with percutaneous muscular biopsy among healthy and diseased subjects. **Scand J Med Sci Sports**, 22, n. 2, p. 175-178, Apr 2012.

NEWCOMER, K. L.; KRUG, H. E.; MAHOWALD, M. L. Validity and reliability of the timed-stands test for patients with rheumatoid arthritis and other chronic diseases. **J Rheumatol**, 20, n. 1, p. 21-27, Jan 1993.

NICHOLAS, J. A.; LO SIOU, G.; LYNCH, B. M.; ROBSON, P. J. *et al.* Leisure-Time Physical Activity Does not Attenuate the Association Between Occupational Sedentary Behavior and Obesity: Results From Alberta's Tomorrow Project. **J Phys Act Health**, 12, n. 12, p. 1589-1600, Dec 2015.

NURMOHAMED, M. T.; HESLINGA, M.; KITAS, G. D. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. **Nat Rev Rheumatol**, 11, n. 12, p. 693-704, Dec 2015.

O'BRIEN, E.; ASMAR, R.; BEILIN, L.; IMAI, Y. *et al.* Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. **J Hypertens**, 23, n. 4, p. 697-701, Apr 2005.

OIKAWA, S. Y.; HOLLOWAY, T. M.; PHILLIPS, S. M. The Impact of Step Reduction on Muscle Health in Aging: Protein and Exercise as Countermeasures. **Front Nutr**, 6, p. 75, 2019.

OKADA, Y.; WU, D.; TRYNKA, G.; RAJ, T. *et al.* Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. **Nature**, 506, n. 7488, p. 376-381, Feb 20 2014.

OLSEN, R. H.; KROGH-MADSEN, R.; THOMSEN, C.; BOOTH, F. W. *et al.* Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men. **JAMA**, 299, n. 11, p. 1261-1263, Mar 19 2008.

PATERSON, C.; FRYER, S.; ZIEFF, G.; STONE, K. *et al.* The Effects of Acute Exposure to Prolonged Sitting, With and Without Interruption, on Vascular Function Among Adults: A Meta-analysis. **Sports Med**, 50, n. 11, p. 1929-1942, Nov 2020.

PAUL, L.; RAFFERTY, D.; MARSHALL-MCKENNA, R.; GILL, J. M. *et al.* Oxygen cost of walking, physical activity, and sedentary behaviours in rheumatoid arthritis. **Scand J Rheumatol**, 43, n. 1, p. 28-34, 2014.

PAVEY, T. G.; PEETERS, G. G.; BROWN, W. J. Sitting-time and 9-year all-cause mortality in older women. **Br J Sports Med**, 49, n. 2, p. 95-99, Jan 2015.

PEACHEY, M. M.; RICHARDSON, J.; A, V. T.; DAL-BELLO HAAS, V. *et al.* Environmental, behavioural and multicomponent interventions to reduce adults' sitting time: a systematic review and meta-analysis. **Br J Sports Med**, 54, n. 6, p. 315-325, Mar 2020.

PECANHA, T.; RODRIGUES, R.; PINTO, A. J.; SA-PINTO, A. L. *et al.* Chronotropic Incompetence and Reduced Heart Rate Recovery in Rheumatoid Arthritis. **J Clin Rheumatol**, May 4 2018.

PEDERSEN, B. K.; SALTIN, B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. **Scand J Med Sci Sports**, 25 Suppl 3, p. 1-72, Dec 2015.

PERANDINI, L. A.; DE SA-PINTO, A. L.; ROSCHEL, H.; BENATTI, F. B. *et al.* Exercise as a therapeutic tool to counteract inflammation and clinical symptoms in autoimmune rheumatic diseases. **Autoimmun Rev**, 12, n. 2, p. 218-224, Dec 2012.

PINCUS, T. Long-term outcomes in rheumatoid arthritis. **Br J Rheumatol**, 34 Suppl 2, p. 59-73, Nov 1995.

PINCUS, T.; SOKKA, T.; KAUTIAINEN, H. Patients seen for standard rheumatoid arthritis care have significantly better articular, radiographic, laboratory, and functional status in 2000 than in 1985. **Arthritis Rheum**, 52, n. 4, p. 1009-1019, Apr 2005.

PINTO, A. J.; PECANHA, T.; MEIRELES, K.; BENATTI, F. B. *et al.* A randomized controlled trial to reduce sedentary time in rheumatoid arthritis: protocol and rationale of the Take a STAND for Health study. **Trials**, 21, n. 1, p. 171, Feb 12 2020.

PINTO, A. J.; ROSCHEL, H.; DE SA PINTO, A. L.; LIMA, F. R. *et al.* Physical inactivity and sedentary behavior: Overlooked risk factors in autoimmune rheumatic diseases? **Autoimmun Rev**, May 04 2017.

PODSIADLO, D.; RICHARDSON, S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. **J Am Geriatr Soc**, 39, n. 2, p. 142-148, Feb 1991.

PREVOO, M. L.; VAN 'T HOF, M. A.; KUPER, H. H.; VAN LEEUWEN, M. A. *et al.* Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a

prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, 38, n. 1, p. 44-48, Jan 1995.

PRICE, D. D.; BUSH, F. M.; LONG, S.; HARKINS, S. W. A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. **Pain**, 56, n. 2, p. 217-226, Feb 1994.

PRINCE, S. A.; SAUNDERS, T. J.; GREASY, K.; REID, R. D. A comparison of the effectiveness of physical activity and sedentary behaviour interventions in reducing sedentary time in adults: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. **Obes Rev**, 15, n. 11, p. 905-919, Nov 2014.

PRIORESCHI, A.; HODKINSON, B.; AVIDON, I.; TIKLY, M. *et al.* The clinical utility of accelerometry in patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)**, 52, n. 9, p. 1721-1727, Sep 2013.

