

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Efeitos da redução do tempo sedentário na função e estrutura
vasculares em pacientes com artrite reumatoide: um ensaio clínico
randomizado e controlado

Kamila Meireles dos Santos

São Paulo
2023

KAMILA MEIRELES DOS SANTOS

Efeitos da redução do tempo sedentário na função e estrutura vasculares em pacientes com artrite reumatoide: um ensaio clínico randomizado e controlado

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 Esporte

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Roschel

São Paulo

2023

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

Santos, Kamila Meireles dos

Efeitos da redução do tempo sedentário na função e estrutura vasculares em pacientes com artrite reumatoide: um ensaio clínico randomizado e controlado / Kamila Meireles dos Santos. – São Paulo : [s.n.], 2023.
137p.

Tese (Doutorado) - Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo.
Orientador: Prof. Dr. Hamilton Roschel

1. Doenças reumáticas 2. Função endotelial 3. Atividade física I. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Autor: SANTOS, Kamila Meireles dos

Título: Efeitos da redução do tempo sedentário na função e estrutura vasculares em pacientes com artrite reumatoide: um ensaio clínico randomizado e controlado

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 este trabalho aos meus pais, Roldão e Emília, que sempre me apoiaram incondicionalmente.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Roldão e Emília, por todo amor e suporte ao longo de toda a minha vida, sempre proporcionando condições para que eu lutar pelos meus sonhos. Com certeza, sem eles, nada seria possível. Vocês são o meu porto seguro, eu amo vocês incondicionalmente.

À minha irmã, Marina, por todo companheirismo, paciência e compressão.

À minha sobrinha e afilhada Maitê, meu amor e motivo da minha alegria.

Às minhas amigas-irmãs, Nina, Michele e Bruna, por todo amor, companheirismo, respeito e amizade. Sem o apoio, carinho e amor de vocês, eu não conseguiria.

À minha amiga Jaque, pela amizade, parceria, cuidado e auxílio ao longo de todos esses anos. Seu apoio me fez acreditar que tudo é possível quando temos um objetivo e lutamos por ele, sou muito grata pela nossa amizade.

À minha amiga Fafá pelo companheirismo, cuidado, paciência, conversas, amizade e carinho. Sua amizade e apoio foram fundamentais para mim durante esse processo.

Às meninas do Lab, Fabi, Jhulia e Fafá (de novo) vocês são incríveis. Muito obrigada por todo carinho e cuidado. Com certeza, nossos momentos de conversa, cafés e reuniõezinhas fizeram com que todo esse processo pudesse ser mais leve e feliz. Obrigada pela parceria e risadas.

Ao meu amigo Diego, pela amizade, carinho e parceria.

À Ana Jessica, por todo o apoio e amizade durante todo esse processo.

Ao meu amigo Enzo, por todo carinho, amizade, cuidado e parceria.

Ao meu orientador, Hamilton Roschel, por todo o suporte e confiança em mim depositado, e por todas as oportunidades de aprendizado e experiências ao longo deste processo que foram fundamentais para a minha trajetória.

Ao Prof. Bruno Gualano, por todo o apoio, ensinamentos e contribuições para a minha formação.

À minha amiga Lucieli, por todo apoio, paciência e conversas intermináveis sobre o doutorado e a vida.

À minha orientadora de mestrado Gisela, por todo apoio, incentivo.

À equipe *“Take a STAND for Health”*, especialmente à Ana Jéssica, Tiago, Fabi, Bruna, Diego e Sofia, por todo o suporte e parceria durante a execução do

estudo, além de todos que contribuíram de alguma forma para que fosse possível a execução deste projeto: Júlio, Amanda, Dayane, Maria Eugênia, Milla, Nina, Rodrigo e Indyanara.

Ao Grupo de estudos CardioLacre, por todas as discussões, troca de conhecimentos e contribuições: Diego, Fafá, Fabi, Bruna, Amanda, Michelle, Tati, Sofia, Bia, Indyanara, Jhonnatan, Rafa, Matheus, Gabriela e Deysi.

Aos colegas do Grupo de Pesquisa em Fisiologia Aplicada & Nutrição: Karla, Carol, Saulo, Ítalo, Camilla, Gabriel Esteves, Marina, Alina, pelas conversas, discussões e convivência. Dividir o dia a dia com vocês fez tudo ser mais tranquilo.

Aos colegas do Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE): Carlos, Alisson, Gersiel, Igor, Rafa, Tathiane, Alice, Martin, Willian, Juliana, as técnicas: Janice, Ana Paula e Michele, e em especial às Coordenadoras Dra. Ana Lucia e Dra. Fernanda por toda assistência.

Aos médicos e funcionários do ambulatório da de Artrite Reumatoide, em especial às Dras. Ana Cristina e Karina, por contribuírem sobremaneira com este projeto desde o recrutamento das pacientes até a finalização do projeto.

Ao Dr. Samuel pela disponibilidade e gentileza em contribuir com a coleta de dados deste projeto.

As funcionárias da secretaria da Reumatologia, Mayra e Cláudia por toda ajuda.

Às técnicas do LIM-17: Ana Paula Gandara, Viviane, Wilma por todo o suporte.

À Profa. Dra. Eloisa Bonfá por todas as contribuições, exemplo de liderança e por oferecer uma estrutura de qualidade para a realização deste projeto.

À Dra. Rosa Maria *in memoriam* por todas as contribuições e gentileza em disponibilizar o Laboratório de Metabolismo Ósseo para a realização de coleta de dados.

Aos pesquisadores do Laboratório de Hemodinâmica da Atividade Motora (LAHAM): Leandro, Rafael, Júlio, Luan, Laura e aos técnicos: Natan e Teresa, por toda a parceria, discussões e assistência durante a coleta de dados, e especialmente à Profa. Dra. Cláudia Forjaz, por ceder o laboratório para a coleta de dados e por toda assistência oferecida.

Aos Membros da banca avaliadora, por todas as contribuições para a melhoria deste trabalho.

Aos funcionários da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, em especial aos técnicos da Secretaria de Pós-Graduação, Márcio, Ari, Claudia e Mariana, pela atenção e disponibilidade no atendimento.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo auxílio financeiro durante o meu doutorado (Processo nº 88882.327728/2019-01) e auxílio para a visita técnica ao Research Institute for Sport and Exercise Sciences, Liverpool John Moores University (RISES-LJMU) e participação na conferência internacional Future Physiology através do edital PROEX/2019.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (Processo nº 2017/13552-2) pelo fomento desta pesquisa.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio concedido através dos processos (nº 400157/2016-0 e nº 428242/2018-9).

Ao *QUIPU Intelligent solutions in medical ultrasound* pela licença fornecida para a minha análise de dados.

Às pacientes que participaram gentilmente deste estudo, por toda a compreensão e carinho com a nossa equipe, sem elas nada disso seria possível.

Finalmente, agradeço a todos que contribuíram em algum momento para a realização deste trabalho e com a minha formação profissional e pessoal, muito obrigada.

RESUMO

SANTOS, K. M. **Efeitos da redução do tempo sedentário na função e estrutura vasculares em pacientes com artrite reumatoide: um ensaio clínico randomizado e controlado.** 2023. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo. 2023.

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune caracterizada por inflamação sistêmica sustentada e alteração no funcionamento de diversos órgãos e tecidos. A saber, a doença cardiovascular representa a principal causa de mortalidade na AR e isto se dá pelo desenvolvimento precoce e acelerado do processo aterosclerótico nas principais artérias, levando a um risco aumentado de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, dentre outros. Estudos recentes têm sugerido que parte do risco cardiovascular aumentado na AR pode ser causado por um tempo prolongado gasto em atividades sedentárias (i.e., atividades com gasto energético $\leq 1,5$ METS, tipicamente realizadas nas posições sentada ou deitada). Da mesma forma, estudos agudos de laboratório têm sugerido que a substituição desses comportamentos sedentários por atividade física leve é capaz de preservar a função e estrutura vasculares em diversas populações. No entanto, há escassez de ensaios clínicos randomizados e controlados que tenham investigado os efeitos crônicos da quebra de tempo sedentário sobre a função e estrutura vasculares na AR. Desta forma, os objetivos do presente estudo foram investigar os efeitos de uma intervenção de redução do tempo sedentário sobre a função endotelial e estrutura vascular em pacientes com AR. Para isto, 70 mulheres com AR foram aleatoriamente divididas em 2 grupos: 1) grupo controle (CONT, n = 35) e; 2) grupo intervenção (TS4H, n = 35). As voluntárias do grupo TS4H participaram da intervenção Take a Stand for Health (NCT03186924), que envolve a seleção de metas diárias para redução do tempo gasto em atividades sedentárias. O período de intervenção foi de 4 meses. Antes, 2 meses após o início e ao final da intervenção foram realizadas as seguintes avaliações: (1) avaliação clínica; (2) avaliação do nível de atividade física; (3) avaliação da função e estrutura vasculares e; (4) dosagem de citocinas pró- e anti-inflamatórias e estresse oxidativo. A análise de modelo misto para medidas repetidas foi realizada para comparar os efeitos da intervenção sobre a função e estrutura vasculares entre os grupos TS4H e CONT.

Quando pertinente, o post hoc de Tukey foi utilizado para as comparações múltiplas. O principal achado do estudo foi que a intervenção “*Take a STAND for health*” não foi eficaz em promover a redução do tempo sedentário em pacientes com AR, de modo consequente, não foram observados efeitos dos desfechos principais de função e estrutura vasculares. Entretanto, a análise de correlação entre os parâmetros clínicos, inflamatórios e de estresse oxidativo com a função e estrutura vasculares, indicou que um menor perfil inflamatório e oxidativo está relacionado a melhor função vascular, enquanto, um pior perfil inflamatório e oxidativo se relacionou com a piora da estrutura vascular em pacientes com AR submetidos a intervenção de redução do tempo sedentário. De forma interessante, uma sub-análise, com as pacientes que foram aderentes a intervenção, demonstrou melhora no shear rate pico da artéria braquial apenas nas pacientes que reduziram ≥ 30 min/dia de tempo sedentário. Dessa forma, estudos futuros investigando novas estratégias de intervenção de redução do tempo sedentário e os efeitos promovidos na função endotelial e estrutura vascular são necessários.

Palavras-chaves: doenças reumáticas, função endotelial, atividade física.

ABSTRACT

SANTOS, K. M. **Effects of reduced sedentary time on vascular structure and function in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled.** 2023. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo. 2023.

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease characterized by sustained systemic inflammation and impairment in the functioning of various organs and tissues. To date, cardiovascular disease represents the main cause of mortality in RA and this is partly due to the early and accelerated development of the atherosclerotic process in the main arteries, leading to an increased risk of myocardial infarction, stroke, among others. Studies have shown that part of the increased cardiovascular risk in RA can be caused by a prolonged time spent in sedentary activities (i.e., activities with energy expenditure ≤ 1.5 METS, typically performed in the sitting or lying down positions). Similarly, acute laboratory studies have suggested that replacing these sedentary behaviors with light physical activity is able to preserve the vascular function and structure in RA. However, there is dearth of randomized controlled trial investigating the chronic effects of breaking up sedentary time on vascular function and structure in RA. Thus, the aim of this study was to investigate the effects of an intervention to reduce sedentary time on endothelial function and vascular structure in RA women. For this purpose, 70 women with RA were randomly divided into 2 groups: 1) control group (CONT, n = 35); 2) intervention (TS4H, n = 35). The TS4H group participated in the Take a Stand for Health intervention (NCT03186924), which involves selecting daily goals to reduce the time spent in sedentary activities. The intervention period was 4 months. Before, 2 months after the beginning and at the end of the intervention, the following evaluations were performed: (1) clinical evaluation; (2) assessment of physical activity level and; (3) evaluation of vascular function and structure; (4) dosage of pro- and anti-inflammatory cytokines and oxidative stress. Mixed model analysis for repeated measures were performed to compare the effects of the intervention on the vascular function and structure between the TS4H and CONT groups. Where relevant, Tukey's post hoc was used for multiple comparisons. The main finding of the study was that the "Take a STAND for health" intervention was not effective

in promoting a reduction in sedentary time in patients with RA, and as a result, no effects on the primary outcomes of vascular function and structure were observed. However, the correlation analysis between clinical, inflammatory, and oxidative stress parameters with vascular function and structure indicated that a lower inflammatory and oxidative profile is related to better vascular function, while a worse inflammatory and oxidative profile is related to worse vascular structure in patients with RA undergoing sedentary time reduction intervention. Interestingly, a sub-analysis of the patients who adhered to the intervention showed improvement in peak shear rate of the brachial artery only in patients who reduced their sedentary time by ≥ 30 min/day. Therefore, future studies investigating new sedentary time reduction intervention strategies and the effects on endothelial function and vascular structure are necessary.

Keywords: rheumatic diseases, endothelial function, physical activity

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Ciclo do comportamento sedentário nas doenças reumáticas inflamatórias. | 44 |
| Figura 2. Desenho experimental do ensaio clínico randomizado e controlado..... | 48 |
| Figura 3. Ilustração da vasodilatação mediada pelo fluxo nas artérias braquial e femoral. | 54 |
| Figura 4. Fluxograma do ensaio clínico randomizado e controlado..... | 60 |
| Figura 5. Variáveis do tempo sedentário e nível de atividade física | 63 |
| Figura 6. Parâmetros relacionados a função endotelial da artéria braquial..... | 64 |
| Figura 7. Parâmetros relacionados a função endotelial da artéria femoral..... | 67 |
| Figura 8. Espessura da íntima média da carótida comum. | 70 |
| Figura 9. Variáveis do tempo sedentário e nível de atividade física | 76 |
| Figura 10. Parâmetros de função endotelial da artéria braquial..... | 77 |
| Figura 11. Parâmetros da função endotelial da artéria femoral..... | 78 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia e Liga Europeia Contra o Reumatismo de 2010 (ACR/EULAR)..... | 14 |
| Tabela 2. Principais índices de avaliação da atividade da doença na AR..... | 15 |
| Tabela 3. Características clínicas e demográficas da amostra | 60 |
| Tabela 4. Nível de atividade física e comportamento sedentário nos momentos PRÉ e PÓS4m | 62 |
| Tabela 5. Antropometria e parâmetros clínicos nos momentos PRÉ e PÓS4m. | 62 |
| Tabela 6. Parâmetros de função endotelial da artéria braquial nos momentos PRÉ e PÓS4m | 65 |
| Tabela 7. Parâmetros de função endotelial da artéria femoral nos momentos PRÉ e PÓS4m..... | 68 |
| Tabela 8. Parâmetros de estrutura vascular da artéria carótida comum nos momentos PRÉ e PÓS4m..... | 70 |
| Tabela 9. Marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo nos momentos PRÉ e PÓS4m..... | 71 |
| Tabela 10. Perfil lipídico nos momentos PRÉ e PÓS4m..... | 72 |
| Tabela 11. Correlação entre as variáveis de função e estrutura vascular com parâmetros clínicos, inflamatórios e estresse oxidativo | 74 |
| Tabela 12. Correlação entre as variáveis de função e estrutura vascular com parâmetros de risco cardiometabólico..... | 75 |
| Tabela 13. Mudança nos parâmetros de estrutura vascular em resposta à intervenção nos grupos “Não aderentes” e “Aderentes” | 79 |
| Tabela 14. Mudança nos parâmetros de antropometria, parâmetros clínicos e da doença em resposta à intervenção nos grupos “Não aderentes” e “Aderentes” | 80 |
| Tabela 15. Mudança nos parâmetros inflamatórios e de estresse oxidativo em resposta à intervenção nos grupos “Não aderentes” e “Aderentes” | 81 |
| Tabela 16. Mudança no perfil lipídico em resposta à intervenção nos grupos “Não aderentes” e “Aderentes” | 81 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACPA *Anti-citrullinated protein antibodies*

ACR *American College of Rheumatology*

ADMA Dimetil-arginina assimétrica

AINEs Anti-inflamatórios não esteroides

AR Artrite reumatoide

AUC *Area under de curve*

CCP *Cyclic citrullinated peptides*

CDAI *Clinical disease activity index*

DAC Doença arterial coronariana

DAS28 *Disease activity score 28*

DCVs Doenças cardiovasculares

DMARDs Drogas modificadoras da doença

EIMc Espessura da íntima média da carótida

ERO Espécies reativas de oxigênio

EULAR *European League Against Rheumatism*

EVA Escala visual analógica

FAPESP Fundação de amparo a pesquisa de São Paulo

FMD *Flow-mediated dilatation*

FR Fator reumatoide

HCFMUSP Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo

HDL *High density lipoprotein*

HLA *Human leukocyte antigen*

IC insuficiência cardíaca

IL Interleucina

IMC Índice de massa corporal

LACRE Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia

LAHAMUSP Laboratório de Hemodinâmica da Atividade Motora da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo

LDL *Low density protein*

LPL Lipoproteína lípase

METs Equivalente metabólico

MPEs Micropartículas endoteliais

PAD Pressão arterial diastólica

PAS Pressão arterial sistólica

PCR Proteína C-reativa

SDAI *Simplified Disease Activity Index*

SOD *Superoxide dismutase*

SR *Shear rate*

TNF- α Fator de necrose 5

TS4H *Take a stand for health*

VAS *Global Status Visual Analogue Scale*

VHS Velocidade de hemossedimentação

VLDL *Very low-density lipoprotein*

SUMARIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 7 |
| 2. REVISÃO DE LITERATURA..... | 13 |
| 2.1. Artrite Reumatoide | 13 |
| 2.1.1. Definição, características clínicas e diagnóstico | 13 |
| 2.1.2. Epidemiologia..... | 16 |
| 2.1.3. Manifestações articulares e extra articulares..... | 17 |
| 2.1.4. Tratamento farmacológico e não-farmacológico | 19 |
| 2.1.5. Fatores de risco tradicionais na artrite reumatoide..... | 22 |
| 2.1.6. Alterações vasculares | 27 |
| 2.1.6.1. Inflamação e aterosclerose | 27 |
| 2.1.6.2. Disfunção endotelial | 28 |
| 2.1.6.3. Estrutura vascular | 30 |
| 2.1.6.4. Mecanismos | 31 |
| 2.1.6.5. Estratégias para o manejo das alterações vasculares na artrite reumatoide | 32 |
| 2.1.7. Doença cardiovascular e mortalidade na artrite reumatoide | 33 |
| 2.2. Comportamento Sedentário | 34 |
| 2.2.1. Definição..... | 34 |
| 2.2.2. Associações com risco de mortalidade..... | 35 |
| 2.2.3. Mecanismos subjacentes aos malefícios do tempo sedentário | 37 |
| 2.2.4. Disfunção vascular e alterações vasculares promovidas pelo tempo sedentário | 38 |
| 2.2.5. Estudos com intervenções agudas | 39 |
| 2.2.6. Quebra do tempo sedentário como estratégia terapêutica para a melhora da função vascular | 40 |
| 2.2.7. Estudos com intervenções agudas | 40 |
| 2.2.8. Estudos com intervenções crônicas | 41 |
| 2.3. Comportamento Sedentário na Artrite Reumatoide..... | 42 |
| 2.3.1. Prevalência e implicação clínica | 42 |
| 2.3.2. Quebra de tempo sedentário como estratégia para melhora da saúde e da função vascular na artrite reumatoide | 44 |
| 3. OBJETIVOS | 46 |
| 3.1. Geral | 46 |
| 3.2. Específicos | 46 |
| 4. MÉTODOS | 47 |
| 4.1. Local do estudo e aspectos éticos | 47 |
| 4.2. Desenho experimental | 47 |
| 4.3. Recrutamento e seleção das voluntárias | 48 |
| 4.4. Nível de atividade física e comportamento sedentário | 49 |
| 4.5. Avaliação clínica global | 50 |
| 4.6. Antropometria..... | 51 |
| 4.7. Pressão arterial | 51 |
| 4.8. Exames laboratoriais | 52 |
| 4.8.1. Avaliações sanguíneas..... | 52 |
| 4.8.2. Quantificação dos marcadores bioquímicos e inflamatórios | 52 |
| 4.9. Fluxo sanguíneo e função endotelial..... | 52 |
| 4.10. Avaliação da estrutura vascular | 55 |
| 4.11. Intervenção <i>Take a STAND for health</i> | 55 |

| | |
|--|-----|
| 4.12. Análise Estatística..... | 57 |
| 5. RESULTADOS | 59 |
| 5.1. Características da amostra..... | 60 |
| 5.2. Efeito da intervenção <i>Take a Stand for Health</i> : comportamento sedentário e nível de atividade física | 62 |
| 5.3. Antropometria, parâmetros clínicos e da doença | 62 |
| 5.4. Função endotelial e estrutura vascular | 63 |
| 5.4.1. Artéria braquial | 63 |
| 5.4.2. Artéria femoral | 66 |
| 5.4.3. Espessura da íntima média da carótida..... | 69 |
| 5.4. Marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo | 71 |
| 5.5. Perfil lipídico..... | 72 |
| 5.6. Correlação dos parâmetros clínicos e de risco cardiometabólico com as adaptações vasculares promovidas pela redução do tempo sedentário | 73 |
| 5.7. Sub-análise: Aderentes vs não-aderentes | 76 |
| 6. DISCUSSÃO | 82 |
| 7. CONCLUSÃO..... | 91 |
| 8. REFERÊNCIAS | 92 |
| 9. APÊNDICE | 115 |
| 9.1. APÊNDICE 1 – ROTEIRO INICIAL DA INTERVENÇÃO | 115 |
| 9.2. APÊNDICE 2 - AVALIAÇÃO DA ROTINA E ALOCAÇÃO DAS HORAS DIÁRIAS EM CADA TIPO DE ATIVIDADE | 116 |
| 9.3. APÊNDICE 3 – FICHA PARA AVALIAÇÃO DA ROTINA | 119 |
| 9.4. APÊNDICE 4 – METAS PARA REDUZIR COMPORTAMENTO SEDENTÁRIO..... | 120 |
| 9.5. APÊNDICE 5 – DIÁRIO DE ATIVIDADES | 122 |

1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune crônica, que se manifesta por uma inflamação persistente das articulações sinoviais, ocasionando dor, rigidez, erosões ósseas e na cartilagem levando à destruição das articulações e incapacidade funcional (LITTLEJOHN; MONRAD, 2018; SCOTT; WOLFE; HUIZINGA, 2010). A AR é descrita como uma condição inflamatória sistêmica e progressiva, caracterizada por uma poliartrite simétrica de pequenas e grandes articulações podendo gerar danos estruturais articulares e extra articulares (CUSH, 2022; FINCKH; GILBERT; HODKINSON; BAE *et al.*, 2022).

A AR é a mais predominante entre as doenças musculoesqueléticas inflamatórias reumáticas e estima-se que sua prevalência e incidência variam consideravelmente entre as regiões geográficas, com estimativas mais altas em países industrializados (FINCKH; GILBERT; HODKINSON; BAE *et al.*, 2022). A prevalência da AR aumenta conforme a idade e acomete aproximadamente 1% da população mundial, afetando principalmente as mulheres (LEE; WEINBLATT, 2001; SCOTT; WOLFE; HUIZINGA, 2010). Os aspectos que englobam sua prevalência incluem fatores genéticos, hormonais, ambientais e socioeconômicos (FINCKH; GILBERT; HODKINSON; BAE *et al.*, 2022).

As manifestações clínicas observadas com maior frequência na AR envolvem principalmente as articulações, mas por ser considerada uma doença sistêmica, inclui outras manifestações extra articulares, como fadiga, edema, mialgia, nódulos reumatoides, vasculite, comprometimento pulmonar, doenças cardiovasculares (DCVs), entre outras (MARCUCCI; BARTOLONI; ALUNNO; LEONE *et al.*, 2018). As manifestações extra articulares podem ocorrer a qualquer momento após o início da doença e está associada ao aumento da mortalidade nesses pacientes (TURESSON, 2013).

Dentre as manifestações extra articulares, a DCV tem sido amplamente investigada, visto que apresenta alta prevalência e representa a principal causa de mortalidade na AR. Em comparação com a população geral, pacientes com AR apresentam risco aumentado em 48% para DCV e estima-se que a taxa de mortalidade em decorrência dessas doenças é aumentada em até 50% (AVINA-ZUBIETA; THOMAS; SADATSAFAVI; LEHMAN *et al.*, 2012; MARADIT-

KREMERS; NICOLA; CROWSON; BALLMAN *et al.*, 2005; SOLOMON; GOODSON; KATZ; WEINBLATT *et al.*, 2006; SOLOMON; KARLSON; RIMM; CANNUSCIO *et al.*, 2003).

A alta prevalência de DCV na AR pode ser explicada pela presença dos fatores de risco tradicionais, tais como, tabagismo, diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial e inatividade física (METSIOS; STAVROPOULOS-KALINOGLU; PANOULAS; WILSON *et al.*, 2009; PANOULAS; DOUGLAS; MILIONIS; STAVROPOULOS-KALINGLOU *et al.*, 2007). No entanto, estes fatores explicam apenas parcialmente a alta taxa de morbimortalidade cardiovascular na AR. Deste modo, estudos têm identificado outros fatores, como o uso de alguns medicamentos (ROUBILLE; RICHER; STARNINO; MCCOURT *et al.*, 2015), fatores genéticos (GONZALEZ-GAY; GONZALEZ-JUANATEY; LOPEZ-DIAZ; PINEIRO *et al.*, 2007) e inflamação crônica (YANG; CHANG; WEI, 2016), que parecem contribuir para a patogênese da DCV na AR (GIBOFISKY, 2012; YANG; CHANG; WEI, 2016).

A inflamação crônica persistente é o mecanismo patológico predominante da AR, e parece deflagrar, de maneira independente, a ocorrência de outras condições imunoinflamatórias, como a aterosclerose (STEVENS; DOUGLAS; SARATZIS; KITAS, 2005). Nesse sentido, a disfunção endotelial representa o evento inicial do processo aterosclerótico na AR (VAUDO; MARCHESI; GERLI; ALLEGRUCCI *et al.*, 2004), pois resulta em menor disponibilidade de óxido nítrico, um potente regulador da homeostase vascular (CELERMAJER, 1997; FORSTERMANN; MUNZEL, 2006), dando lugar a um quadro de vasoconstrição e exacerbação da inflamação, predispondo ao aumento das propriedades proliferativas e pró-aterogênicas no endotélio (CELERMAJER, 1997; DAIBER; STEVEN; WEBER; SHUVAEV *et al.*, 2017). Em um estágio de progressão intermediário, esta disfunção endotelial resulta em alteração da permeabilidade do endotélio a pequenas moléculas lipídicas, tais como o LDL (do inglês *Low density protein*) e os monócitos (GOLDBERG; BORNFELDT, 2013). Os monócitos infiltrados se diferenciam em macrófagos que capturam boa parte do LDL oxidado e formam as células espumosas que representam o início da lesão aterosclerótica (SHERER; SHOENFELD, 2006; SINGH; MENGI; XU; ARNEJA *et al.*, 2002). Os macrófagos também são responsáveis por secretar citocinas pró-inflamatórias, tais como o TNF α e a IL-6, que irão agravar este quadro,

culminando em remodelamento vascular e consequente aumento da relação parede-luz do vaso (SINGH; MENGI; XU; ARNEJA *et al.*, 2002). Cabe ressaltar que todo esse processo parece ocorrer de maneira acelerada na AR (SOLTESZ; KEREKES; DER; SZUCS *et al.*, 2011), e a ligação fisiopatológica entre os processos inflamatórios da AR e da aterosclerose contribuem para a explicação da alta taxa de morbimortalidade cardiovascular nessa população (YANG; CHANG; WEI, 2016).

Sabe-se que diversos mecanismos medeiam os processos inflamatório e aterosclerótico na AR (YANG; CHANG; WEI, 2016). No entanto, esses mecanismos não estão completamente elucidados. Em relação as alterações vasculares, nota-se que biomarcadores de risco cardiovascular como por exemplo, citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo, desempenham papéis importantes na regulação da homeostase vascular relacionados ao perfil inflamatório e a redução de biodisponibilidade de óxido nítrico, contribuindo para a permeabilidade vascular prejudicada e consequente agravamento da disfunção endotelial (DIMITROULAS; HODSON; SANDOO; SMITH *et al.*, 2017; SANDOO; VAN ZANTEN; METSIOS; CARROLL *et al.*, 2010).

Diante dos efeitos que as alterações vasculares causam sobre a morbidade e mortalidade cardiovascular, e o risco que representam na AR, torna-se necessário investigar estratégias que mitiguem esses danos na AR (ZEGKOS; KITAS; DIMITROULAS, 2016). Nesse sentido, estratégias não-farmacológicas surgem como alternativa eficaz de promoção à saúde vascular nesses pacientes.

Dentre as estratégias não-farmacológicas, o exercício físico é uma intervenção bem estabelecida na promoção da saúde vascular de diversas doenças crônicas, incluindo a AR (PEDERSEN; SALTIN, 2015; RAUSCH OSTHOFF; NIEDERMANN; BRAUN; ADAMS *et al.*, 2018). Nesse sentido, Metsios e cols., (2014), observaram melhora da função micro e macro vascular após 6 meses de treinamento físico, envolvendo exercícios aeróbicos e de força em pacientes com AR. Em outro estudo, Shin *et al.*, (2015) observaram melhora da função endotelial e redução da rigidez arterial em mulheres idosas com AR após 3 meses de um programa de exercício de Tai Chi. Por estes motivos e por atuar diretamente sobre outros marcadores da doença (COONEY; LAW; MATSCHKE; LEMMEY *et al.*, 2011; METSIOS; STAVROPOULOS-

KALINOGLOU; VELDHUIJZEN VAN ZANTEN; TREHARNE *et al.*, 2008), a prática de exercício físico tem sido recomendada como tratamento adjuvante para a AR (FORESTIER; ANDRE-VERT; GUILLEZ; COUDEYRE *et al.*, 2009; RAUSCH OSTHOFF; NIEDERMANN; BRAUN; ADAMS *et al.*, 2018). No entanto, é importante destacar que embora a prática de exercício físico se apresente como uma estratégia clinicamente interessante para o controle das alterações vasculares e de outros desfechos clínicos na AR, pacientes com AR podem ter dificuldade em se engajar em programas de exercício físico, já que estão mais suscetíveis a dor, fadiga e incapacidade física, em decorrência da própria característica da doença (PINTO; ROSCHEL; DE SA PINTO; LIMA *et al.*, 2017; SOKKA; HAKKINEN; KAUTIAINEN; MAILLEFERT *et al.*, 2008; TIERNEY; FRASER; KENNEDY, 2012). Além disso, pacientes com AR apresentam reduzidos níveis de atividade física¹, sendo que aproximadamente 60% dos indivíduos não atingem as recomendações mínimas de atividade física necessárias (PINTO; ROSCHEL; DE SA PINTO; LIMA *et al.*, 2017; WHO, 2020).

Além de reduzidos níveis de atividade física, pacientes com AR apresentam elevado comportamento sedentário², e a adoção desse estilo de vida se dá, em partes, pelas limitações funcionais impostas pela doença (FENTON; VELDHUIJZEN VAN ZANTEN; DUDA; METSIOS *et al.*, 2018; PINTO; ROSCHEL; DE SA PINTO; LIMA *et al.*, 2017). A somatória desses fatores contribui para o agravamento das capacidades funcionais, piora da qualidade de vida, além de conceder maior risco cardiovascular nesses pacientes (FENTON; VELDHUIJZEN VAN ZANTEN; DUDA; METSIOS *et al.*, 2018; FENTON; VELDHUIJZEN VAN ZANTEN; KITAS; DUDA *et al.*, 2017; HENCHOZ; BASTARDOT; GUESSOUS; THELER *et al.*, 2012).

Atualmente, tem sido recomendado que além da importância da prática regular de exercícios físicos e cumprimento das recomendações mínimas de atividade física, a redução do tempo gasto em comportamento sedentário é uma estratégia adicional para alcançar maiores benefícios a saúde (WHO, 2020).

¹ Inatividade física é definida como a incapacidade de atingir as recomendações gerais de prática de atividade física, como por exemplo: 150 minutos por semana de atividade física moderada à vigorosa.

² Comportamento sedentário é definido como qualquer comportamento com gasto energético \leq 1,5 METs e realizado em posição supina ou sentada durante o período de vigília.