PRIORESCHI, A.; HODKINSON, B.; TIKLY, M.; MCVEIGH, J. A. Changes in physical activity measured by accelerometry following initiation of DMARD therapy in rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)**, 53, n. 5, p. 923-926, May 2014.

PRIORESCHI, A.; MAKDA, M. A.; TIKLY, M.; MCVEIGH, J. A. Habitual Physical Activity, Sedentary Behaviour and Bone Health in Rheumatoid Arthritis. **Int J Sports Med**, 36, n. 12, p. 1021-1026, Nov 2015.

PRONK, N. P.; KATZ, A. S.; LOWRY, M.; PAYFER, J. R. Reducing occupational sitting time and improving worker health: the Take-a-Stand Project, 2011. **Prev Chronic Dis**, 9, p. E154, 2012.

QI, Q.; STRIZICH, G.; MERCHANT, G.; SOTRES-ALVAREZ, D. *et al.* Objectively Measured Sedentary Time and Cardiometabolic Biomarkers in US Hispanic/Latino Adults: The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). **Circulation**, 132, n. 16, p. 1560-1569, Oct 20 2015.

RAUSCH OSTHOFF, A. K.; NIEDERMANN, K.; BRAUN, J.; ADAMS, J. *et al.* 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. **Ann Rheum Dis**, 77, n. 9, p. 1251-1260, Sep 2018.

RAVINDRAN, V.; RACHAPALLI, S.; CHOY, E. H. Safety of medium- to long-term glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. **Rheumatology (Oxford)**, 48, n. 7, p. 807-811, Jul 2009.

ROPES, M. W.; BENNETT, G. A.; COBB, S.; JACOX, R. *et al.* 1958 REVISION of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, 2, n. 1, p. 16-20, Feb 1959.

RYAN, R. M.; DECI, E. L. Self-determination theory and the facilitation of intrinsic motivation, social development, and well-being. **Am Psychol**, 55, n. 1, p. 68-78, Jan 2000.

SALLIOT, C.; VAN DER HEIJDE, D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. **Ann Rheum Dis**, 68, n. 7, p. 1100-1104, Jul 2009.

SARZI-PUTTINI, P.; ATZENI, F.; GERLI, R.; BARTOLONI, E. *et al.* Cardiac involvement in systemic rheumatic diseases: An update. **Autoimmun Rev**, 9, n. 12, p. 849-852, Oct 2010.

SAUNDERS, T. J.; ATKINSON, H. F.; BURR, J.; MACEWEN, B. *et al.* The Acute Metabolic and Vascular Impact of Interrupting Prolonged Sitting: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Med**, 48, n. 10, p. 2347-2366, Oct 2018.

SCHER, J. U.; LITTMAN, D. R.; ABRAMSON, S. B. Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases. **Arthritis Rheumatol**, 68, n. 1, p. 35-45, Jan 2016.

SCHMID, D.; RICCI, C.; LEITZMANN, M. F. Associations of objectively assessed physical activity and sedentary time with all-cause mortality in US adults: the NHANES study. **PLoS One**, 10, n. 3, p. e0119591, 2015.

SCOTT, D. L.; WOLFE, F.; HUIZINGA, T. W. Rheumatoid arthritis. **Lancet**, 376, n. 9746, p. 1094-1108, Sep 25 2010.

SEMANIK, P.; LEE, J.; MANHEIM, L.; DIPIETRO, L. *et al.* Relationship between accelerometer-based measures of physical activity and the Yale Physical Activity Survey in adults with arthritis. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, 63, n. 12, p. 1766-1772, Dec 2011.

SEMANIK, P.; SONG, J.; CHANG, R. W.; MANHEIM, L. *et al.* Assessing physical activity in persons with rheumatoid arthritis using accelerometry. **Med Sci Sports Exerc**, 42, n. 8, p. 1493-1501, Aug 2010.

SEMBLE, E. L.; LOESER, R. F.; WISE, C. M. Therapeutic exercise for rheumatoid arthritis and osteoarthritis. **Semin Arthritis Rheum**, 20, n. 1, p. 32-40, Aug 1990.

SENNA, T. R.; DE BARROS, A. L. P.; SILVA, E. O.; COSTA, I. F. *et al.* Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: A study using the COPCORD approach. **Journal of Rheumatology**, 31, n. 3, p. 594-597, Mar 2004.

SHRESTHA, N.; GRGIC, J.; WIESNER, G.; PARKER, A. *et al.* Effectiveness of interventions for reducing non-occupational sedentary behaviour in adults and older adults: a systematic review and meta-analysis. **Br J Sports Med**, Jan 13 2018.

SILMAN, A. J. Has the incidence of rheumatoid arthritis declined in the United Kingdom? **Br J Rheumatol**, 27, n. 1, p. 77-79, Feb 1988.

SILMAN, A. J.; NEWMAN, J.; MACGREGOR, A. J. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. **Arthritis Rheum**, 39, n. 5, p. 732-735, May 1996.

SILMAN, A. J.; PEARSON, J. E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. **Arthritis Res**, 4 Suppl 3, p. S265-272, 2002.

SINGH, J. A.; CHRISTENSEN, R.; WELLS, G. A.; SUAREZ-ALMAZOR, M. E. *et al.* Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 4, p. CD007848, Oct 7 2009.

SINGH, J. A.; HOSSAIN, A.; MUDANO, A. S.; TANJONG GHOGOMU, E. *et al.* Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis. **Cochrane Database Syst Rev**, 5, p. CD012657, May 8 2017.

SITIA, S.; ATZENI, F.; SARZI-PUTTINI, P.; DI BELLO, V. *et al.* Cardiovascular involvement in systemic autoimmune diseases. **Autoimmun Rev**, 8, n. 4, p. 281-286, Feb 2009.

SMOLEN, J. S.; ALETAHA, D.; MCINNES, I. B. Rheumatoid arthritis. **Lancet**, 388, n. 10055, p. 2023-2038, Oct 22 2016.