Estudos têm observado associação positiva entre o comportamento sedentário e mortalidade por todas as causas, e mesmo quando a prática de atividade física moderada à vigorosa se faz presente, o risco devido a exposição ao tempo sedentário é atenuado, mas não é eliminado (BISWAS; OH; FAULKNER; BAJAJ *et al.*, 2015; EKELUND; TARP; FAGERLAND; JOHANNESSEN *et al.*, 2020; EKELUND; TARP; STEENE-JOHANNESSEN; HANSEN *et al.*, 2019; FENTON; VELDHUIJZEN VAN ZANTEN; KITAS; DUDA *et al.*, 2017; GRONTVED; HU, 2011; PAVEY; PEETERS; BROWN, 2015). Nesse sentido, os estudos que avaliaram os efeitos deletérios do comportamento sedentário na AR observaram que esse estilo de vida está associado à maior dor, atividade da doença, pressão arterial, redução da aptidão aeróbia, funcionalidade, entre outros (GILES; BARTLETT; ANDERSEN; FONTAINE *et al.*, 2008; GREENE; HALDEMAN; KAMINSKI; NEAL *et al.*, 2006; KHOJA; ALMEIDA; CHESTER WASKO; TERHORST *et al.*, 2016; PRIORESCHI; MAKDA; TIKLY; MCVEIGH, 2015; YU; ROUSE; VELDHUIJZEN VAN ZANTEN; NTOUMANIS *et al.*, 2015). Além disso, o comportamento sedentário pode favorecer o agravamento do estado inflamatório crônico na AR (FENTON; VELDHUIJZEN VAN ZANTEN; DUDA; METSIOS *et al.*, 2018), que por sua vez pode aumentar a dor e incapacidade física desses pacientes, estabelecendo um ciclo vicioso de progressiva gravidade da doença (FENTON; KITAS, 2016; FENTON; VELDHUIJZEN VAN ZANTEN; KITAS; DUDA *et al.*, 2017).

Além de promover prejuízo nos parâmetros clínicos da AR, o comportamento sedentário também favorece a piora da função e estrutura vasculares (GARCIA-HERMOSO; MARTINEZ-VIZCAINO; RECIO-RODRIGUEZ; SANCHEZ-LOPEZ *et al.*, 2015; KOZAKOVA; PALOMBO; MORIZZO; NOLAN *et al.*, 2010). Dessa forma, em estudo de Restaino e cols., (2015), indivíduos saudáveis apresentaram resposta microvascular reduzida após 6 horas de comportamento sedentário ininterrupto. Morishima e cols (2016), também observaram prejuízo na função vasodilatadora de jovens, após 3 horas de tempo sedentário sentado. Essas respostas também têm sido observadas em pacientes com AR, Fenton *et al.*, (2018) encontraram associação do tempo sedentário e função microvascular prejudicada em pacientes com AR. Dentre os possíveis mecanismos que podem fundamentar a associação entre o comportamento sedentário e a piora da função vascular, estão a redução do fluxo

sanguíneo e da taxa de cisalhamento, que por sua vez, podem levar a redução de biodisponibilidade de óxido nítrico e comprometer a função vasodilatadora (CARTER; HARTMAN; HOLDER; THIJSSSEN *et al.*, 2017).

Dada a relação entre comportamento sedentário e disfunção vascular na AR, faz-se necessário o estudo de intervenções que visem a redução do tempo sedentário nesta população, investigando os seus efeitos sobre a função e estrutura vasculares. Alguns estudos agudos ou crônicos de curta duração têm demonstrado que a simples substituição de períodos gastos em comportamento sedentário por atividade física leve (i.e., ficar em pé ou caminhada leve) promove melhora de parâmetros vasculares (CHAMPION; SMITH; SMITH; HIRLAV *et al.*, 2018; CLIMIE; WHEELER; GRACE; LAMBERT *et al.*, 2018; GRAVES; MURPHY; SHEPHERD; CABOT *et al.*, 2015; MORISHIMA; RESTAINO; WALSH; KANALEY *et al.*, 2016; THOSAR; BIELKO; MATHER; JOHNSTON *et al.*, 2015). No entanto, a maior parte desses estudos foi realizada com indivíduos saudáveis, e pouco se sabe sobre os efeitos de intervenções de maior duração em populações clínicas e com risco cardiovascular aumentado, tais como a AR.

Diante do exposto, é plausível sugerir que estratégias que envolvam a redução do tempo sedentário também produzam impacto positivo na função e estrutura vasculares, e em parâmetros clínicos de pacientes com AR. No entanto, nenhum estudo avaliou os efeitos crônicos de uma estratégia de redução do tempo sedentário sobre a função e estrutura vasculares na AR.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Artrite Reumatoide

2.1.1. Definição, características clínicas e diagnóstico

A AR é uma doença autoimune de caráter multifatorial, inflamatório crônico de etiologia desconhecida, caracterizada por acometer as principais articulações sinoviais, causando sinovite, edema, danos articulares e ósseos, levando a limitações funcionais graves e alta taxa de mortalidade (GIBOFSKY, 2012; SCOTT; WOLFE; HUIZINGA, 2010). A AR é marcada pela presença de autoanticorpos, como o fator reumatoide (FR) e anticorpo antiproteína citrulinada, (ACPA - do inglês *anti-citrullinated protein antibody*), testado como antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP - do inglês *cyclic citrullinated peptides*), que podem preceder as manifestações clínicas da doença por muitos anos (ALETAHA; NEOGI; SILMAN; FUNOVITS *et al.*, 2010; SCOTT; WOLFE; HUIZINGA, 2010). A presença de autoanticorpos está associada a sintomas mais graves da doença e aumento da mortalidade (SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016).

A patogênese da AR envolve a interação de fatores genéticos (i.e., genes de suscetibilidade, como o antígeno leucocitário humano (HLA – do inglês *Human leukocyte antigen*), presença de autoanticorpos, sinalização de citocinas), hormonais (i.e., estrogênio, androgênio) e ambientais (i.e., tabagismo, dieta, poluição, estado socioeconômico) que desempenham importante papel no desenvolvimento e progressão da doença (ALPIZAR-RODRIGUEZ; FINCKH, 2017; FINCKH; GILBERT; HODKINSON; BAE *et al.*, 2022; SILMAN; PEARSON, 2002; SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016).

O diagnóstico da AR segue a definição do Colégio Americano de Reumatologia, (ACR – do inglês *American College of Rheumatology*) e da Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR – do inglês *European League Against Rheumatism*), que consiste na associação de sinais e sintomas clínicos presentes por pelo menos seis semanas, combinando diagnósticos laboratoriais e radiológicos, tais como: rigidez articular matinal, com duração mínima de 1 hora, artrite de tecidos moles em três ou mais áreas articulares, artrite das

articulações de mãos ou punhos, artrite simétrica, presença de FR e/ou ACPA, e alterações radiográficas como erosões articulares ou descalcificações de mãos e punhos. Abaixo, segue a tabela de classificação de acordo com o ACR e EULAR 2010. Uma pontuação ≥ 6 , dos critérios presentes na tabela 1, é necessária para classificar o diagnóstico da AR (ALETAHA; NEOGI; SILMAN; FUNOVITS *et al.*, 2010).

Tabela 1. Critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia e Liga Europeia Contra o Reumatismo de 2010 (ACR/EULAR)

| Critérios de classificação para AR (baseado nas pontuações das categorias A-D) | |
|--|---|
| A. 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 |
| B. Sorologia* | |
| FR negativo e ACPA negativo | 0 |
| FR positivo em título baixo ou ACPA positivo em título baixo | 2 |
| FR positivo em título alto ou ACPA positivo em título alto | 3 |
| C. Reagentes de fase aguda | |
| PCR normal e VHS normal | 0 |
| PCR anormal ou VHS anormal | 1 |
| D. Duração dos sintomas | |
| < 6 semanas | 0 |
| ≥ 6 semanas | 1 |

[#]Envolvimento articular refere-se a qualquer articulação inchada ou sensível ao exame. [§]Grandes articulações refere-se a ombros, cotovelos, quadril, joelhos e tornozelos. [¶]Pequenas articulações referem-se às articulações metacarpolângicas, articulações interfalângicas proximais, segunda à quinta articulações metatarsofalângicas, articulações interfalângicas do polegar e punhos. *Pelo menos 1 resultado do teste é necessário para classificação. Siglas: FR: Fator reumatoide, ACPA: anticorpo antiproteína citrulinada, PCR: Proteína C-reativa, VHS: Velocidade de hemossedimentação.

A determinação de critérios para a classificação da AR tem como objetivo permitir o diagnóstico adequado, para a partir de então delinear uma abordagem terapêutica mais precisa para prevenir possíveis complicações que possam ser promovidas pela doença (ALETAHA; NEOGI; SILMAN; FUNOVITS *et al.*, 2010).

Além dos critérios de classificação da AR, outros instrumentos são utilizados em conjunto para um melhor monitoramento sobre a atividade e progressão da doença. Dentre as ferramentas disponíveis, são utilizados índices que avaliam o Escore de Atividade da Doença, realizado pelo cálculo do índice DAS28 (do inglês *Disease Activity Score 28*), o Índice Simplificado de Atividade da Doença (SDAI, do inglês *Simplified Disease Activity Index*) e o Índice de Atividade Clínica da Doença (CDAI, do inglês *Clinical Disease Activity Index*), apresentados na tabela 2 (ALETAHA; SMOLEN, 2005; PREVOO; VAN 'T HOF; KUPER; VAN LEEUWEN *et al.*, 1995; SMOLEN; BREEDVELD; SCHIFF; KALDEN *et al.*, 2003).

Tabela 2. Principais índices de avaliação da atividade da doença na AR

| Índice | Interpretação da Atividade da doença | Escore |
|---------------|---|---------------|
| DAS28 | Remissão | < 2,6 |
| | Baixa atividade | ≥ 2,6 a ≤ 3,2 |
| | Moderada atividade | > 3,2 a ≤ 5,1 |
| | Alta atividade | > 5,1 |
| SDAI | Remissão | ≤ 3,3 |
| | Baixa atividade | > 3,3 a ≤ 11 |
| | Moderada atividade | > 11 a ≤ 26 |
| | Alta atividade | > 26 |
| CDAI | Remissão | ≤ 2,8 |
| | Baixa atividade | > 2,8 a ≤ 10 |
| | Moderada atividade | > 10 a ≤ 22 |
| | Alta atividade | > 22 |

Siglas: DAS28: inglês *Disease Activity Score 28*, SDAI: *Simplified Disease Activity Index*, CDAI: *Clinical Disease Activity Index*.

O DAS28 passou a ser o índice comumente mais utilizado para avaliação da atividade inflamatória na prática clínica, e leva em consideração 28 articulações (ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e joelhos), que são avaliadas de acordo com o

número de articulações dolorosas e edemaciadas, em conjunto com a avaliação global de saúde respondida pelo paciente, além de marcadores inflamatórios de velocidade de hemossedimentação (VHS) e/ou proteína C-reativa (PCR) (PREVOO; VAN 'T HOF; KUPER; VAN LEEUWEN *et al.*, 1995). O SDAI considera a soma das 28 articulações dolorosas e edemaciadas, além da avaliação da atividade da doença realizada pelo paciente em uma escala visual analógica (EVA) correspondente de 0 a 10cm, da avaliação da atividade da doença feita pelo médico (0 a 10cm) e a PCR (SMOLEN; BREEDVELD; SCHIFF; KALDEN *et al.*, 2003). Por fim, o CDAI é um índice de característica mais simples, pois não leva em consideração nenhum marcador inflamatório, como a PCR, e é definido como a soma dos parâmetros das 28 articulações dolorosas e edemaciadas, a EVA realizada pelo paciente e a EVA realizado pelo médico (ALETAHA; SMOLEN, 2005). A utilização desses instrumentos permite categorizar o paciente conforme o *status* de atividade da doença e auxiliar no melhor manejo e tratamento da AR.

2.1.2. Epidemiologia

A taxa de prevalência da AR é estimada em 0,5 a 1% da população mundial, podendo variar consideravelmente de acordo com a região geográfica, apresentando maiores estimativas em países desenvolvidos (FINCKH; GILBERT; HODKINSON; BAE *et al.*, 2022; GIBOFSKY, 2012)..

Em estudo do *Global Burden of Disease 2017*, que investigou tendências globais de prevalência e incidência da AR, indicou aumento de 7,4% na prevalência e 8,2% na incidência, ajustadas pela idade, respectivamente, entre 1990 e 2017 (FINCKH; GILBERT; HODKINSON; BAE *et al.*, 2022; SAFIRI; KOLAH; HOY; SMITH *et al.*, 2019). No Brasil, a prevalência da AR é de aproximadamente 0,46%, e a incidência anual é de aproximadamente 13,4 casos a cada 100 mil habitantes (DAVID; MATTEI; MAUAD; DE ALMEIDA *et al.*, 2013; SENNA; DE BARROS; SILVA; COSTA *et al.*, 2004).

A AR acomete predominantemente mulheres, com taxa de 2 a 3 vezes maior do que em homens, e sua incidência aumenta conforme a idade, sendo mais prevalente na faixa etária a partir dos 40 anos (CUSH, 2022; GIBOFSKY, 2012). Diferenças nas características populacionais, sexo, além de fatores

genéticos, socioeconômicos, comportamentais e ambientais contribuem para a disparidade observada na prevalência e incidência da AR (CARMONA; CROSS; WILLIAMS; LASSERE *et al.*, 2010; FINCKH; GILBERT; HODKINSON; BAE *et al.*, 2022).

Pacientes com AR apresentam aumento das taxas de mortalidade em comparação à população geral, principalmente em decorrência de doenças cardiovasculares e infecções (AVINA-ZUBIETA; THOMAS; SADATSAFAVI; LEHMAN *et al.*, 2012; SCOTT; WOLFE; HUIZINGA, 2010). O excesso de mortalidade na AR é um importante problema ainda não solucionado, que se apresenta principalmente em pacientes com casos mais graves da doença (SYMMONS; JONES; SCOTT; PRIOR, 1998).

Em contraste ao aumento observado na prevalência da AR, pelo estudo *Global Burden of Disease 2017*, os dados de mortalidade e gravidade da doença ajustados pela idade diminuíram entre 1990 e 2017, e vários fatores podem estar envolvidos, dentre eles, o progresso no tratamento e manejo geral da doença (FINCKH; GILBERT; HODKINSON; BAE *et al.*, 2022). Por fim, mais estudos são necessários para compreender as mudanças epidemiológicas ao longo do tempo, e desenvolver estratégias de orientação e gerenciamento de políticas públicas para a AR.

2.1.3. Manifestações articulares e extra articulares

As manifestações articulares clássicas da AR são a poliartrite erosiva simétrica de pequenas e grandes articulações, provocando dor, edema, rigidez matinal, e com a progressão da doença pode levar a deformidades e incapacidades físicas e funcionais (FIGUS; PIGA; AZZOLIN; MCCONNELL *et al.*, 2021; SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016). Os impactos gerados pelas manifestações articulares favorecem a adoção de um estilo de vida mais inativo em pacientes com AR (i.e., reduzidos níveis de atividade física e elevado comportamento sedentário), afetando a qualidade de vida, com efeitos diretos na redução da funcionalidade, força muscular e capacidade aeróbia, além contribuir para o aumento do risco de desenvolvimento de outras comorbidades (LITTLEJOHN; MONRAD, 2018; PINTO; ROSCHEL; DE SA PINTO; LIMA *et al.*, 2017).

Apesar de apresentar manifestações osteoarticulares e periarticulares predominantes, a AR é uma doença de caráter multissistêmico frequentemente associada a manifestações extra articulares (PRETE; RACANELLI; DIGIGLIO; VACCA *et al.*, 2011).

A falta de um consenso sobre a patogênese da AR faz com que ocorra dificuldade em distinguir as comorbidades comumente observadas na AR (i.e., dislipidemia, fibromialgia, hipertensão, insuficiência cardíaca, osteoporose, depressão) das manifestações extra articulares (PRETE; RACANELLI; DIGIGLIO; VACCA *et al.*, 2011), bem como, em classificá-las de acordo com o grau de severidade (TURESSON; JACOBSSON; BERGSTROM, 1999; TURESSON; MCCLELLAND; CHRISTIANSON; MATTESON, 2006).

As manifestações extra articulares podem ocorrer devido ao amplo espectro de mecanismos patogénéticos e inflamação envolvidos na AR, podendo se desenvolver a qualquer momento durante o curso da doença (TURESSON, 2004; TURESSON; MCCLELLAND; CHRISTIANSON; MATTESON, 2007), afetando diversos sistemas: pulmonar (i.e., nódulos pulmonares, derrame pleural, alveolite fibrosante, doença pulmonar intersticial), ocular (i.e., ceratoconjuntivite seca, episclerite, esclerite, vasculites retinianas, Síndrome de Sjögren, Síndrome de Sicca), cardiovascular (pericardite, derrame pericárdico, valvopatia, miocardite, arritmias), neurológico (i.e., mielopatia cervical, neuropatia periférica, mono/polineurite múltipla), e cutâneo (i.e., eritema palmar, gangrena, erupções vasculísticas, úlceras, nódulos reumatóides, Fenômeno de Raynaud), e refletindo diretamente na qualidade de vida dos pacientes (PRETE; RACANELLI; DIGIGLIO; VACCA *et al.*, 2011; SCOTT; WOLFE; HUIZINGA, 2010).

A incidência das manifestações extra articulares em pacientes com AR varia entre os estudos (DROSOS; LANCHBURY; PANAYI; MOUTSOPOULOS, 1992; TURESSON; EBERHARDT; JACOBSSON; LINDQVIST, 2007; TURESSON; MCCLELLAND; CHRISTIANSON; MATTESON, 2004; TURESSON; O'FALLON; CROWSON; GABRIEL *et al.*, 2002), devido à falta de padronização em considerar apenas os casos mais graves ou quaisquer manifestação extra articular.

As manifestações extra articulares ocorrem entre 17,8% e 40,9% em pacientes com AR, sendo que 1,5% a 21,5% dos casos apresentam maior

gravidade (PRETE; RACANELLI; DIGIGLIO; VACCA *et al.*, 2011). A presença dessas manifestações na AR representa um risco cinco vezes maior de mortalidade, principalmente em consequência de eventos cardiovasculares, e a associação de fatores como a atividade da doença e o perfil inflamatório sistêmico estão associados ao aumento desse risco (AVINA-ZUBIETA; THOMAS; SADATSAFAVI; LEHMAN *et al.*, 2012; PRETE; RACANELLI; DIGIGLIO; VACCA *et al.*, 2011; TURESSON; MCCLELLAND; CHRISTIANSON; MATTESON, 2006; TURESSON; O'FALLON; CROWSON; GABRIEL *et al.*, 2002).

2.1.4. Tratamento farmacológico e não-farmacológico

As diretrizes e recomendações desenvolvidas para o tratamento farmacológico da AR destinam-se a fornecer orientações gerais para os casos comumente encontrados na prática clínica. Nesse sentido, o tratamento da AR é individualizado e requer a realização de uma abordagem multifatorial estratégica, composta de medidas de avaliação do estado geral de saúde do paciente, comorbidades associadas, tempo de doença, exames radiográficos e laboratoriais, em conjunto com uma avaliação regular do estado de atividade da doença (FRAENKEL; BATHON; ENGLAND; ST CLAIR *et al.*, 2021).

O principal objetivo do tratamento farmacológico é reduzir e/ou controlar a inflamação, mantendo níveis de baixa atividade da doença, com alvo em sua remissão e, assim, evitar maiores danos articulares e progressão da doença, proporcionando melhora da qualidade de vida do paciente (SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016).

O tratamento farmacológico varia de acordo estado clínico do paciente e atividade da doença. As principais classes de medicamentos utilizadas para o tratamento da AR são: analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), corticoides, drogas modificadoras da doença (DMARDs) e agentes biológicos. Muitos desses medicamentos são geralmente utilizados em combinação e podem apresentar efeitos colaterais potencialmente importantes (FRAENKEL; BATHON; ENGLAND; ST CLAIR *et al.*, 2021; SINGH, 2022).

Os analgésicos e AINEs (i.e., diclofenaco, celecoxibe, meloxicam, naproxeno etc.), são utilizados principalmente no início da doença, mas podem

ser utilizados a qualquer momento do tratamento, com o objetivo de reduzir o processo inflamatório e dor. No entanto, essa classe de medicamentos não altera o curso da doença. A utilização dos AINEs pode acarretar efeitos colaterais, como: desconforto estomacal, hemorragia e úlceras gástricas, problemas renais, aumento da pressão arterial, aumento do risco de eventos cardiovasculares e outros (FRAENKEL; BATHON; ENGLAND; ST CLAIR *et al.*, 2021; SINGH, 2022).

As DMARDs (i.e., leflunomida, metotrexato, sulfassalazina, hidroxicloroquina etc.), são recomendadas no tratamento da AR ativa e recente, por apresentarem a capacidade de reduzir os sinais e sintomas da AR, reduzir a atividade e progressão de lesões cutâneas e radiográficas, e promover melhora do estado funcional dos pacientes. Os efeitos colaterais provocados pelas DMARDs incluem: dermatite, erupções cutâneas, problemas oculares, doença hepática, náuseas, diarreia, queda de cabelo, anemia, entre outros (FRAENKEL; BATHON; ENGLAND; ST CLAIR *et al.*, 2021; SINGH, 2022).

Os corticoides (i.e., prednisona, prednisolona, metilprednisona etc.) são considerados anti-inflamatórios extremamente potentes, que agem no controle da inflamação e retardam a progressão da doença. No entanto, o uso dessa classe de medicamentos apresenta efeitos colaterais metabólicos e multissistêmicos, sendo recomendada sua utilização em doses reduzidas por um curto período, em condições de AR recente, ativa, sintomas graves, em crises ou tratamento de condições extra articulares. Se o tratamento com corticoides for utilizado por tempo prolongado pode ser recomendada a suplementação de cálcio e vitamina D, com o intuito de prevenir a perda da densidade mineral óssea causada por essa medicação. Os efeitos colaterais observados com a utilização de corticoides são: hipertensão arterial sistêmica, diabetes, osteoporose e outros (FRAENKEL; BATHON; ENGLAND; ST CLAIR *et al.*, 2021; SINGH, 2022).

Os agentes biológicos (i.e., rituximabe, abatacepte, etanercepte, inflixumabe etc.), incluem inibidores do TNF, bloqueadores do receptor de IL-1 e IL-6, entre outros. Essa classe de medicamentos apresenta excelente eficácia no controle e progressão da doença, sendo utilizado com frequência em pacientes que não respondem satisfatoriamente a outras medicações. Dentre os efeitos colaterais provocados pelos agentes biológicos, os pacientes podem ter o sistema imunológico afetado e com isso ficarem mais suscetíveis a infecções,

além do risco de reações alérgicas, alterações hematológicas, hepáticas e cardíacas, tuberculose e câncer (FRAENKEL; BATHON; ENGLAND; ST CLAIR *et al.*, 2021; SINGH, 2022).

Além disso, os pacientes são orientados a tomar medidas relacionadas ao estilo de vida, como: manter uma alimentação adequada, cessar o tabagismo, fisioterapia, terapia ocupacional e praticar exercícios físicos. Em conjunto, essas medidas servem como tratamento adjuvante da AR por também contribuírem com o tratamento clínico e a melhora do estado funcional dos pacientes.

Em relação a essas orientações não-farmacológicas, destacamos a necessidade da prática de atividade física e adicionamos a importância da redução do tempo gasto em comportamento sedentário (WHO, 2020).

Pacientes com AR, em sua maioria, não cumprem as recomendações mínimas para a prática de atividade física, e concomitante a isso apresentam elevado comportamento sedentário (FENTON; KITAS, 2016; PINTO; ROSCHEL; DE SA PINTO; LIMA *et al.*, 2017). Os motivos pelos quais esses pacientes não aderem à prática de atividade física estão relacionados as características e limitações presentes na AR (i.e., fadiga, dor, rigidez articular, incapacidade física etc.) (FENTON; VELDHUIJZEN VAN ZANTEN; DUDA; METSIOS *et al.*, 2018; TIERNEY; FRASER; KENNEDY, 2012).

Nesse sentido, a prática de exercícios físicos tem sido recomendada como tratamento não-farmacológico na AR por se mostrarem seguros e apresentarem melhora em diversos parâmetros da doença, como: inflamação, capacidade funcional, função endotelial, capacidade aeróbia, atividade da doença, força muscular, entre outros (METSIOS; STAVROPOULOS-KALINOGLU; VELDHUIJZEN VAN ZANTEN; NIGHTINGALE *et al.*, 2014; PEDERSEN; SALTIN, 2015; RAUSCH OSTHOFF; NIEDERMANN; BRAUN; ADAMS *et al.*, 2018; RESTAINO; HOLWERDA; CREDEUR; FADEL *et al.*, 2015; THOMSEN; AADAHL; BEYER; HETLAND *et al.*, 2017).

Além disso, tem sido fortemente recomendado a redução do comportamento sedentário na população em geral e clínica (WHO, 2020). Dentre as estratégias utilizadas para essa recomendação, incluem: a substituição do tempo sedentário por atividades físicas de intensidades leve ou moderada, permanecer em pé parado, realizar várias quebras do comportamento sedentário ao longo dia, com caminhada de curta duração (i.e., de três a cinco minutos),

entre outras (BENATTI; LARSEN; KOFOED; NIELSEN *et al.*, 2017; DEMPSEY; LARSEN; SETHI; SACRE *et al.*, 2016; DUNSTAN; KINGWELL; LARSEN; HEALY *et al.*, 2012).

Todas essas alternativas para redução do tempo sedentário se mostraram eficazes em promover benefícios em parâmetros, como: glicemia, insulina e lipídios pós-prandial, função endotelial, pressão arterial, etc. (CHASTIN; DE CRAEMER; DE COCKER; POWELL *et al.*, 2019; GRACE; DEMPSEY; SETHI; MUNDRA *et al.*, 2017; HADGRAFT; WINKLER; CLIMIE; GRACE *et al.*, 2021; LOH; STAMATAKIS; FOLKERTS; ALLGROVE *et al.*, 2020; PATERSON; FRYER; ZIEFF; STONE *et al.*, 2020; SAUNDERS; ATKINSON; BURR; MACEWEN *et al.*, 2018). Em conjunto, esses dados evidenciam a necessidade de pacientes com AR se engajarem em programas de exercícios físicos, bem como, reduzir o tempo sedentário. No entanto, é preciso cautela ao recomendar essas práticas, pois deve ser levado em consideração o estado de saúde do paciente, comorbidades, intensidade e duração das atividades, bem como a estratégia de intervenção a ser utilizada.

Além disso, apesar de apresentar melhora em diversos parâmetros cardiometabólicos, a maioria dos estudos foram realizados com modelos de intervenções agudas, não sendo o suficiente para garantir que os benefícios observados perpetuem cronicamente. Com isso, há a necessidade de realização de ensaios clínicos randomizados e controlados, investigando esses desfechos com modelos de intervenções crônicas em diversas populações.

2.1.5. Fatores de risco tradicionais na artrite reumatoide

Fatores de risco comum para a AR incluem variáveis associadas à genética, sexo, estilo de vida e ambiente (FINCKH; GILBERT; HODKINSON; BAE *et al.*, 2022). Evidências epidemiológicas sugerem que alguns fatores de risco tradicionais têm sido possivelmente relacionados a um risco aumentado de desenvolver AR, bem como a um pior ou melhor prognóstico da doença. No entanto, o impacto desses fatores de risco no desenvolvimento e expressão da AR ainda é incerto (BAGHDADI; WOODMAN; SHANAHAN; MANGONI, 2015; LIAO; SOLOMON, 2013).

Fatores de risco tradicionais como tabagismo, hipertensão, diabetes, dislipidemia e obesidade, contribuem para o elevado risco cardiovascular em pacientes com AR, mas não explicam totalmente o risco aumentado de mortalidade (BAGHDADI; WOODMAN; SHANAHAN; MANGONI, 2015; ZEGKOS; KITAS; DIMITROULAS, 2016). Nesse sentido, outros fatores relacionados à AR como o estado inflamatório crônico e terapia medicamentosa, além do estilo de vida sedentário, tem sido investigados por também exercerem influência nos riscos de desenvolvimento de DCV e mortalidade dessa população (BAGHDADI; WOODMAN; SHANAHAN; MANGONI, 2015; BEINSBERGER; HEEMSKERK; COSEMANS, 2014; LIAO; SOLOMON, 2013; ZEGKOS; KITAS; DIMITROULAS, 2016).

O tabagismo é um importante fator de risco ambiental para a AR por favorecer a regulação positiva da expressão de genes associados ao desenvolvimento da doença, atuando em aspectos imunológicos celulares e humorais promovendo um estado pró-inflamatório sistêmico (CHEN; DAWES; PACKHAM; MATTEY, 2011; IKONOMIDIS; LEKAKIS; VAMVAKOU; ANDREOTTI *et al.*, 2005).

Tem sido demonstrado que existe uma interação gene-ambiente, entre o tabagismo e o gene HLA, responsável por desencadear reações imunes restritas especialmente no genótipo *HLA-DRB1* presente na AR (PADYUKOV; SILVA; STOLT; ALFREDSSON *et al.*, 2004). Da mesma forma, a combinação de alelos *HLA-DRB1* e tabagismo está associada à maior suscetibilidade da AR, independente do *status* do FR ou Anti-CCP, embora essa combinação mostre maiores efeitos em pacientes Anti-CCP e FR positivo do que em pacientes com Anti-CCP e FR negativo (PAPADOPOULOS; ALAMANOS; VOULGARI; EPAGELIS *et al.*, 2005; PEDERSEN; JACOBSEN; KLARLUND; PEDERSEN *et al.*, 2006). Além disso, existe um risco evidente de desenvolver anticorpos Anti-CCP em tabagistas, e esse risco parece estar relacionado à gravidade da doença em indivíduos suscetíveis com o epítopo compartilhado *HLA-DRB1* gene (PADYUKOV; SILVA; STOLT; ALFREDSSON *et al.*, 2004).

O tabagismo também pode aumentar o estresse oxidativo desencadeando alterações fisiológicas, bioquímicas e enzimáticas que prejudicam a atividade celular reguladora de respostas anti-inflamatórias, favorecendo ativação de fontes endógenas de radicais livres, fazendo com que

perpetue os efeitos da inflamação devido a sistemas antioxidantes prejudicados (MESSNER; BERNHARD, 2014). Além disso, a indução da resposta inflamatória é evidenciada por altas concentrações de PCR, moléculas de adesão intercelular e citocinas inflamatórias como o TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, dentre essas, o TNF- α , IL-1 e IL-6, são especialmente importantes por estarem envolvidas na patogênese da AR (ARNSON; SHOENFELD; AMITAL, 2010).

Diante disso, o risco de indivíduos fumantes desenvolver AR é de aproximadamente duas vezes maior do que os não-fumantes (SUGIYAMA; NISHIMURA; TAMAKI; TSUJI *et al.*, 2010), e mesmo após a cessação do tabagismo por duas décadas ou mais, essa chance ainda pode permanecer elevada (COSTENBADER; FESKANICH; MANDL; KARLSON, 2006). Por esses vários motivos, o tabagismo tem sido apontado como um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento e agravamento da AR (SUGIYAMA; NISHIMURA; TAMAKI; TSUJI *et al.*, 2010).

A hipertensão arterial é um importante fator de risco modificável bem estabelecido para o desenvolvimento de DCV e um preditor independente para eventos cardiovasculares na população em geral e na AR (YUSUF; HAWKEN; OUNPUU; DANS *et al.*, 2004). Pacientes com AR com diagnóstico de hipertensão podem apresentar aumento de 84% no risco de infarto do miocárdio quando comparados com pacientes AR não hipertensos (BAGHDADI; WOODMAN; SHANAHAN; MANGONI, 2015).

Estudos sugerem que a prevalência de hipertensão é maior na AR devido ao estado clínico dos pacientes, fatores genéticos e inatividade física (KLARENBECK; VAN DER KOOIJ; HUIZINGA; GOEKOOP-RUITERMAN *et al.*, 2010; METSIOS; STAVROPOULOS-KALINOGLU; PANOULAS; WILSON *et al.*, 2009; PANOULAS; DOUGLAS; MILIONIS; STAVROPOULOS-KALINGLOU *et al.*, 2007). Observa-se alta prevalência de hipertensão arterial em pacientes com AR quando comparados a indivíduos saudáveis (i.e., 67% vs. 34%, respectivamente) (PANOULAS; DOUGLAS; MILIONIS; STAVROPOULOS-KALINGLOU *et al.*, 2007; PROTOGEROU; PANAGIOTAKOS; ZAMPELI; ARGYRIS *et al.*, 2013). A falta de controle da pressão arterial na AR pode estar relacionada a diversos fatores, dentre eles a falta de adesão à terapia medicamentosa a longo prazo e a utilização de medicamentos para o próprio controle da AR como glicocorticoides, anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs)

e drogas modificadoras da doença (DMARDs) (PRIMATESTA; POULTER, 2006; TREHARNE; DOUGLAS; IWASZKO; PANOULAS *et al.*, 2007; TREHARNE; LYONS; HALE; DOUGLAS *et al.*, 2005).

Além desses fatores, a hipertensão arterial parece ser subdiagnosticada e/ou subtratada na AR (PANOULAS; DOUGLAS; MILIONIS; STAVROPOULOS-KALINGLOU *et al.*, 2007; VAN BREUKELEN-VAN DER STOEP; VAN ZEBEN; KLOP; VAN DE GEIJN *et al.*, 2016). Evidências apontam que cerca de 50% dos pacientes com AR e diagnóstico de hipertensão não atingem o controle da pressão arterial mesmo com a utilização de terapia anti-hipertensiva, fazendo com que o risco cardiovascular nessa população permaneça aumentado, o que é um fator preocupante diante da carga adicional que a hipertensão arterial pode causar, levando a desfechos cardiovasculares mais graves, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, por exemplo (ASSOUS; TOUZE; MEUNE; KAHAN *et al.*, 2007; VAN BREUKELEN-VAN DER STOEP; VAN ZEBEN; KLOP; VAN DE GEIJN *et al.*, 2016).