SOKKA, T.; HAKKINEN, A.; KAUTIAINEN, H.; MAILLEFERT, J. F. *et al.* Physical inactivity in patients with rheumatoid arthritis: data from twenty-one countries in a cross-sectional, international study. **Arthritis Rheum**, 59, n. 1, p. 42-50, Jan 15 2008.

SOKOLOVE, J.; JOHNSON, D. S.; LAHEY, L. J.; WAGNER, C. A. *et al.* Rheumatoid factor as a potentiator of anti-citrullinated protein antibody-mediated inflammation in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheumatol**, 66, n. 4, p. 813-821, Apr 2014.

STAMATAKIS, E.; EKELUND, U.; DING, D.; HAMER, M. *et al.* Is the time right for quantitative public health guidelines on sitting? A narrative review of sedentary behaviour research paradigms and findings. **Br J Sports Med**, Jun 10 2018.

STAMATAKIS, E.; HAMER, M.; TILLING, K.; LAWLOR, D. A. Sedentary time in relation to cardio-metabolic risk factors: differential associations for self-report vs accelerometry in working age adults. **Int J Epidemiol**, 41, n. 5, p. 1328-1337, Oct 2012.

STAVROPOULOS-KALINOGLU, A.; METSIOS, G. S.; VELDHUIJZEN VAN ZANTEN, J. J.; NIGHTINGALE, P. *et al.* Individualised aerobic and resistance exercise training improves cardiorespiratory fitness and reduces cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, 72, n. 11, p. 1819-1825, Nov 2013.

STEPHENS, B. R.; GRANADOS, K.; ZDERIC, T. W.; HAMILTON, M. T. *et al.* Effects of 1 day of inactivity on insulin action in healthy men and women: interaction with energy intake. **Metabolism**, 60, n. 7, p. 941-949, Jul 2011.

STOREY, G. O.; COMER, M.; SCOTT, D. L. Chronic arthritis before 1876: early British cases suggesting rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, 53, n. 9, p. 557-560, Sep 1994.

TANI, M.; SANO, T.; ITO, M.; IGARASHI, Y. Mechanisms of sphingosine and sphingosine 1-phosphate generation in human platelets. **J Lipid Res**, 46, n. 11, p. 2458-2467, Nov 2005.

TARNOPOLSKY, M. A.; PEARCE, E.; SMITH, K.; LACH, B. Suction-modified Bergstrom muscle biopsy technique: experience with 13,500 procedures. **Muscle Nerve**, 43, n. 5, p. 717-725, May 2011.

TAYLOR, F. C.; DUNSTAN, D. W.; HOMER, A. R.; DEMPSEY, P. C. *et al.* Acute Effects of Interrupting Prolonged Sitting on Vascular Function in Type 2 Diabetes. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, Nov 8 2020.

THOMSEN, T.; AADAHL, M.; BEYER, N.; HETLAND, M. L. *et al.* Motivational counselling and SMS-reminders for reduction of daily sitting time in patients with rheumatoid arthritis: a descriptive randomised controlled feasibility study. **BMC Musculoskelet Disord**, 17, n. 1, p. 434, Oct 18 2016.

THOMSEN, T.; AADAHL, M.; BEYER, N.; HETLAND, M. L. *et al.* The efficacy of motivational counselling and SMS reminders on daily sitting time in patients with rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. **Ann Rheum Dis**, 76, n. 9, p. 1603-1606, Sep 2017.

THOMSEN, T.; AADAHL, M.; BEYER, N.; HETLAND, M. L. *et al.* Sustained Long-Term Efficacy of Motivational Counseling and Text Message Reminders on Daily Sitting Time in Patients With Rheumatoid Arthritis: Long-Term Follow-up of a Randomized, Parallel-Group Trial. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, 72, n. 11, p. 1560-1570, Nov 2020.

THORP, A. A.; KINGWELL, B. A.; OWEN, N.; DUNSTAN, D. W. Breaking up workplace sitting time with intermittent standing bouts improves fatigue and musculoskeletal discomfort in overweight/obese office workers. **Occup Environ Med**, 71, n. 11, p. 765-771, Nov 2014.

THORSEN, I. K.; JOHANSEN, M. Y.; PILMARK, N. S.; JESPERSEN, N. Z. *et al.* The effect of frequency of activity interruptions in prolonged sitting on postprandial glucose metabolism: A randomized crossover trial. **Metabolism**, 96, p. 1-7, Jul 2019.

TREMBLAY, M. S.; AUBERT, S.; BARNES, J. D.; SAUNDERS, T. J. *et al.* Sedentary Behavior Research Network (SBRN) - Terminology Consensus Project process and outcome. **Int J Behav Nutr Phys Act**, 14, n. 1, p. 75, Jun 10 2017.

TREMBLAY, M. S.; COLLEY, R. C.; SAUNDERS, T. J.; HEALY, G. N. *et al.* Physiological and health implications of a sedentary lifestyle. **Appl Physiol Nutr Metab**, 35, n. 6, p. 725-740, Dec 2010.

TURESSON, C.; MATTESON, E. L. Cardiovascular risk factors, fitness and physical activity in rheumatic diseases. **Curr Opin Rheumatol**, 19, n. 2, p. 190-196, Mar 2007.

VAN DEN ENDE, C. H.; BREEDVELD, F. C.; LE CESSIE, S.; DIJKMANS, B. A. *et al.* Effect of intensive exercise on patients with active rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. **Ann Rheum Dis**, 59, n. 8, p. 615-621, Aug 2000.

VAN DEN ENDE, C. H.; HAZES, J. M.; LE CESSIE, S.; MULDER, W. J. *et al.* Comparison of high and low intensity training in well controlled rheumatoid arthritis. Results of a randomised clinical trial. **Ann Rheum Dis**, 55, n. 11, p. 798-805, Nov 1996.