Outro fator de risco tradicional presente na AR é a obesidade, com destaque principalmente para a obesidade abdominal que tem sido associada a várias doenças e anormalidades metabólicas apresentando alta taxa de morbimortalidade cardiovascular nesses pacientes (BRAY; BELLANGER, 2006; PI-SUNYER, 2002).

A relação entre obesidade e AR é complexa, e os mecanismos envolvendo a sua patogênese na AR ainda não foram bem descritos. No entanto, a associação entre obesidade e inflamação crônica é um fator em comum que explica parte dessa relação (BLUHER, 2016; DAR; TIOSANO; WATAD; BRAGAZZI *et al.*, 2018). A obesidade proporciona a inflamação sistêmica de baixo grau, e dado que essa inflamação também permeia muitas doenças autoimunes, como AR, a obesidade constitui um ambiente favorável a progressão da doença, além de contribuir para o desenvolvimento de outras comorbidades como a resistência à insulina, o diabetes tipo 2 e DCV (FANTUZZI, 2005; PI-SUNYER, 2002).

Em um estudo de coorte prospectivo, Lu *et al.*, (2014) observaram uma tendência ao maior risco de desenvolver AR entre mulheres com sobrepeso e obesidade, e que 10 anos na condição de obesidade aumentou em 37% o risco de AR em idades mais jovens. Além disso, hipotetiza-se que o aumento da

inflamação associada à obesidade contribui para o agravamento da AR, isso porque a inflamação aumenta os níveis de PCR e outros marcadores inflamatórios característicos da AR, como TNF- α , IL-6, entre outros, e o aumento da expressão desses marcadores favorece um ambiente pró-inflamatório gerando um ciclo vicioso (BLUHER, 2016; DAR; TIOSANO; WATAD; BRAGAZZI *et al.*, 2018).

A resistência à insulina também é um importante fator de risco tradicional contribuinte para o aumento do risco de DCV e tem sua prevalência aumentada na AR. Comparado a população geral (19%), pacientes com AR apresentam maior prevalência (58%) de resistência à insulina, e esse percentual é alarmante também em pacientes com AR em fase inicial (51%) da doença (CHUNG; OESER; SOLUS; AVALOS *et al.*, 2008; DESSEIN; JOFFE, 2006).

A resistência à insulina desempenha um papel fundamental na fisiopatologia da síndrome metabólica³ e desenvolvimento do risco de DCV nessa condição (HANLEY; WILLIAMS; STERN; HAFFNER, 2002; MOTTILLO; FILION; GENEST; JOSEPH *et al.*, 2010). Muitos fatores envolvidos na AR estão associados à resistência à insulina e conseqüentemente ao desenvolvimento de diabetes tipo 2. Esses fatores incluem a presença de autoanticorpos para a AR (FR, Anti-CCP) e marcadores inflamatórios como a PCR e citocinas pró-inflamatórias (i.e., TNF- α , IL-6, IL-1 β) (CHUNG; OESER; SOLUS; AVALOS *et al.*, 2008; DESSEIN; JOFFE, 2006).

A inflamação sistêmica presente na AR apresenta um efeito importante no metabolismo da glicose, interferindo nas vias de sinalização e induzindo a uma regulação bidirecional entre inflamação e resistência à insulina (PI; ZHOU; JIN; NING *et al.*, 2017). Além disso, a resistência à insulina contribui para processos aterogênicos, como a disfunção endotelial, e está associada a um aumento de 1,7 vezes no risco de DCV, contribuindo sobremaneira para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 (DESPRES; LAMARCHE; MAURIEGE; CANTIN *et al.*, 1996). Estima-se que 10 a 20% dos pacientes com AR apresentam diabetes tipo 2, mas esses dados ainda são conflitantes na literatura (DESPRES; LAMARCHE; MAURIEGE; CANTIN *et al.*, 1996; DUBREUIL; RHO; MAN; ZHU *et al.*, 2014).

³Síndrome metabólica é caracterizada pela presença de resistência à insulina somada a três ou mais fatores de risco como: hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade (relação cintura quadril > 0,9 homens e > 0,85 mulheres, IMC > 30kg/m²), glicemia de jejum alterada e diabetes.

Levando em consideração o impacto que os fatores de risco tradicionais, podem ocasionar no manejo da AR e na saúde cardiovascular desses indivíduos, é necessário um gerenciamento cuidadoso desses fatores na mitigação do risco de morbimortalidade nessa população. É importante destacar, no entanto, que estudos de predição de risco cardiovascular têm demonstrado que os fatores de risco tradicionais explicam apenas parcialmente a alta morbimortalidade cardiovascular na AR e, desta forma, outros fatores de risco, tais como a inflamação crônica e a disfunção vascular parecem contribuir para a fisiopatologia da DCV na AR.

2.1.6. Alterações vasculares

2.1.6.1. Inflamação e aterosclerose

A inflamação sistêmica característica da AR confere maior risco para o surgimento de alterações vasculares e parece desempenhar um importante papel no desenvolvimento de DCV como a aterosclerose (HANSSON; ROBERTSON; SODERBERG-NAUCLER, 2006; SOLOMON; GOODSON; KATZ; WEINBLATT *et al.*, 2006). Embora os fatores de risco tradicionais sejam prevalentes na AR, esses parecem não elucidar totalmente o risco cardiovascular elevado, o que sugere que a AR é um fator de risco independente para DCV (DEL RINCON; WILLIAMS; STERN; FREEMAN *et al.*, 2001).

A aterosclerose é prevalente na AR mesmo nos estágios iniciais da doença, e acredita-se que a inflamação crônica medeia um importante papel, que aliada aos fatores de risco tradicionais, contribui para o desenvolvimento da aterosclerose (HANNAWI; HALUSKA; MARWICK; THOMAS, 2007). A aterosclerose é caracterizada como uma condição inflamatória crônica que envolve a participação do sistema imunológico inato e adaptativo tanto no início, progressão e estabilidade de lesões (HANSSON; ROBERTSON; SODERBERG-NAUCLER, 2006).

Os processos patológicos observados na sinovite reumatoide e nas placas ateroscleróticas possuem características semelhantes que podem ocorrer simultaneamente nas artérias e na parede articular, ou ainda serem produzidos na sinovite reumatoide e gerar efeitos secundários nas artérias. Em ambas as condições, ocorre ativação endotelial, infiltração de macrófagos,

neovascularização e degradação de colágeno (SKEOCH; BRUCE, 2015). Embora todos os mecanismos pelos quais a inflamação reumática e a aterosclerose se influenciam ainda não estão completamente elucidados, evidências sustentam a noção de que citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-6, atuam na destruição articular e controle em relação a outras citocinas pró-inflamatórias, bem como, no aumento da expressão de quimiocinas e ativação de células endoteliais, perturbando a hemostasia endotelial e contribuindo com a exacerbação da inflamação, exercendo efeitos deletérios no endotélio levando à disfunção vascular (SKEOCH; BRUCE, 2015; YANG; CHANG; WEI, 2016). Dessa maneira, a inflamação sistêmica crônica de alto grau precipita efeitos adversos dos fatores de risco tradicionais de DCV na parede vascular, evidenciando a complexidade do vínculo entre os fatores relacionados à AR e o comprometimento da função endotelial (PRATI; DEMOUGEOT; GUILLOT; GODFRIN-VALNET *et al.*, 2014).

2.1.6.2. Disfunção endotelial

A disfunção endotelial representa o evento inicial no processo aterosclerótico na AR (VAUDO; MARCHESI; GERLI; ALLEGRUCCI *et al.*, 2004), quando o endotélio, principal regulador do tônus vascular, torna-se disfuncional, geralmente em consequência de fatores de risco tradicionais, como tabagismo e hipertensão. A partir dessa disfunção, ocorre um aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão celular (ANDERSON, 1999), predispondo ao aumento de propriedades proliferativas e pró-aterogênicas no endotélio (DAIBER; STEVEN; WEBER; SHUVAEV *et al.*, 2017), resultando em menor disponibilidade de óxido nítrico, que é um potente regulador da homeostase vascular (CELERMAJER, 1997; FORSTERMANN; MUNZEL, 2006), gerando um quadro de vasoconstrição e exacerbação da inflamação.

A disfunção endotelial, é mais prevalente em pacientes com AR do que na população em geral, e cabe ressaltar que todo esse processo parece ocorrer de maneira acelerada na AR (SOLTESZ; KEREKES; DER; SZUCS *et al.*, 2011), o que ajuda a explicar a alta taxa de morbimortalidade cardiovascular presente nessa população (IKDAHL; ROLLEFSTAD; WIBETOE; OLSEN *et al.*, 2016).

Dessa forma, a avaliação da função vascular é uma ferramenta clínica de grande importância para a avaliação do risco cardiovascular nesta doença.

Dentre as avaliações da função vascular, a técnica de vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF) é considerada um método acurado de avaliação da função endotelial em humanos (CELERMAJER; SORENSEN; GOOCH; SPIEGELHALTER *et al.*, 1992; THIJSSSEN; BLACK; PYKE; PADILLA *et al.*, 2011). Esta técnica quantifica a alteração do diâmetro arterial em resposta ao aumento do fluxo provocado por um período de isquemia (THIJSSSEN; BLACK; PYKE; PADILLA *et al.*, 2011). A VMF é um marcador da vasodilatação mediada pelo endotélio e reflete a ação de substâncias vasodilatadoras, em especial o óxido nítrico, no controle da homeostase vascular (CELERMAJER; SORENSEN; GOOCH; SPIEGELHALTER *et al.*, 1992; GREEN; DAWSON; GROENEWOUD; JONES *et al.*, 2014; JOANNIDES; HAEFELI; LINDER; RICHARD *et al.*, 1995; WRAY; WITMAN; IVES; MCDANIEL *et al.*, 2013), e se relaciona com uma série de desfechos cardiovasculares (BENJAMIN; LARSON; KEYES; MITCHELL *et al.*, 2004; PELLEGRINO; STORTO; FILARDI; SORRENTINO *et al.*, 2005; TERAGAWA; KATO; KUROKAWA; YAMAGATA *et al.*, 2001), além de ser um preditor independente de eventos cardiovasculares (RAS; STREPPPEL; DRAIJER; ZOCK, 2013; SHECHTER; ISSACHAR; MARAI; KOREN-MORAG *et al.*, 2009).

Especificamente na AR, estudos têm demonstrado redução significativa da VMF (BOSELLO; SANTOLIVUO; ZOLI; DI CAMPLI *et al.*, 2008; DI MINNO; AMBROSINO; LUPOLI; DI MINNO *et al.*, 2015; FAN; ZHANG; MEI; WU *et al.*, 2012; HANNAWI; MARWICK; THOMAS, 2009; IRACE; MANCUSO; FIASCHI; MADIA *et al.*, 2004; SARLI; BAKTIR; CEBICCI; DOGAN *et al.*, 2014; VAUDO; MARCHESI; GERLI; ALLEGRUCCI *et al.*, 2004), o que é um indício de pior função endotelial e aumento do risco cardiovascular nessa população. Adicionalmente, a redução da VMF na AR se relaciona à atividade da doença (DE GROOT; JAGER; WESTRA; SMIT *et al.*, 2015; PINGIOTTI; CIPRIANI; MARRELLI; LIAKOULI *et al.*, 2007; SARLI; BAKTIR; CEBICCI; DOGAN *et al.*, 2014) e ao quadro inflamatório geral (DI MINNO; AMBROSINO; LUPOLI; DI MINNO *et al.*, 2015; VAUDO; MARCHESI; GERLI; ALLEGRUCCI *et al.*, 2004), o que indica que a disfunção endotelial parece acompanhar a gravidade geral da doença, que posteriormente irá progredir para o remodelamento vascular.

2.1.6.3. Estrutura vascular

Em um estágio intermediário, a disfunção endotelial leva ao aumento da permeabilidade do endotélio permitindo que pequenas moléculas lipídicas, tais como LDL, e os monócitos (GOLDBERG; BORNFELDT, 2013), cruzem a parede do vaso. Os monócitos infiltrados, se diferenciam em macrófagos que capturam boa parte do LDL oxidado e formam células espumosas, representando assim o início da lesão aterosclerótica (SHERER; SHOENFELD, 2006; SINGH; MENGI; XU; ARNEJA *et al.*, 2002). Os macrófagos também são responsáveis por secretar citocinas pró-inflamatórias, tais como o TNF- α e a IL-6, que irão agravar este quadro, culminando em um remodelamento vascular e consequente aumento da relação parede-luz do vaso alterando a estrutura vascular (SINGH; MENGI; XU; ARNEJA *et al.*, 2002).

Um marcador intermediário no desenvolvimento do processo aterosclerótico é a espessura intima-média da carótida (EIMc). Nesse sentido, um aumento da EIMc deflagra o início do remodelamento vascular, se associando de maneira independente com maior risco cardiovascular (CHAMBLESS; HEISS; FOLSOM; ROSAMOND *et al.*, 1997; LORENZ; MARKUS; BOTS; ROSVALL *et al.*, 2007), mesmo em sujeitos assintomáticos (O'LEARY; POLAK; KRONMAL; MANOLIO *et al.*, 1999). A medida da EIMc é uma técnica não-invasiva utilizada para identificar alterações estruturais vasculares subclínicas (LORENZ; MARKUS; BOTS; ROSVALL *et al.*, 2007; SINGH; ATAM; PATEL; CHAUDHARY *et al.*, 2013). De maneira interessante, tem sido demonstrado que para cada aumento de 0.1 mm na EIMc há um aumento de 10 a 15% de risco de infarto do miocárdio (LORENZ; MARKUS; BOTS; ROSVALL *et al.*, 2007).

Em pacientes com AR, diversos estudos têm demonstrado que o aumento da EIMc (AMBROSINO; LUPOLI; DI MINNO; TASSO *et al.*, 2015; CHATTERJEE ADHIKARI; GUIN; CHAKRABORTY; SINHAMAHAPATRA *et al.*, 2012; FAN; ZHANG; MEI; WU *et al.*, 2012; SODERGREN; KARP; BOMAN; ERIKSSON *et al.*, 2010; VESELINOVIC; ZIVKOVIC; TONCEV; TASIC *et al.*, 2012), pode estar relacionado à duração (FAN; ZHANG; MEI; WU *et al.*, 2012) e à atividade da doença (CHATTERJEE ADHIKARI; GUIN; CHAKRABORTY; SINHAMAHAPATRA *et al.*, 2012; FAN; ZHANG; MEI; WU *et al.*, 2012;

VANDHUICK; ALLANORE; BORDERIE; LOUVEL *et al.*, 2016; VESELINOVIC; ZIVKOVIC; TONCEV; TASIC *et al.*, 2012), bem como ao estado inflamatório geral (AMBROSINO; LUPOLI; DI MINNO; TASSO *et al.*, 2015; DEL RINCON; WILLIAMS; STERN; FREEMAN *et al.*, 2003; HANNAWI; MARWICK; THOMAS, 2009). Além disso, um dos fatores que pode contribuir com alterações estruturais na EIMc é a elevada taxa de comportamento sedentário (KOZAKOVA; PALOMBO; MORIZZO; NOLAN *et al.*, 2010). Por fim, uma série de estudos (EVANS; ESCALANTE; BATTAFARANO; FREEMAN *et al.*, 2011; GONZALEZ-JUANATEY; LLORCA; MARTIN; GONZALEZ-GAY, 2009; IKDAHL; ROLLEFSTAD; WIBETOE; OLSEN *et al.*, 2016) tem demonstrado que a EIMc é um preditor independente de futuros eventos cardiovasculares em pacientes com AR, o que reforça a relação deste marcador de alteração vascular estrutural com o risco cardiovascular nesses pacientes.

2.1.6.4. Mecanismos

Os mecanismos que podem potencialmente promovem as alterações vasculares na AR não estão totalmente elucidados, mas a própria carga inflamatória presente na doença, alterações no balanço redox, e expressão de moléculas que suprimem a síntese de óxido nítrico parece contribuir para esse processo. De fato, estudos tem identificado o papel importante do estresse oxidativo na fisiopatologia e nas complicações decorrentes da AR (HITCHON; EL-GABALAWY, 2004; SODERGREN; KARP; BOMAN; ERIKSSON *et al.*, 2010). Especificamente para os desfechos vasculares, o estresse oxidativo aumentado reduz a biodisponibilidade de óxido nítrico no endotélio, resultando em aumento da vasoconstrição (VASQUEZ-VIVAR; KALYANARAMAN; MARTASEK; HOGG *et al.*, 1998); e altera a permeabilidade da membrana endotelial à infiltração de lípidos e monócitos, promovendo agravamento do processo aterosclerótico (FORSTERMANN; XIA; LI, 2017).