VAN DER BERG, J. D.; STEHOUWER, C. D.; BOSMA, H.; VAN DER VELDE, J. H. *et al.* Associations of total amount and patterns of sedentary behaviour with type 2 diabetes and the metabolic syndrome: The Maastricht Study. **Diabetologia**, 59, n. 4, p. 709-718, Apr 2016.

VAN DER PLOEG, H. P.; CHEY, T.; KORDA, R. J.; BANKS, E. *et al.* Sitting time and all-cause mortality risk in 222 497 Australian adults. **Arch Intern Med**, 172, n. 6, p. 494-500, Mar 26 2012.

VAN DYCK, D.; CERIN, E.; DE BOURDEAUDHUIJ, I.; HINCKSON, E. *et al.* International study of objectively measured physical activity and sedentary time with body mass index and obesity: IPEN adult study. **Int J Obes (Lond)**, 39, n. 2, p. 199-207, Feb 2015.

VAN GAALLEN, F. A.; VAN AKEN, J.; HUIZINGA, T. W.; SCHREUDER, G. M. *et al.* Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, 50, n. 7, p. 2113-2121, Jul 2004.

VAN POPPEL, M. N.; CHINAPAW, M. J.; MOKKINK, L. B.; VAN MECHELEN, W. *et al.* Physical activity questionnaires for adults: a systematic review of measurement properties. **Sports Med**, 40, n. 7, p. 565-600, Jul 01 2010.

VELDHUIJZEN VAN ZANTEN, J. J.; ROUSE, P. C.; HALE, E. D.; NTOUMANIS, N. *et al.* Perceived Barriers, Facilitators and Benefits for Regular Physical Activity and Exercise in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review of the Literature. **Sports Med**, 45, n. 10, p. 1401-1412, Oct 2015.

VOS, T.; BARBER, R. M.; BELL, B.; BERTOZZI-VILLA, A. *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet**, 386, n. 9995, p. 743-800, Aug 22 2015.

WALLNER, S.; SCHMITZ, G. Plasmalogens the neglected regulatory and scavenging lipid species. **Chem Phys Lipids**, 164, n. 6, p. 573-589, Sep 2011.

WASSERMAN, K. The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performance. **Am Rev Respir Dis**, 129, n. 2 Pt 2, p. S35-40, Feb 1984.

WATKINS, A. L. Therapeutic exercise in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, 2, n. 1, p. 21-26, Feb 1959.

WELSING, P. M.; FRANSEN, J.; VAN RIEL, P. L. Is the disease course of rheumatoid arthritis becoming milder? Time trends since 1985 in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, 52, n. 9, p. 2616-2624, Sep 2005.

WHEELER, M. J.; GREEN, D. J.; CERIN, E.; ELLIS, K. A. *et al.* Combined effects of continuous exercise and intermittent active interruptions to prolonged sitting on postprandial glucose, insulin, and triglycerides in adults with obesity: a randomized crossover trial. **Int J Behav Nutr Phys Act**, 17, n. 1, p. 152, Dec 14 2020.

WHEELER, M. J.; GREEN, D. J.; ELLIS, K. A.; CERIN, E. *et al.* Distinct effects of acute exercise and breaks in sitting on working memory and executive function in older adults: a three-arm, randomised cross-over trial to evaluate the effects of exercise with and without breaks in sitting on cognition. **Br J Sports Med**, Apr 29 2019.

World Health Organization. **Global recommendations on physical activity for health**. Geneva, 2010. Disponível em: http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en/.

WIENECKE, T.; GOTZSCHE, P. C. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 1, p. CD003789, 2004.

WILMOT, E. G.; EDWARDSON, C. L.; ACHANA, F. A.; DAVIES, M. J. *et al.* Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. **Diabetologia**, 55, n. 11, p. 2895-2905, Nov 2012.

WINKLER, E. A. H.; CHASTIN, S.; EAKIN, E. G.; OWEN, N. *et al.* Cardiometabolic Impact of Changing Sitting, Standing, and Stepping in the Workplace. **Med Sci Sports Exerc**, 50, n. 3, p. 516-524, Mar 2018.

YANG, Y. P.; WANG, C. J.; WANG, J. J.; LIN, C. W. *et al.* The Effects of an Activity Promotion System on active living in overweight subjects with metabolic abnormalities. **Obes Res Clin Pract**, 11, n. 6, p. 718-727, Nov - Dec 2017.

YOUNG, D. R.; HIVERT, M. F.; ALHASSAN, S.; CAMHI, S. M. *et al.* Sedentary Behavior and Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Science Advisory From the American Heart Association. **Circulation**, 134, n. 13, p. e262-279, Sep 27 2016.

YU, C. A.; ROUSE, P. C.; VELDHUIJZEN VAN ZANTEN, J. J.; NTOUMANIS, N. *et al.* Subjective and objective levels of physical activity and their association with cardiorespiratory fitness in rheumatoid arthritis patients. **Arthritis Res Ther**, 17, p. 59, 2015.

ZEILEIS, A.; HOTHORN, T. Diagnostic Checking in Regression Relationships. 2, 11/30 2001.

ZHANG, Y.; LU, N.; PELOQUIN, C.; DUBREUIL, M. *et al.* Improved survival in rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. **Ann Rheum Dis**, 76, n. 2, p. 408-413, Feb 2017.

APÊNDICE

Apêndice 1 – Descrição completa da intervenção *Take a STAND for health*

Pesquisador que está aplicando a intervenção deve:

Explicar para as pacientes as seguintes informações

A intervenção: A *Take a STAND for health* é uma intervenção baseada na proposição de metas que tem como objetivo proporcionar a redução do tempo sedentário. A intervenção terá a duração de 4 meses e será composta por 5 sessões mensais, com a duração de ~30 minutos.

O que é comportamento sedentário?: Qualquer comportamento, realizado por um indivíduo acordado, enquanto sentado ou deitado. Exemplos: assistir TV, usar o computador, dirigir, etc.

Quais são os efeitos negativos do sedentarismo?: Passar muito tempo sedentário piora a saúde. Pessoas sedentárias apresentam maior risco de serem obesas e de terem doenças como hipertensão e diabetes tipo 2. Ao contrário do que muita gente pensa, o comportamento sedentário aumenta a sensação de cansaço e piora o desempenho nas atividades do dia-a-dia (por exemplo: varrer a casa, lavar a louça, caminhar longas distâncias). É importante destacar que mesmo as pessoas que fazem algum tipo de atividade física (por exemplo, caminhada, musculação, ginástica) e permanecem muito tempo sedentárias tendem a apresentar pioras na saúde. Sabemos que praticar atividade física é importante e traz benefícios, porém também é recomendado que se reduza o tempo sedentário. O simples fato de ficarmos em pé ou caminharmos lentamente, ao invés de permanecermos sentados, já traz benefícios para a nossa saúde e qualidade de vida.

Quais são os benefícios da redução do tempo sedentário?: Assim que você começar a realizar a redução do tempo sedentário você passará a se sentir melhor, mais disposta e as atividades do dia-a-dia ficarão mais fáceis de serem realizadas. Seu humor melhorará e você poderá perceber uma

redução do cansaço, da dor e do estresse. É possível que, se você conseguir reduzir o tempo em comportamento sedentário, isso levará a importantes melhoras na sua saúde.

Antes da seleção das metas

1. Identificar os contextos (ambientes físicos e sociais) em que o participante despende um maior tempo em comportamento sedentário;
2. Identificar as metas que seriam mais pertinentes para a rotina do participante.

Durante a seleção das metas

1. Mostrar a lista de metas para o participante;
2. Indicar quais metas seriam mais pertinentes para o participante, explicando-as e dando exemplos de sua execução;
3. Identificar se o participante considera viável realizar as metas indicadas;
4. Perguntar se o participante visualiza outra possibilidade para a redução do comportamento sedentário que não foi listada (outra meta ou sugestão do próprio participante);
5. Calcular o tempo de redução do comportamento sedentário que a adesão a cada meta selecionada resultaria.

Explicação da seleção das metas para o participante

Agora que já conheço melhor a sua rotina, a ideia é identificarmos os períodos do dia em que você passa mais tempo sedentário [*verificar quais são esses períodos e o contexto em que ocorrem com o participante*] e selecionarmos algumas metas que estão nessa lista (o participante pode dar sugestões se desejar), com o objetivo de reduzir o tempo que você passa em comportamento sedentário. Para isso, devemos selecionar metas que você consiga realizar durante o seu dia-a-dia, principalmente nos momentos em que você permanece mais sedentário. Iremos determinar juntos o quanto de tempo sedentário você irá reduzir no seu dia. Não possuímos um valor total para a redução do tempo sedentário, a ideia principal aqui é que a gente determine algo que você considere

possível de ser realizado. Você possui alguma dúvida? [*responder o participante caso haja alguma dúvida*]

Opções de metas para o paciente selecionar:

Transporte

1. Estacione longe do seu destino, exceto quando for carregar muito peso.
2. Não utilize o carro para ir a destinos (tais como, farmácias, restaurantes e supermercados) próximos da sua casa.
3. Deixe o carro em casa e utilize outro meio de transporte.
4. Permaneça em pé enquanto estiver esperando por uma carona, pelo ônibus, trem ou metrô.
5. Desça do ônibus um ponto antes ou depois do seu destino e caminhe o restante do trajeto.
6. Para pegar seu ônibus, caminhe até o próximo ponto.
7. Prefira ficar em pé durante pelo menos metade do seu trajeto de metrô ou trem.
8. Opte por caminhos mais longos até o seu destino quando estiver caminhando.
9. Utilize as escadas em vez de utilizar o elevador ou a escada rolante ao longo do seu trajeto.

Trabalho

10. Levante-se a cada 30 min de trabalho na posição sentada e permaneça em pé por pelo menos 3 min.
11. Faça pelo menos 3 intervalos de pelo menos 5 min durante o dia de trabalho, permaneça em pé ao longo desse período.
12. Use as escadas em vez do elevador no seu ambiente de trabalho.
13. Faça suas reuniões ou mantenha conversas com colegas de trabalho em pé.
14. Permaneça em pé enquanto estiver conversando no telefone ou no celular.
15. Permaneça em pé o maior tempo possível durante o seu intervalo de almoço.
16. Levante-se e alongue-se a cada hora de trabalho sentado.

Lazer/Social

17. Quando estiver assistindo a programas de TV, novelas, seriados e outros, levante-se durante os intervalos comerciais e ao término de cada episódio.
18. Limite seu tempo de TV ou computador para no máximo 2 horas por dia.

19. Alongue-se, em pé, enquanto estiver assistindo a um programa de TV.
20. Levante-se a cada 30 minutos que estiver realizando atividades na posição sentada e permaneça em pé por pelo menos 3 minutos. Se possível, caminhe pelo ambiente.
21. Passeie com o cachorro.
22. Permaneça em pé para realizar atividades que você normalmente realiza na posição sentada (por exemplo, apoie seu computador em um local alto).
23. Substitua atividades sedentárias por caminhada ou outra atividade física de sua preferência.
24. Evite utilizar o elevador e escadas rolantes durante seu período de lazer.
25. Faça pequenas refeições ou lanches em pé.
26. Pratique atividades de lazer que envolvam deslocamento (por exemplo, atividades ao ar livre) nos finais de semana ou nos dias de folga.
27. Fique em pé enquanto estiver enviando mensagens (SMS ou WhatsApp) pelo celular.
28. Permaneça em pé enquanto estiver conversando no telefone ou no celular.