Outro mecanismo importante e que tem sido recentemente discutido na AR se refere ao papel da dimetil-arginina assimétrica (ADMA) como um biomarcador de risco cardiovascular (DIMITROULAS; HODSON; SANDOO; SMITH *et al.*, 2017; KIECHL; LEE; SANTER; THOMPSON *et al.*, 2009). A ADMA é um análogo da l-arginina e, portanto, um inibidor endógeno da formação de

óxido nítrico no endotélio (SIBAL; AGARWAL; HOME; BOGER, 2010). Estudos tem demonstrado aumento na concentração plasmática de ADMA na AR (DIMITROULAS; HODSON; SANDOO; SMITH *et al.*, 2017; KLIMEK; SKALSKA; KWASNY-KROCHIN; SURDACKI *et al.*, 2014; SANDOO; DIMITROULAS; HODSON; SMITH *et al.*, 2015), sendo que este aumento está associado à gravidade da doença (KLIMEK; SKALSKA; KWASNY-KROCHIN; SURDACKI *et al.*, 2014; SANDOO; DIMITROULAS; HODSON; SMITH *et al.*, 2015), e as alterações vasculares funcionais e estruturais (DIMITROULAS; HODSON; SANDOO; SMITH *et al.*, 2017; SURDACKI; MARTENS-LOBENHOFFER; WLOCH; MAREWICZ *et al.*, 2007). Por fim, pacientes com AR apresentam aumento da formação de micropartículas endoteliais (MPEs) (MCCARTHY; WILKINSON; PARKER; ALEXANDER, 2016; RODRIGUEZ-CARRIO; ALPERI-LOPEZ; LOPEZ; ALONSO-CASTRO *et al.*, 2015), que são biomarcadores de dano endotelial (LOVREN; VERMA, 2013). Este aumento das MPEs se associa à redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (BRODSKY; ZHANG; NASJLETTI; GOLIGORSKY, 2004), aumento do estado pró-trombótico (MOOBERRY; KEY, 2016), e aumento da deposição de cálcio em células musculares lisas (BUENDIA; MONTES DE OCA; MADUENO; MERINO *et al.*, 2015) em diversas doenças crônicas. Na AR e em outras doenças reumáticas, o aumento das MPEs está associado à gravidade da doença (LOPEZ; RODRIGUEZ-CARRIO; MARTINEZ-ZAPICO; CAMINAL-MONTERO *et al.*, 2017; RODRIGUEZ-CARRIO; ALPERI-LOPEZ; LOPEZ; ALONSO-CASTRO *et al.*, 2015), redução da função endotelial (PARKER; AL-HUSAIN; PEMBERTON; YATES *et al.*, 2014) e parece ocorrer de maneira independente da presença de fatores de risco cardiovasculares tradicionais (RODRIGUEZ-CARRIO; ALPERI-LOPEZ; LOPEZ; ALONSO-CASTRO *et al.*, 2015).

2.1.6.5. Estratégias para o manejo das alterações vasculares na artrite reumatoide

Baseado no impacto que as alterações vasculares possuem sobre a morbimortalidade cardiovascular na AR, faz-se necessária a investigação de estratégias que atuem benéficamente sobre a função e estrutura vasculares nesta doença. Nesse sentido, embora as medicações da AR sejam eficazes no

tratamento das morbidades específicas da doença, essa estratégia não beneficia necessariamente a função vascular, já que estudos têm identificado ausência de melhora ou piora de parâmetros vasculares após uso de alguns anti-inflamatórios não-esteroidais (WALTER; JACOB; DAY; DAHLBORG *et al.*, 2004; WONG; JIANG; MCNEILL; FARISH *et al.*, 2007) e glicocorticoides (IUCHI; AKAIKE; MITSUI; OHSHIMA *et al.*, 2003; TURNER; DISHY; CHUNG; HARRIS *et al.*, 2005), classes de medicamentos amplamente utilizadas no tratamento da AR (SINGH; SAAG; BRIDGES; AKL *et al.*, 2016; SMOLEN; LANDEWE; BREEDVELD; BUCH *et al.*, 2014). Dessa forma, a utilização de estratégias não-farmacológicas surge como uma opção interessante para promover melhoras na saúde vascular de pacientes com AR.

2.1.7. Doença cardiovascular e mortalidade na artrite reumatoide

As DCVs estão entre as doenças mais frequentes e com pior prognóstico na AR, apresentando risco aumentado em até 48% de desenvolvimento, além de constituir a maior causa de morbimortalidade nessa população. Estima-se que 30 a 50% da taxa de mortalidade nesses pacientes ocorram por desfechos cardiovasculares (MARADIT-KREMERS; NICOLA; CROWSON; BALLMAN *et al.*, 2005; REILLY; COSH; MADDISON; RASKER *et al.*, 1990; SOLOMON; GOODSON; KATZ; WEINBLATT *et al.*, 2006; WOLFE; MITCHELL; SIBLEY; FRIES *et al.*, 1994). Estudos têm demonstrado que a DCV e a mortalidade cardiovascular em pacientes com AR é comparável ao de um indivíduo com diabetes tipo 2 (PETERS; VAN HALM; VOSKUYL; SMULDERS *et al.*, 2009; VAN HALM; PETERS; VOSKUYL; BOERS *et al.*, 2009), e a expectativa de vida desses indivíduos é reduzida entre 3-10 anos quando comparado a população geral (ROJAS-VILLARRAGA; ORTEGA-HERNANDEZ; GOMEZ; PARDO *et al.*, 2008)

Pacientes com AR apresentam risco duas vezes maior de infarto agudo do miocárdio, 1,5 vezes maior de acidente vascular cerebral (SOLOMON; KARLSON; RIMM; CANNUSCIO *et al.*, 2003), e duas vezes maior de insuficiência cardíaca (IC) (NICOLA; MARADIT-KREMERS; ROGER; JACOBSEN *et al.*, 2005), com destaque a IC com fração de ejeção preservada, que aparenta ter maior prevalência, bem como, maior mortalidade nessa

população após o primeiro ano de acometimento (DAVIS; ROGER; CROWSON; KREMERS *et al.*, 2008; YNDESTAD; DAMAS; OIE; UELAND *et al.*, 2007). Além disso, a hipertensão pulmonar e a disfunção diastólica ventricular tem sido frequentes em pacientes com AR tratados a longo prazo, mesmo sem DCV evidente (GONZALEZ-JUANATEY; TESTA; GARCIA-CASTELO; GARCIA-PORRUA *et al.*, 2004). A doença arterial coronariana (DAC) (KLIMEK; SKALSKA; KWASNY-KROCHIN; SURDACKI *et al.*) também é bastante prevalente e uma importante causa de mortalidade nesses pacientes, por se apresentar de forma mais severa na AR (MANTEL; HOLMQVIST; JERNBERG; WÅLLBERG-JONSSON *et al.*, 2015).

Fatores de risco tradicionais explicam parcialmente o risco de mortalidade elevado. Além disso, a alta mortalidade ocasionada pela associação da AR e DCV tem sido ligada a um estado pró-inflamatório sistêmico que pode atuar de maneira independente ou sinérgica ao processo aterosclerótico nessa população. Adicionalmente, outros fatores como os efeitos colaterais da terapia medicamentosa anti-inflamatória, as manifestações extra-articulares e a atividade da doença, estão associados ao desenvolvimento precoce da aterosclerose na AR (BAGHDADI; WOODMAN; SHANAHAN; MANGONI, 2015; BEINSBERGER; HEEMSKERK; COSEMANS, 2014; CROWSON; LIAO; DAVIS; SOLOMON *et al.*, 2013; DEL RINCON; WILLIAMS; STERN; FREEMAN *et al.*, 2003; MANZI; WASKO, 2000; SANDOO; DIMITROULAS; HODSON; SMITH *et al.*, 2015; VAN DOORNUM; MCCOLL; WICKS, 2002; ZEGKOS; KITAS; DIMITROULAS, 2016).

2.2. Comportamento Sedentário

2.2.1. Definição

Comportamento sedentário é caracterizado por qualquer comportamento que demande energia $\leq 1,5$ METs em posição supina ou sentada durante o período de vigília, como por exemplo: assistir televisão, ler, dirigir, falar ao telefone, utilizar o computador, jogar videogame etc. (OWEN; HEALY; MATTHEWS; DUNSTAN, 2010; SEDENTARY BEHAVIOUR RESEARCH, 2012). Portanto, comportamento sedentário envolve atividades com baixa

quantidade de gasto de energia. Assim, um indivíduo pode ser definido como sedentário se acumular um grande volume nessas atividades.

Até pouco tempo era comum o conceito equivocado de que o comportamento sedentário refletia apenas a ausência de atividade física intencional (caracterizada por atividade física de intensidade moderada \geq que 3 METs). No entanto, a falta de atividade física moderada deve ser caracterizada como inatividade física. Dessa forma, é importante destacar que o conceito de comportamento sedentário é diferente de inatividade física, que é definida como a incapacidade de atingir as recomendações gerais de atividade física, como por exemplo: 150 minutos por semana de atividade física moderada à vigorosa (HASKELL; LEE; PATE; POWELL *et al.*, 2007).

Essa divisão conceitual foi fundamental para o surgimento de estudos, nas últimas duas décadas, investigando o impacto do comportamento sedentário em diversos desfechos de saúde (BEUNZA; MARTINEZ-GONZALEZ; EBRAHIM; BES-RASTROLLO *et al.*, 2007; HAMILTON; HAMILTON; ZDERIC, 2007; HAMILTON; HEALY; DUNSTAN; ZDERIC *et al.*, 2008; KOSTER; CASEROTTI; PATEL; MATTHEWS *et al.*, 2012; MATTHEWS; COHEN; FOWKE; HAN *et al.*, 2014).

2.2.2. Associações com risco de mortalidade

Evidências epidemiológicas demonstram que o comportamento sedentário tem efeitos nocivos à saúde, estando associado a uma série de alterações clínicas, tais como resistência à insulina, diabetes, dislipidemia, obesidade, hipertensão arterial e síndrome metabólica, aumentando o risco de mortalidade, mesmo após ajuste para a prática de atividade física (HAMILTON; HAMILTON; ZDERIC, 2007; KOSTER; CASEROTTI; PATEL; MATTHEWS *et al.*, 2012).

A manifestação mais comum de comportamento sedentário na sociedade moderna está ligada ao tempo de tela, como assistir televisão, e embora existam outros tipos de tecnologia disponíveis, a televisão é a atividade de lazer mais comum em muitas populações no mundo (CLARK; SUGIYAMA; HEALY; SALMON *et al.*, 2009).

Longos períodos envolvendo atividade sedentária aumentam o risco de mortalidade. Uma meta-análise com estudos de coorte prospectivos observaram que a cada 2 h/dia de visualização de televisão está associado ao aumento de 13% no risco de mortalidade por todas as causas (GRONTVED; HU, 2011), e um fator que pode estar associado a esse risco é o aumento da ingestão de alimentos e dietas pouco saudáveis durante a atividade, o sugere que parte da associação do tempo de televisão com os efeitos negativos a saúde poderia ser explicada pela dieta (THORP; MCNAUGHTON; OWEN; DUNSTAN, 2013).

A relação entre comportamento sedentário e mortalidade também foi demonstrada em um estudo multiétnico de coorte, que verificou a associação entre atividades na posição sentada (i.e., trabalho, assistir televisão, atividades de lazer, tempo de transporte em carro ou ônibus e refeições) e mortalidade, que mostrou que sentar-se ≥ 3 h/dia em atividades de lazer ou nas refeições foi associado com 6-7% e aumento de 22% no risco de mortalidade por todas as causas. No entanto, o risco foi mais evidente com o tempo gasto em televisão. Assistir televisão mais de ≥ 5 h/dia aumenta o risco de mortalidade por todas as causas em 19% nos homens e 32% para as mulheres (KIM; WILKENS; PARK; GOODMAN *et al.*, 2013). Nesta mesma linha de pesquisa, em um grande estudo de coorte populacional, Dunstan e cols., (2010) observaram que o tempo prolongado de visualização de televisão está associado a um risco aumentado de mortalidade por todas as causas e por DCV, e que a cada incremento de 1 hora no tempo de visualização de televisão foi associado a um risco aumentado em 11% e 18% de mortalidade por todas as causas e DCV, respectivamente. Além disso, os autores observaram que indivíduos que gastam ≥ 4 h/dia assistindo televisão apresentam risco aumentado em 46% de mortalidade por todas as causas e 80% de mortalidade cardiovascular, em relação aos que assistem < 2 h/dia, sendo esse risco independente dos fatores de risco tradicionais, como tabagismo, pressão arterial, colesterol, assim como, a circunferência da cintura e exercício físico nos momentos de lazer. De maneira interessante, o tempo sedentário prolongado, avaliado como o tempo sentado e/ou assistindo televisão, além de ter sido associado a um risco aumentado de mortalidade por todas as causas, incidência ou mortalidade por DCV, também teve maior risco na incidência ou mortalidade por câncer, e risco de diabetes tipo

2, independente dos níveis de atividade física (BISWAS; OH; FAULKNER; BAJAJ *et al.*, 2015).

Diante das evidências apresentadas, é plausível que o comportamento sedentário eleve o risco de mortalidade por todas as causas, aumentando o risco de doenças crônicas graves, incluindo DCV (WARREN; BARRY; HOOKER; SUI *et al.*, 2010), obesidade (XIE; STEWART; LAM; VISWANATH *et al.*, 2014), câncer (GIERACH; CHANG; BRINTON; LACEY *et al.*, 2009; SCHMID; LEITZMANN, 2014) e diabetes tipo 2 (HU; LEITZMANN; STAMPFER; COLDITZ *et al.*, 2001). Dada a alta prevalência de comportamento sedentário, especialmente a exibição prolongada de televisão, mudanças favoráveis nesses dois comportamentos modificáveis podem ter um impacto substancial na saúde pública.

2.2.3. Mecanismos subjacentes aos malefícios do tempo sedentário

Os mecanismos pelos quais o comportamento sedentário está associado a respostas negativas à saúde partem da premissa de que a redução da mobilidade é o ponto de partida para respostas estressoras responsáveis pela cascata de efeitos deletérios à saúde.

O acúmulo prolongado de comportamento sedentário resulta na imobilização, considerada um mecanismo estressor, que diminui o número de contrações musculares resultando na redução da atividade da lipoproteína lípase (LPL), enzima responsável pela regulação e absorção de triglicerídeos e produção de proteínas de alta densidade (HDL do inglês *high density lipoprotein*) no músculo esquelético, e que tem sua maior atividade controlada pela contração muscular. A redução da atividade da LPL resulta no aumento dos níveis de triglicerídeos circulantes e diminuição do colesterol HDL, contribuindo para o aumento do risco cardiovascular (HAMILTON; HAMILTON; ZDERIC, 2007).

A redução da contração muscular também é responsável por diminuir a captação de glicose no músculo esquelético, aumentando a resistência à insulina, além de ocasionar a atrofia muscular e a redução da utilização de energia pelos músculos inativos. Essa energia então é redirecionada para o fígado, que aumenta a produção de lipídeos, que serão armazenados, preferencialmente, no tecido adiposo central (CHARANSONNEY, 2011;

CHARANSONNEY; DESPRES, 2010). A partir de então, esses adipócitos tornam-se metabolicamente ativos e produzem moléculas inflamatórias, além de reduzir, concomitantemente, a secreção de adiponectinas anti-inflamatórias (ELKS; FRANCIS, 2010). Durante esse processo, ocorre o aumento do número de macrófagos ativos, que produzirão citocinas pró-inflamatórias, gerando um estado inflamatório crônico, que representa um fator desencadeador da síndrome metabólica e disfunção endotelial (HEBER, 2010). As citocinas inflamatórias também ativam a produção vascular de espécies reativas de oxigênio, o que pode explicar a associação entre comportamento sedentário e risco de DCV. A produção de espécies reativas de oxigênio é considerada um importante componente na patogênese das DCV, principalmente devido à produção de superóxido, que está associado a prejuízos na função endotelial e hipertensão (ZHANG; ANDRESEN; ZHANG, 2010).