Ao final da sessão

1. Mostrar a lista de metas que foram selecionadas pelo participante;
2. Revisar todas as metas selecionadas e perguntar se o participante ainda tem alguma dúvida;
3. Relembrar o quanto de tempo sedentário o engajamento nas metas resultaria;
4. Dar dicas para o participante se engajar e lembrar de realizar as metas selecionadas (por exemplo, deixar a lista de metas em um local visível, colocar lembretes ou despertador, convidar amigos ou familiares para realizar alguma meta);
5. Perguntar quantas cópias da lista de metas o participante irá precisar.

Você possui alguma dúvida? [*responder o participante caso haja alguma dúvida*] Bom, aqui está a lista com as metas que nós selecionamos. A ideia é que você sempre realize suas metas durante as atividades que acabamos de combinar. Durante o próximo mês, eu mandarei mensagens e irei te ligar para checar se você está conseguindo cumprir suas metas. Porém, se você tiver qualquer dúvida ou dificuldade, você pode entrar em contato comigo, que tentamos solucionar o problema juntos. Na próxima sessão, que será daqui a um mês, iremos conversar sobre como foi a execução das metas durante o período e poderemos reajustá-las (por exemplo, alterar metas que o participante não está conseguindo realizar ou adicionar novas metas com o objetivo de reduzir ainda mais o tempo sedentário, se for viável para o participante), se necessário.

Apêndice 2 – Sub-análise para avaliar o impacto da perda amostral em virtude da COVID-19 na análise principal

Tabela Suplementar 1. Comportamento sedentário e nível de atividade física nos momentos PRÉ e PÓS.

	CON (n=34)		TS4H (n=38)		DME entre grupos no PÓS	p ^a
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS		
ActivPAL®						
Tempo sedentário (h/dia)	8,2 [7,5 a 9,0]	8,2 [7,5 a 9,0]	8,3 [7,6 a 9,0]	8,3 [7,6 a 9,0]	0,0 [-1,5 a 1,6]	0,745
Tempo sedentário prolongado ≥30 min (h/dia)	2,9 [2,3 a 3,4]	3,0 [2,4 a 3,6]	2,9 [2,4 a 3,4]	3,0 [2,5 a 3,6]	0,0 [-1,2 a 1,1]	0,432
Tempo sedentário prolongado ≥30 min (h/dia)	1,1 [0,6 a 1,5]	1,3 [0,8 a 1,7]	1,1 [0,7 a 1,5]	1,2 [0,8 a 1,6]	-0,1 [-1,0 a 0,8]	0,970
Tempo em pé parado (h/dia)	6,1 [5,5 a 6,7]	6,1 [5,5 a 6,7]	5,8 [5,2 a 6,3]	5,8 [5,2 a 6,4]	-0,3 [-1,5 a 0,9]	0,957
Tempo em atividade física leve (h/dia)	1,5 [1,3 a 1,7]	1,5 [1,3 a 1,8]	1,7 [1,5 a 2,0]	1,7 [1,5 a 1,9]	0,2 [-0,3 a 0,6]	0,271
Tempo em atividade física moderada a vigorosa (h/dia)	9,7 [5,4 a 14,0]	8,4 [3,8 a 12,9]	10,5 [6,4 a 14,7]	13,1 [8,8 a 17,4]	4,7 [-4,5 a 13,9]	0,355
Interrupções no tempo sedentário (n/dia)	46,2 [41,2 a 51,3]	43,5 [38,3 a 48,8]	46,7 [41,9 a 51,5]	46,4 [41,4 a 51,1]	2,8 [-7,7 a 13,4]	0,772
ActiGraph®						
Tempo sedentário (h/dia)	9,5 [9,0 a 10,1]	9,8 [9,2 a 10,3]	9,8 [9,4 a 10,3]	9,7 [9,2 a 10,2]	-0,1 [-1,1 a 1,0]	0,493
Tempo em atividade física leve (h/dia)	5,9 [5,5 a 6,4]	6,0 [5,5 a 6,4]	5,9 [5,4 a 6,3]	6,0 [5,5 a 6,4]	0,0 [-1,0 a 1,0]	0,675
Tempo em atividade física moderada a vigorosa (h/dia)	18,8 [12,2 a 25,4]	15,9 [9,0 a 22,8]	18,4 [12,1 a 24,8]	20,3 [13,7 a 26,9]	4,4 [-9,5 a 18,4]	0,033
Magnitude do vetor (mil counts/dia)	517,5 [453,9 a 581,0]	512,9 [446,6 a 579,3]	497,6 [436,7 a 558,6]	514,0 [450,9 a 577,2]	1,1 [-132,9 a 135,2]	0,331

Legenda: Os dados são apresentados como média ou DME (IC95%). Todos os valores de média, DME e os respectivos IC95% foram calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. Valores em negrito representam diferença significativa ($p < 0,050$). ^a Os valores de p se referem ao efeito de interação entre grupo e tempo, calculado pelo modelo misto para medidas repetidas. Abreviações: DME, diferença média estimada.

Tabela Suplementar 2. Parâmetros clínicos e fatores de risco cardiometabólico nos momentos PRÉ e PÓS.

	CON (n=34)		TS4H (n=38)		DME entre grupos no PÓS	p ^a
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS		
Parâmetros clínicos						
DAS28 (ua)	3,1 [2,7 a 3,5]	3,1 [2,7 a 3,5]	3,3 [2,9 a 3,7]	3,1 [2,6 a 3,5]	0,0 [-0,9 a 0,8]	0,390
CDAI (ua)	11,0 [7,1 a 14,8]	11,6 [7,8 a 15,5]	11,2 [7,4 a 15,1]	10,8 [7,1 a 14,5]	-0,8 [-8,0 a 6,3]	0,707
HAQ (ua)	1,3 [1,1 a 1,5]	1,3 [1,0 a 1,5]	1,2 [1,0 a 1,4]	1,1 [0,9 a 1,3]	-0,1 [-0,5 a 0,3]	0,510
Dor (cm)	4,9 [3,9 a 5,8]	4,6 [3,6 a 5,5]	4,4 [3,4 a 5,3]	4,8 [3,8 a 5,7]	0,2 [-1,6 a 2,1]	0,273
Fadiga (ua)	14,8 [13,0 a 16,7]	15,8 [13,9 a 17,8]	15,8 [14,0 a 17,6]	14,5 [12,6 a 16,4]	-1,3 [-5,0 a 2,3]	0,118
Funcionalidade (sentar e levantar) (rep)	9,7 [8,5 a 11,0]	10,9 [9,5 a 12,3]	10,3 [9,1 a 11,5]	11,6 [10,2 a 12,9]	0,6 [-1,9 a 3,2]	0,931
Funcionalidade (levantar e caminhar) (s)	10,4 [8,6 a 12,2]	12,1 [10,1 a 14,2]	9,3 [7,5 a 11,0]	9,2 [7,3 a 11,1]	-2,9 [-6,6 a 0,8]	0,141
Qualidade de vida (saúde física) (ua)	46,7 [40,4 a 53,1]	45,4 [38,9 a 52,0]	43,4 [37,3 a 49,5]	46,7 [40,4 a 52,9]	1,2 [-10,8 a 13,2]	0,188
Qualidade de vida (saúde mental) (ua)	66,0 [56,5 a 75,4]	64,1 [54,3 a 73,9]	65,0 [55,9 a 74,0]	63,3 [54,0 a 72,6]	-0,8 [-18,7 a 17,1]	0,972
Qualidade de vida (escore total) (ua)	54,1 [47,3 a 60,9]	52,7 [45,6 a 59,7]	51,6 [45,1 a 58,1]	52,9 [46,3 a 59,6]	0,3 [-12,6 a 13,1]	0,430
Antropometria e composição corporal						
IMC (kg/m ²)	28,2 [26,5 a 29,9]	27,8 [26,1 a 29,5]	28,2 [26,7 a 29,9]	28,2 [26,5 a 29,8]	0,4 [-2,8 a 3,5]	0,259
Circunferência de cintura (cm)	94,4 [89,9 a 98,9]	92,5 [87,8 a 97,2]	93,8 [89,6 a 98,1]	93,4 [89,1 a 97,7]	0,9 [-7,7 a 9,5]	0,317
DMO coluna (L1-L4) (g/cm ²)	0,911 [0,854 a 0,967]	0,964 [0,906 a 1,023]	0,969 [0,914 e 1,025]	1,026 [0,970 a 1,082]	0,06 [-0,04 a 0,17]	0,893
DMO colo do fêmur (g/cm ²)	0,713 [0,665 a 0,761]	0,757 [0,708 a 0,807]	0,732 [0,686 a 0,779]	0,803 [0,756 a 0,850]	0,05 [-0,04 a 0,14]	0,253
DMO quadril (g/cm ²)	0,794 [0,745 a 0,843]	0,809 [0,759 a 0,859]	0,843 [0,796 a 0,891]	0,870 [0,822 a 0,919]	0,06 [-0,03 a 0,15]	0,447
DMO corpo total (g/cm ²)	0,988 [0,943 a 1,032]	0,985 [0,940 a 1,031]	0,998 [0,955 a 1,042]	1,001 [0,957 a 1,045]	0,02 [-0,07 a 0,10]	0,694
Massa livre de gordura (kg)	39,8 [37,8 a 41,8]	37,7 [35,5 a 39,8]	41,4 [39,4 a 43,3]	38,9 [36,9 a 40,9]	1,2 [-2,6 a 5,1]	0,659
Massa de gordura (kg)	27,0 [23,6 a 30,3]	27,1 [23,7 a 30,4]	28,4 [25,2 a 31,7]	29,3 [26,0 a 32,5]	2,2 [-4,0 a 8,4]	0,256
Percentual de gordura corporal (%)	39,7 [37,5 a 41,9]	41,1 [38,9 a 43,4]	39,5 [37,4 a 41,6]	41,6 [39,5 a 43,7]	0,5 [-3,7 a 4,6]	0,412
Gordura visceral (gramas)	787 [595 a 979]	897 [691 a 1103]	817 [630 a 1003]	1059 [868 a 1251]	201 [-193 a 596]	0,208
Fatores de risco cardiometabólico						
Pressão arterial sistólica (mmHg)	130,5 [125,0 a 135,9]	132,8 [127,2 a 138,5]	130,7 [125,5 a 135,8]	134,2 [128,9 a 139,5]	1,3 [-9,0 a 11,7]	0,780
Pressão arterial diastólica (mmHg)	78,2 [75,2 a 81,3]	76,4 [73,2 a 79,6]	76,9 [74,0 a 79,8]	74,8 [71,8 a 77,8]	-1,6 [-7,4 a 4,2]	0,903
Glicose (mg/dL)	106,4 [87,6 a 125,3]	102,0 [83,0 a 121,0]	105,1 [87,1 a 123,1]	100,2 [82,0 a 118,4]	-1,8 [-36,8 a 33,1]	0,931
Insulina (μU/mL)	11,7 [4,8 a 18,7]	15,0 [7,7 a 22,4]	11,3 [4,3 a 18,4]	18,5 [11,4 a 25,5]	3,4 [-10,1 a 17,0]	0,560
Peptídeo C (ng/mL)	2,6 [1,9 a 3,4]	2,7 [1,9 a 3,5]	3,2 [2,5 a 3,9]	3,3 [2,5 a 4,0]	0,6 [-0,9 a 2,0]	0,975