2.2.4. Disfunção vascular e alterações vasculares promovidas pelo tempo sedentário

Evidências epidemiológicas sugerem que o tempo prolongado em comportamento sedentário promove efeitos deletérios à saúde vascular, resultando em prejuízo da função (RESTAINO; HOLWERDA; CREDEUR; FADEL *et al.*, 2015; RESTAINO; WALSH; MORISHIMA; VRANISH *et al.*, 2016; THOSAR; BIELKO; MATHER; JOHNSTON *et al.*, 2015) e estrutura (GARCIA-HERMOSO; MARTINEZ-VIZCAINO; RECIO-RODRIGUEZ; SANCHEZ-LOPEZ *et al.*, 2015; KOZAKOVA; PALOMBO; MORIZZO; NOLAN *et al.*, 2010) vasculares. Dentre os mecanismos envolvidos nessas alterações vasculares, incluem-se reduções ou alterações no padrão do fluxo sanguíneo e *shear stress* (RESTAINO; HOLWERDA; CREDEUR; FADEL *et al.*, 2015; RESTAINO; WALSH; MORISHIMA; VRANISH *et al.*, 2016; TEIXEIRA; PADILLA; VIANNA, 2017; THOSAR; BIELKO; WIGGINS; WALLACE, 2014), aumento do estado inflamatório (ALLISON; JENSKY; MARSHALL; BERTONI *et al.*, 2012; HEALY; MATTHEWS; DUNSTAN; WINKLER *et al.*, 2011; HOWARD; BALKAU; THORP; MAGLIANO *et al.*, 2015), e estresse oxidativo (THOSAR; BIELKO; WIGGINS; KLAUNIG *et al.*, 2015). Acredita-se que a redução do fluxo sanguíneo e a regulação negativa da taxa de cisalhamento, bem como alterações decorrentes

da inflamação e estresse oxidativo possam desempenhar papéis fundamentais na disfunção vascular associada ao comportamento sedentário (CARTER; HARTMAN; HOLDER; THIJSEN *et al.*, 2017). Em amostra de indivíduos adultos saudáveis de meia idade, o comportamento sedentário apresentou associação com a EIMc (KOZAKOVA; PALOMBO; MORIZZO; NOLAN *et al.*, 2010) e rigidez arterial (HUYNH; BLIZZARD; SHARMAN; MAGNUSSEN *et al.*, 2014), independentemente da idade e fatores de risco cardiovasculares e atividade física, respectivamente.

2.2.5. Estudos com intervenções agudas

Estudos têm explorado o impacto de curtos períodos de comportamento sedentário na função e estrutura vasculares. Nesse sentido, Padilla e cols., (2009) avaliaram indivíduos jovens saudáveis em um protocolo ininterrupto de 3 horas em comportamento sedentário, e observaram que 1 hora na posição sentada foi suficiente para observar um aumento na pressão arterial sistólica e diastólica, bem como o declínio simultâneo no fluxo sanguíneo e na taxa de cisalhamento da artéria poplítea. Similarmente, Thosar e cols., (2015), avaliando população semelhante, observaram redução da função endotelial da artéria femoral superficial e redução na taxa de cisalhamento anterógrado e médio, além de declínio na taxa de cisalhamento anterógrado, e aumento no cisalhamento oscilatório da artéria braquial, após um período de 3 horas sentado. Em protocolo de mesma duração Morishima *et al.*, (2016) verificaram redução da função endotelial da artéria poplítea em jovens saudáveis. Assim como Climie e cols., (2018) que também observaram que o sentar prolongado prejudicou o percentual de vasodilatação da artéria poplítea em adultos com sobrepeso. Por fim, Restaino e cols., (2015), observaram redução acentuada da função dilatadora nos membros inferiores e superiores, bem como, redução no estresse de cisalhamento, após sessão prolongada de tempo sentado por 6 horas.

Em conjunto, esses dados fornecem evidências de que o comportamento sedentário está relacionado ao comprometimento da função e estrutura vasculares, tendo em vista os efeitos que podem contribuir para o risco de DCV e desfechos negativos a saúde. Algumas especulações são levantadas no sentido de compreender o efeito do comportamento sedentário na saúde

vascular, e dentre elas, a alteração mecânica imposta pela posição sentada e a redução do estresse de cisalhamento. Períodos prolongados em comportamento sedentário, como por exemplo sentar-se, resultam na redução do fluxo sanguíneo arterial, que pode gerar conseqüentemente a redução no estresse de cisalhamento, contribuindo com menor biodisponibilidade de óxido nítrico. Além disso, é importante destacar que a diminuição da taxa de cisalhamento anterógrado, bem como o aumento do cisalhamento oscilatório, podem promover um ambiente pró-aterogênico e aumentar o risco de desenvolvimento de aterosclerose (YOUNG; DEO; PADILLA; LAUGHLIN *et al.*, 2010).

2.2.6. Quebra do tempo sedentário como estratégia terapêutica para a melhora da função vascular

A partir das evidências apontadas anteriormente de que o comportamento sedentário promove efeitos deletérios a saúde, sugere-se que intervenções de redução e/ou quebra do comportamento sedentário, bem como, a substituição do tempo sedentário por atividade física leve, promova efeitos positivos na saúde vascular.

2.2.7. Estudos com intervenções agudas

A maioria dos estudos tem investigado o efeito agudo de intervenções para redução do comportamento sedentário sobre a função vascular, e em sua maioria com indivíduos saudáveis, o que acaba gerando limitações quanto a extrapolação dos dados. Por exemplo, em um recente estudo de Champion e cols., (2018), com adultos jovens e de meia-idade, livre de doenças crônicas, em um protocolo agudo de substituição de períodos prolongados em comportamento sedentário (6 horas), caminhando por 20 minutos em intensidade leve a cada 1 hora, acumulando um total de 2 horas de atividade física, demonstrou ser eficaz na redução da pressão arterial sistólica e diastólica de 3% e 4%, respectivamente. Resultados positivos também foram observados por Thosar e cols., (2015), que pequenas quebras do tempo sedentário com caminhada de intensidade leve com apenas 5 minutos de duração a cada hora, foram suficientes para não permitir o declínio na função endotelial da artéria femoral de

indivíduos jovens saudáveis, que permaneceram sentados por 3 horas. Climie et al., (2018) examinaram os efeitos da sessão prolongada ininterrupta de 5 horas, em relação às interrupções do tempo sentado com atividades simples de resistência, na função arterial em adultos com risco aumentado de DCV, e observaram que ocorreu aumento da função endotelial e redução da AUC da endotelina-1 (vasoconstritor) apenas no grupo que reduziu o sedentarismo, confirmando os efeitos positivos desse tipo de intervenção. Ballard e cols., (2017) observaram que em uma única sessão de quebra de tempo sedentário por meio de exercício físico aeróbio de intensidade moderada, foi possível observar que o exercício físico impediu o comprometimento da função endotelial da artéria femoral induzida por 3 horas sentado em homens saudáveis. Além disso, a redução do prejuízo na função endotelial pode ser evitada por pequenas quantidades de movimento ou inquietação. Isso foi observado em estudo de Morishima e cols., (2016), que submeteram indivíduos jovens e saudáveis a um período de 3 horas sentado, em que uma perna foi submetida a inquietação intermitente (com movimentações em uma proporção de 1 min/4min na posição sentada) enquanto a outra perna permaneceu em repouso absoluto. Ao final do protocolo observou-se que a função endotelial foi preservada na perna que realizou a movimentação, mas prejudicada na perna controle. Esses achados reforçam as afirmações de que pequenas quantidades de movimento e/ou quebra do tempo sedentário prolongado são suficientes para evitar prejuízos na função endotelial, provavelmente mediado através do aumento intermitente do estresse de cisalhamento induzido pelo fluxo sanguíneo.

2.2.8. Estudos com intervenções crônicas

Estudos de intervenção para redução de comportamento sedentário de caráter crônico ainda são escassos na literatura. Quanto aos parâmetros vasculares, que é o foco deste estudo, Graves et al., (2015) verificaram melhora da função endotelial após 8 semanas de redução do tempo sentado e consequente aumento do tempo gasto em pé durante as horas de trabalho em indivíduos saudáveis.

No intuito de compreender quais os mecanismos envolvidos na disfunção endotelial, alternativas além da substituição do tempo sedentário por atividade

física têm sido investigadas. Nesse sentido, Teixeira e cols., (2017), orientaram indivíduos jovens saudáveis a reduzir os níveis de atividade física por 5 dias, passando de > 10.000 passos/dia para < 5.000 passos/dia. Durante todo o período de inatividade, foi realizado três vezes ao dia por 30 minutos, a submersão de um pé, até a altura do tornozelo, em água aquecida a 40-42 °C, enquanto o pé contralateral permaneceu sem imersão, totalizando 15 sessões de aquecimento para cada participante. O principal achado desse estudo foi que o comprometimento da função endotelial causado pela redução dos níveis de atividade física e aumento do tempo sedentário de curto prazo pode ser evitado pelo aumento do fluxo sanguíneo e do estresse de cisalhamento induzido pelo aquecimento. Esse achado apoia a hipótese de que o estresse de cisalhamento pode ser um mecanismo fisiológico subjacente pelo qual a inatividade física e o comportamento sedentário causam disfunção endotelial. Em um modelo de protocolo semelhante ao de Teixeira e cols., (2017), Restaino e cols., (2016) também avaliaram os mecanismos que regulam a função endotelial por meio de aquecimento do membro inferior, mas em apenas uma única sessão, totalizando 3 horas de comportamento sedentário com medidas bilaterais de vasodilatação mediada pelo fluxo. De fato, os autores observaram que a prevenção da redução do estresse de cisalhamento induzido pelo fluxo durante a sessão com aquecimento local, abole o comprometimento da função endotelial da artéria poplítea.

2.3. Comportamento Sedentário na Artrite Reumatoide

2.3.1. Prevalência e implicação clínica

Especificamente na AR, há um crescente interesse do impacto do comportamento sedentário sobre os desfechos clínicos desta doença (FENTON; KITAS, 2016; FENTON; VELDHUIJZEN VAN ZANTEN; DUDA; METSIOS *et al.*, 2018; FENTON; VELDHUIJZEN VAN ZANTEN; KITAS; DUDA *et al.*, 2017). Isto porque limitações funcionais específicas da AR, tais como dor, incapacidade física e fadiga, parecem favorecer a adoção de um estilo de vida sedentário (FENTON; KITAS, 2016; FENTON; VELDHUIJZEN VAN ZANTEN; DUDA; METSIOS *et al.*, 2018).

Estudos têm demonstrado que pacientes com AR apresentam comportamento sedentário maior que a população em geral (~10,3 h vs. ~7,5 h, respectivamente) (MATTHEWS; CHEN; FREEDSON; BUCHOWSKI *et al.*, 2008), mas semelhante a outras doenças reumáticas como lúpus eritematoso sistêmico (~8,8 h), síndrome de Sjögren primária (~8,3 h), osteoartrite e fibromialgia (~9,3 h), e outras doenças crônicas como diabetes tipo 2 e obesidade (~9,4 h) (PINTO; ROSCHEL; DE SA PINTO; LIMA *et al.*, 2017). Além do alto comportamento sedentário, pacientes com AR tendem a ter níveis reduzidos de atividade física. Comparado com a população geral, pacientes com AR são mais inativos fisicamente (60% vs. 31%, respectivamente), mas semelhante a outras doenças reumáticas (62%) e outras doenças crônicas (65%) (PINTO; ROSCHEL; DE SA PINTO; LIMA *et al.*, 2017). Pacientes com AR tem maior probabilidade em serem fisicamente inativos porque estão mais propensos as consequências características da própria doença, como dor, fadiga, fraqueza muscular etc. (SOKKA; HAKKINEN; KAUTIAINEN; MAILLEFERT *et al.*, 2008).

Estudos têm demonstrado que um maior tempo gasto em comportamento sedentário se associa a uma série de alterações clínicas, tais como resistência à insulina, diabetes, dislipidemia, obesidade, hipertensão arterial e síndrome metabólica (BEUNZA; MARTINEZ-GONZALEZ; EBRAHIM; BES-RASTROLLO *et al.*, 2007; HAMILTON; HAMILTON; ZDERIC, 2007), culminando com o aumento do risco de mortalidade, mesmo após ajuste para a prática de atividade física moderada a vigorosa (KOSTER; CASEROTTI; PATEL; MATTHEWS *et al.*, 2012; MATTHEWS; COHEN; FOWKE; HAN *et al.*, 2014). O acúmulo de tempo sedentário aliado aos baixos níveis de atividade física pode resultar em efeitos deletérios à saúde. Nesse sentido, estudos têm observado que em pacientes com AR, o tempo sedentário está associado a maior atividade da doença (DAS 28), dor, fadiga (HENCHOZ; BASTARDOT; GUESSOUS; THELER *et al.*, 2012), função física, redução da capacidade aeróbia e número de comorbidades (YU; ROUSE; VELDHUIJZEN VAN ZANTEN; NTOUMANIS *et al.*, 2015), favorecendo o aumento do estado inflamatório e piora das limitações funcionais desses pacientes, constituindo um ciclo vicioso de progressivo agravamento da doença (FENTON; KITAS, 2016).

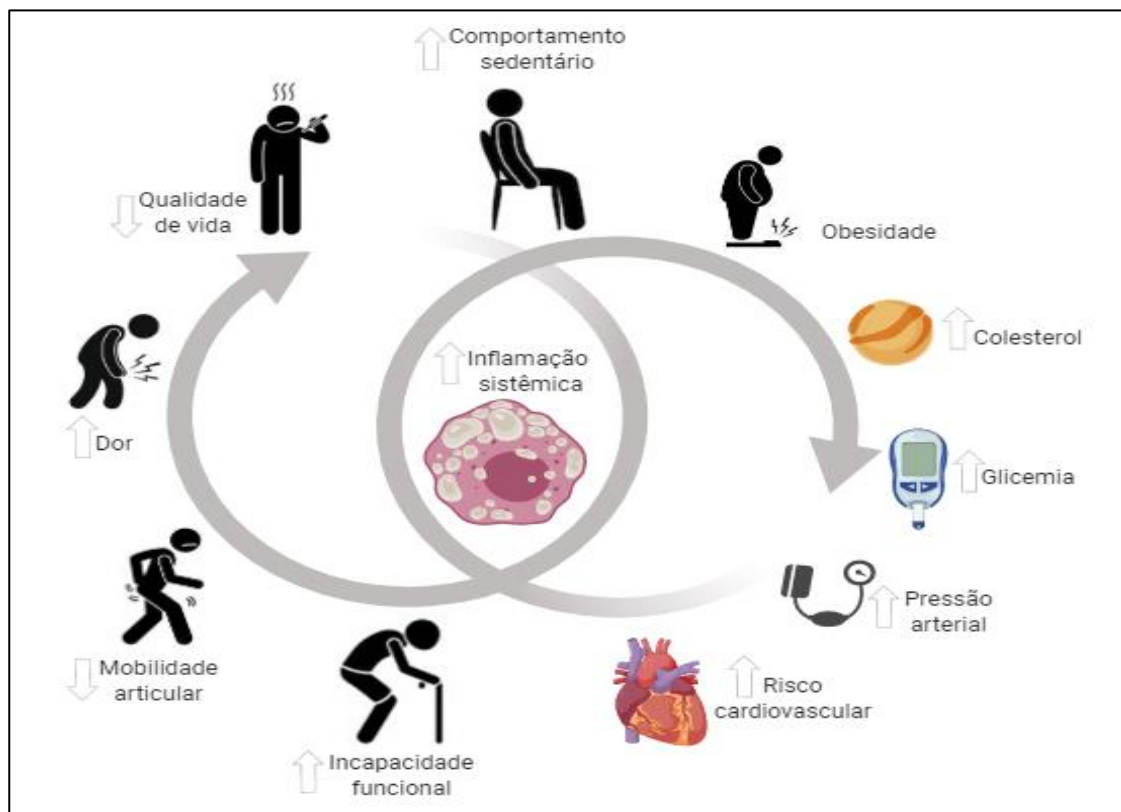


Figura 1. Ciclo do comportamento sedentário nas doenças reumáticas inflamatórias.

2.3.2. Quebra de tempo sedentário como estratégia para melhora da saúde e da função vascular na artrite reumatoide

A disfunção sistêmica presente na AR desencadeia desfechos negativos adversos contribuindo com a incapacidade funcional, favorecendo a inatividade física e o sedentarismo, que por sua vez, contribui para o agravamento geral da doença (FENTON; VELDHUIJZEN VAN ZANTEN; DUDA; METSIOS *et al.*, 2018). Como já foi abordado anteriormente, pacientes com doenças reumáticas, em geral, são menos propensos a prática de atividade física e tendem a acumular mais tempo em comportamento sedentário em relação a indivíduos saudáveis (PINTO; ROSCHEL; DE SA PINTO; LIMA *et al.*, 2017). Nesse sentido, é de grande importância a investigação de intervenções que visem a redução de comportamento sedentário e consequentemente o aumento do nível de atividade física nessa população.