Tabela Suplementar 2. Continuação

	CON (n=34)		TS4H (n=38)		DME entre grupos no PÓS	p ^a
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS		
Índice HOMA-IR	3,4 [1,9 a 4,8]	3,9 [2,4 a 5,4]	3,2 [1,7 a 4,6]	3,3 [1,9 a 4,8]	-0,6 [-3,4 a 2,2]	0,712
posAUC de glicose (mg/dL·h ⁻¹)	111,3 [79,9 a 142,6]	100,0 [66,9 a 133,0]	118,9 [89,3 a 148,6]	110,6 [79,5 a 141,7]	10,7 [-50,0 a 71,3]	0,864
posAUC de insulina (μU/mL·h ⁻¹)	137,4 [108,5 a 166,4]	140,8 [110,8 a 170,9]	114,1 [87,2 a 141,0]	107,5 [78,8 a 136,1]	-33,4 [-89,0 a 22,3]	0,545
Índice Matsuda	3,9 [2,4 a 5,4]	3,9 [2,2 a 5,5]	4,4 [3,0 a 5,8]	5,2 [3,6 a 6,8]	1,3 [-1,7 a 4,4]	0,553
Hb _{A1C} (%)	7,5 [5,8 a 9,2]	7,3 [5,6 a 9,1]	5,5 [3,8 a 7,2]	6,2 [4,5 a 7,9]	-1,1 [-4,4 a 2,1]	0,164
Colesterol total (mg/dL)	216,7 [202,7 a 230,7]	207,9 [193,4 a 222,3]	192,3 [178,9 a 205,7]	194,0 [180,4 a 207,5]	-13,9 [-40,3 a 12,5]	0,125
HDL (mg/dL)	64,3 [58,7 a 69,8]	64,4 [58,7 a 70,1]	61,9 [56,6 a 67,2]	63,0 [57,6 a 68,4]	-1,3 [-11,8 a 9,1]	0,669
LDL (mg/dL)	127,9 [116,4 a 139,4]	119,3 [107,4 a 131,2]	105,9 [95,0 a 119,9]	107,0 [95,8 a 118,1]	-12,3 [-34,0 a 9,4]	0,102
VLDL (mg/dL)	24,5 [21,3 a 27,8]	23,3 [20,2 a 26,5]	24,5 [21,4 a 27,6]	24,0 [20,8 a 27,1]	-0,1 [-6,2 a 6,0]	0,995
Triglicérides (mg/dL)	127,3 [103,6 a 151,0]	121,5 [97,5 a 145,5]	138,4 [115,8 a 161,0]	136,2 [113,4 a 159,0]	14,7 [-29,2 a 58,6]	0,733
Marcadores inflamatórios						
Proteína C-reativa (mg/L)	10,3 [5,8 a 14,9]	13,8 [9,2 a 18,4]	9,5 [5,2 a 13,9]	5,6 [1,0 a 10,2]	-8,3 [-16,9 a 0,4]	0,043
Velocidade de hemossedimentação (mm)	28,3 [19,7 a 37,0]	31,7 [23,8 a 40,2]	23,5 [15,3 a 31,7]	24,9 [16,7 a 33,2]	-6,8 [-22,6 a 9,0]	0,677
IFN-γ (pg/mL)*	14,8 [8,6 a 21,0]	15,9 [9,2 a 22,7]	17,2 [11,9 a 22,4]	13,8 [8,1 a 19,6]	-2,1 [-14,6 a 10,4]	0,315
IL-1β (pg/mL)*	4,2 [2,8 a 5,6]	5,2 [3,6 a 6,7]	4,9 [3,7 a 6,0]	4,0 [2,6 a 5,3]	-1,2 [-4,0 a 1,6]	0,111
IL-1ra (pg/mL)*	31,0 [20,1 a 31,9]	36,1 [24,4 a 47,8]	40,4 [31,0 a 49,7]	31,9 [21,9 a 42,0]	-4,1 [-25,9 a 17,7]	<i>0,069</i>
IL-4 (pg/mL)*	119,1 [42,1 a 196,1]	109,1 [27,7 a 190,6]	142,4 [74,7 a 210,2]	105,2 [33,7 a 176,6]	-3,9 [-159,3 a 151,4]	0,537
IL-6 (pg/mL)*	10,1 [0,9 a 19,3]	10,4 [1,0 a 19,8]	14,6 [5,9 a 23,4]	11,0 [2,2 a 19,8]	0,6 [-18,0 a 19,2]	0,219
IL-8 (pg/mL)*	7,7 [0,8 a 14,7]	8,3 [1,3 a 15,3]	12,7 [6,2 a 19,2]	11,9 [5,4 a 18,5]	3,6 [-10,3 a 17,5]	0,352
IL-10 (pg/mL)*	28,9 [20,3 a 37,6]	33,1 [23,6 a 42,6]	33,7 [26,4 a 40,9]	26,7 [18,6 a 34,7]	-6,4 [-23,6 a 10,8]	0,100
IL-17 (pg/mL)*	5,2 [1,9 a 8,4]	6,7 [3,1 a 10,2]	6,6 [3,9 a 9,3]	5,9 [2,8 a 8,9]	-0,8 [-7,2 a 5,6]	0,358
TNF-α (pg/mL)*	12,7 [9,2 a 16,2]	13,6 [9,8 a 17,4]	11,4 [8,4 a 14,3]	9,5 [6,2 a 12,7]	-4,2 [-11,3 a 3,0]	0,260

Legenda: Os dados são apresentados como média ou DME (IC95%). Todos os valores de média, DME e os respectivos IC95% foram calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. Valores em negrito representam diferença significativa ($p < 0,050$), ao passo que valores em itálico representam uma tendência à significância ($p < 0,100$), calculados pelas análises de modelo misto para medidas repetidas. ^a Os valores de p se referem ao efeito de interação entre grupo e tempo, calculado pelo modelo misto para medidas repetidas. * Grupo CON: n=12; grupo TS4H: n=15. Abreviações: AUC, área abaixo da curva; CDAI, *Clinical Disease Activity Index*; DAS, *Disease Activity Score*; DME, diferença média estimada; DMO, densidade mineral óssea; HAQ, *Health Assessment Questionnaire*; Hb_{A1C}, hemoglobina glicada; HOMA, *homeostasis model assessment*; IFN, interferon; IL, interleucina; IMC, índice de massa corporal; TNF, fator de necrose tumoral.