Em um estudo, Thomsen e cols., (2017) verificaram a efetividade de uma intervenção de 16 semanas de aconselhamento motivacional presencial e por

SMS, sobre o tempo sedentário, nível de atividade física e parâmetros de saúde em pacientes com AR. Ao final da intervenção, observou-se redução do tempo de sedentário em 2 horas, além de melhorias na qualidade de vida, funcionalidade e reduções dos níveis de colesterol total, fadiga e dor.

Os estudos reportados anteriormente reforçam a importância de estratégias que promovam a redução do tempo gasto em comportamento sedentário para pacientes com AR. No entanto, até o presente momento, há escassez de estudos que tenham verificado o impacto de tais estratégias na saúde vascular dessa doença.

3. OBJETIVOS

3.1. Geral

O objetivo geral foi verificar os efeitos de uma intervenção de redução do tempo sedentário sobre a função endotelial e estrutura vascular em pacientes com AR.

3.2. Específicos

1. Avaliar os efeitos da redução do tempo sedentário no padrão do fluxo sanguíneo e na vasodilatação mediada pelo fluxo (FMD do inglês *flow-mediated dilation*) nas artérias braquial e femoral em pacientes com AR.
2. Avaliar os efeitos da redução do tempo sedentário sobre a estrutura vascular, avaliada por meio da medida da espessura íntima média da carótida (EIMc), em pacientes com AR.
3. Avaliar os efeitos da redução do tempo sedentário sobre biomarcadores inflamatórios e de estresse oxidativo (i.e., SOD 1 e SOD2), e perfil lipídico em pacientes com AR.
4. Correlacionar os aspectos específicos da AR (i.e., atividade da doença (i.e., DAS28, CDAI), inflamação (i.e., citocinas, PCR, VHS), perfil lipídico (i.e., colesterol total, HDL, LDL, VLDL, triglicerídeos) e parâmetros antropométricos (i.e., IMC e circunferências de cintura e quadril) com as adaptações vasculares promovidas por uma intervenção para redução do tempo sedentário em pacientes com AR.

4. MÉTODOS

4.1. Local do estudo e aspectos éticos

O presente estudo fez parte de um projeto temático intitulado “Reduzindo tempo sedentário em populações clínicas: O estudo *Take a STAND for health*” (FAPESP – processo nº 2015/26937-4), registrado no banco de dados de estudos clínicos *ClinicalTrials* (número de identificação: NCT03186924) e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAAE: 5840316.0.0000.0068, números dos pareceres 1.735.096 e 2.368.040) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Além disso, o protocolo do estudo *Take a STAND for health* (TS4H) foi publicado na revista *Trials* (PINTO; PECANHA; MEIRELES; BENATTI *et al.*, 2020). Antes do início do estudo, as pacientes consideradas elegíveis foram informadas sobre todos os procedimentos da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Este estudo foi realizado no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE) do departamento de Clínica Médica do HCFMUSP, e no Laboratório de Hemodinâmica da Atividade Motora da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (LAHAMUSP).

4.2. Desenho experimental

Trata-se de um estudo clínico randomizado e controlado de grupos paralelos. Setenta e três pacientes com AR, do sexo feminino, foram randomizadas em 2 grupos: 1) grupo intervenção (TS4H); 2) grupo controle (CONT). O período de intervenção foi de 4 meses. Todas as pacientes foram avaliadas no início do estudo (PRÉ), após 2 meses (PÓS2m) (apenas os itens 1, 5, 6) e ao final dos 4 meses (PÓS4m) do estudo, quanto aos seguintes desfechos: (1) nível de atividade física; (2) comportamento sedentário; (3) avaliação clínica global (i.e., atividade e tempo da doença, comorbidades e medicamentos); (4) antropometria (índice de massa corporal e circunferências de cintura e quadril); (5) parâmetros cardiometabólicos (i.e., perfil lipídico,

inflamação, estresse oxidativo, pressão arterial); (6) fluxo sanguíneo e função endotelial; e (7) estrutura vascular.

Foi realizada uma randomização simples, por blocos de 30 pacientes (3 blocos), na proporção de 1:1 (uma paciente alocada em cada grupo), através do software SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA). Após a randomização, um pesquisador externo foi responsável pela alocação e monitoramento das pacientes nos grupos durante os 4 meses de estudo. O grupo TS4H realizou uma intervenção comportamental que tinha como objetivo reduzir o tempo sedentário através da proposição de metas, distribuídas nos domínios de trabalho, transporte e lazer/social. As pacientes do grupo CONT receberam orientações gerais de saúde e foram orientadas a não modificar suas atividades habituais durante todo o período de intervenção. Ambos os grupos continuaram recebendo o tratamento padrão realizado pelo Ambulatório de Reumatologia do HCFMUSP.

Logo abaixo, a figura 2 apresenta o desenho experimental contendo todas as avaliações que foram realizadas em ambos os grupos.

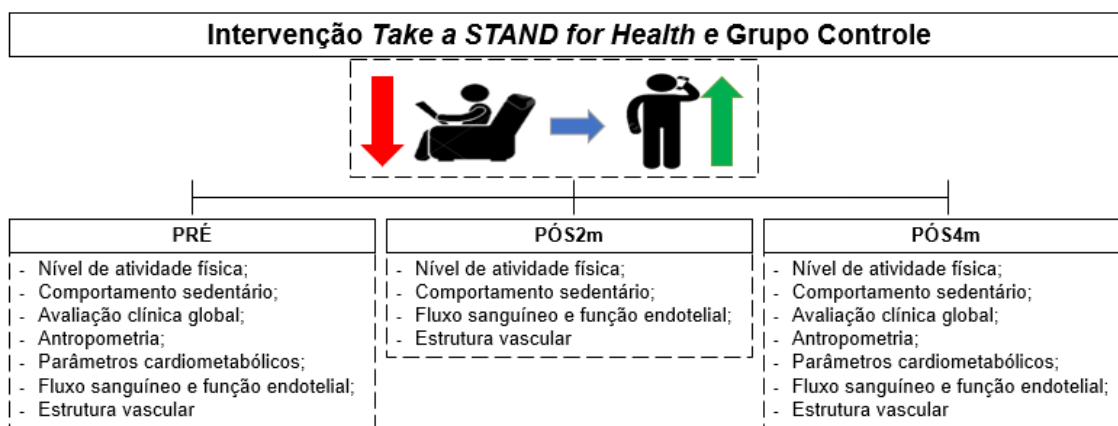


Figura 2. Desenho experimental do ensaio clínico randomizado e controlado.

4.3. Recrutamento e seleção das voluntárias

As pacientes foram recrutadas no Ambulatório de Reumatologia do HCFMUSP. Foram consideradas elegíveis para o estudo, pacientes: 1) do sexo feminino; 2) pós-menopausa; 3) diagnosticadas com AR, segundo os critérios do ACR e EULAR (ALETAHA; NEOGI; SILMAN; FUNOVITS *et al.*, 2010); 4) Escore < 2,0 no questionário (HAQ do inglês *Health Assessment Questionnaire*)

(BRUCE; FRIES, 2005); 5) Assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Não foram considerados elegíveis as pacientes que: 1) que apresentaram limitações físicas que impediam as avaliações; e 2) que estavam com a medicação instável nos últimos 3 meses.

4.4. Nível de atividade física e comportamento sedentário

Antes da utilização dos acelerômetros, as pacientes receberam as instruções para o uso correto e assinaram um termo de responsabilidade garantindo a devolução do aparelho.

O nível de atividade física e comportamento sedentário foram avaliados objetivamente através do uso do acelerômetro triaxial Actigraph GT3x[®] (ActiGraph[®], Pensacola, FL, EUA). O acelerômetro foi utilizado por 7 dias consecutivos (24h/dia), sendo necessário o uso mínimo de 4 dias, com registro maior que 10h/dia para que os dados fossem considerados válidos. Durante todo o período de utilização, o acelerômetro ficou posicionado na altura da crista ilíaca e na linha axilar direita, por meio de uma cinta elástica. O acelerômetro só poderia ser retirado enquanto a paciente estivesse dormindo e durante atividades aquáticas (i.e., banho e piscina). Adicionalmente, as voluntárias preencheram um diário de uso durante todo o período em que foi utilizado, que constava o dia, horário de colocação e retiradas do aparelho.

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. Foram exportados os seguintes dados: 1) o tempo sedentário; 2) atividade física de intensidades leve e moderada a vigorosa (soma do tempo gasto em atividades de intensidade moderada e vigorosa); 3) magnitude dos vetores (valor resultante do conjunto de aceleração nos três eixos obtidos através da razão entre o vetor magnitude total e o tempo total de uso). Foram utilizados pontos de cortes do próprio *software*, sendo eles: 0 a 99 *counts* – tempo sedentário, 100 a 1951 *counts* – atividade leve, 1952 a 5724 *counts* – atividade moderada, 5752 a 9498 *counts* – atividade vigorosa e valores maiores do que 9499 *counts* – atividade muito vigorosa (FREEDSON;

MELANSON; SIRARD, 1998). Um maior valor de magnitude dos vetores representa um maior nível de atividade física, bem como, um maior tempo gasto em atividades moderadas à vigorosas, enquanto um grande tempo gasto em atividades sedentárias representa um menor nível de atividade física.

A alocação postural foi avaliada através do acelerômetro uniaxial *ActivPAL®* (PAL Technology, Glasgow, UK). O acelerômetro foi utilizado por 7 dias consecutivos (24h/dia), sendo necessário o uso mínimo de 4 dias, com registro maior que 10h/dia para que os dados fossem considerados válidos. Durante a utilização, o acelerômetro ficou posicionado na porção medial da coxa direita por meio de bandagem à prova d'água.

O acelerômetro só poderia ser retirado durante atividades aquáticas submersas (i.e., piscina). Adicionalmente, as voluntárias preencheram um diário de uso, constando o dia, horário de colocação e retiradas do aparelho, durante todo o período em que foi utilizado. Os dados coletados foram extraídos através do *software ActivPAL3®* (PAL Technology, Glasgow, UK). Foram analisados os seguintes dados: 1) tempo sedentário; 2) tempo gasto em pé parado; 3) tempo gasto em atividades físicas de intensidade leve e moderada a vigorosa; 4) número de interrupções do tempo sedentário; 5) número de passos; 6) tempo de uso. Um maior tempo gasto sentado e/ou deitada representa maior tempo sedentário, enquanto um maior tempo gasto em pé parado ou em atividades dinâmicas representa maior nível de atividade física.

4.5. Avaliação clínica global

As informações clínicas (i.e., tempo e atividade da doença, medicamentos e comorbidades) foram obtidas através de revisão de prontuários e entrevista.

A atividade da doença foi avaliada através dos questionários DAS28 e CDAI (Tabela 2) (ALETAKHA; SMOLEN, 2005; PREVOO; VAN 'T HOF; KUPER; VAN LEEUWEN *et al.*, 1995; SMOLEN; BREEDVELD; SCHIFF; KALDEN *et al.*, 2003), retiradas do prontuário médico da paciente. A avaliação do tratamento medicamentoso das pacientes incluiu a dose relativa e absoluta de cada medicamento em uso para controle da doença, como: DMARDs, corticoides e agentes biológicos. A dose atual de todos os corticoides usados foram

transformadas em gramas de prednisona por meio do cálculo de equivalência entre as drogas.

Todas as pacientes foram adequadamente informadas sobre o objetivo das informações e o destino dos dados obtidos.

4.6. Antropometria

O peso corporal foi obtido através de uma balança eletrônica calibrada. Para isso, a participante subiu no centro da balança permanecendo em posição ereta de frente para o painel durante a mensuração do peso corporal. A altura das participantes foi obtida por meio de um estadiômetro. A participante posicionou os pés juntos com os calcanhares, glúteos e costas encostados no aparelho, com a cabeça em posição anatômica durante a mensuração da altura.

O índice de massa corporal foi calculado através da fórmula: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura (m)}^2$. A circunferência da cintura foi mensurada com a paciente em pé, e uma fita métrica flexível e inelástica foi posicionada na parte mais estreita entre a última costela e crista ilíaca. Para mensurar a circunferência do quadril, a paciente em pé, posicionou os pés juntos, e com uma fita métrica flexível e inelástica posicionada em volta do quadril, foi obtida a parte mais larga dos glúteos.

4.7. Pressão arterial

A pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foi realizada por um avaliador experiente, através do método auscultatório. Antes de iniciar a aferição, foi posicionado um manguito no braço esquerdo da paciente, com a porção compressiva sob a artéria braquial, 2 a 3 centímetros acima da fossa cubital. Posteriormente, a paciente ficou em posição supina, mantendo as pernas descruzadas, em repouso por 10 minutos. A PAS foi determinada pela ausculta do primeiro som de Korotkoff, seguido de batidas regulares até o desaparecimento dos sons de Korotkoff, determinando a PAD. Foram realizadas três aferições para a PAS e PAD, respectivamente. A média dos três valores foi calculada para determinação da PAS e PAD de cada paciente (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 2010).

4.8. Exames laboratoriais

4.8.1. Avaliações sanguíneas

As coletas de sangue foram realizadas no LACRE. As pacientes realizaram 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 de colesterol total, HDL, LDL (do inglês *low density lipoprotein*), VLDL (do inglês *very low density lipoprotein*), triglicérides, citocinas pró- e anti-inflamatórias (IL-10, IL-1RA, IL-1B, IL-4, IL-6 e TNF- α), PCR, VHS, SOD1 e SOD2 (do inglês *superoxide dismutase*). Após as coletas serem realizadas, as amostras sanguíneas foram entregues ao Laboratório Central do HCFMUSP para análise, exceto as amostras para análise de citocinas e SOD1 e SOD2, que foram centrifugadas e o soro foi transferido para *ependorfs* de 1,5 mL e armazenadas em freezer -80°C até a realização das análises.

4.8.2. Quantificação dos marcadores bioquímicos e inflamatórios

O perfil lipídico foi analisado por meio do método enzimático colorimétrico (GPO/POD). As citocinas pró- e anti-inflamatórias foram analisadas 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 orientações do fabricante. A PCR foi analisada por imunoturbidimetria. A VHS foi analisada através de um analisador automatizado. As SOD1 e SOD2 foram analisadas com a utilização do kit comercial MILLIPLEX MAP *Human Neurological Disorders Magnetic Bead Panel 3 - Antibody-Immobilized Magnetic Beads* (Millipore, Missouri, EUA) em um analisador Luminex[®] (Luminex[®], MiraiBio, EUA) de acordo com as orientações do fabricante.

4.9. Fluxo sanguíneo e função endotelial

As avaliações vasculares foram realizadas por meio de um ultrassom de alta resolução (GE Logiq E, GE Medical, Milwaukee, WI, EUA), na posição

supina, por um único avaliador experiente, cego para alocação do grupo. Para as avaliações vasculares, as pacientes foram orientadas a não ingerir álcool e bebidas que continham cafeína e chás, nas últimas 12 horas anteriores ao exame, não realizar exercício físico nas 24 horas antes do exame, abster-se de fumar por um período ≥ 6 horas, estar em jejum por um período de 6 horas e tomar as medicações de uso diário normalmente.

Foram realizadas medidas de fluxo sanguíneo basal e FMD nas artérias braquial e femoral superficial, por meio de um Ultrassom Doppler, de acordo com as recomendações mais recentes (THIJSSSEN; BRUNO; VAN MIL; HOLDER *et al.*, 2019). Para isto, inicialmente as pacientes permaneceram em repouso deitado por um período de 10 minutos em ambiente silencioso, com temperatura controlada. Posteriormente, um transdutor linear multifrequencial (7-10 MHz) foi posicionado sobre a artéria de interesse (braquial ou femoral superficial) para obtenção do diâmetro e velocidade do fluxo sanguíneo basais. A velocidade do sangue foi obtida com ângulo de inclinação $\leq 60^\circ$ e o volume de amostra localizado no centro do vaso. O diâmetro e a velocidade basais foram mensurados durante 1 minuto. Posteriormente, um manguito pneumático manual previamente posicionado abaixo da fossa antecubital (para a artéria braquial) ou na região anteromedial da coxa (para artéria femoral superficial) foi inflado a 200 mmHg por 5 minutos. Finalmente, após este período o manguito foi desinsuflado e as imagens de diâmetro e velocidade foram obtidas continuamente por 3 minutos para a artéria braquial e 5 minutos para a artéria femoral superficial, conforme ilustrado na figura abaixo.

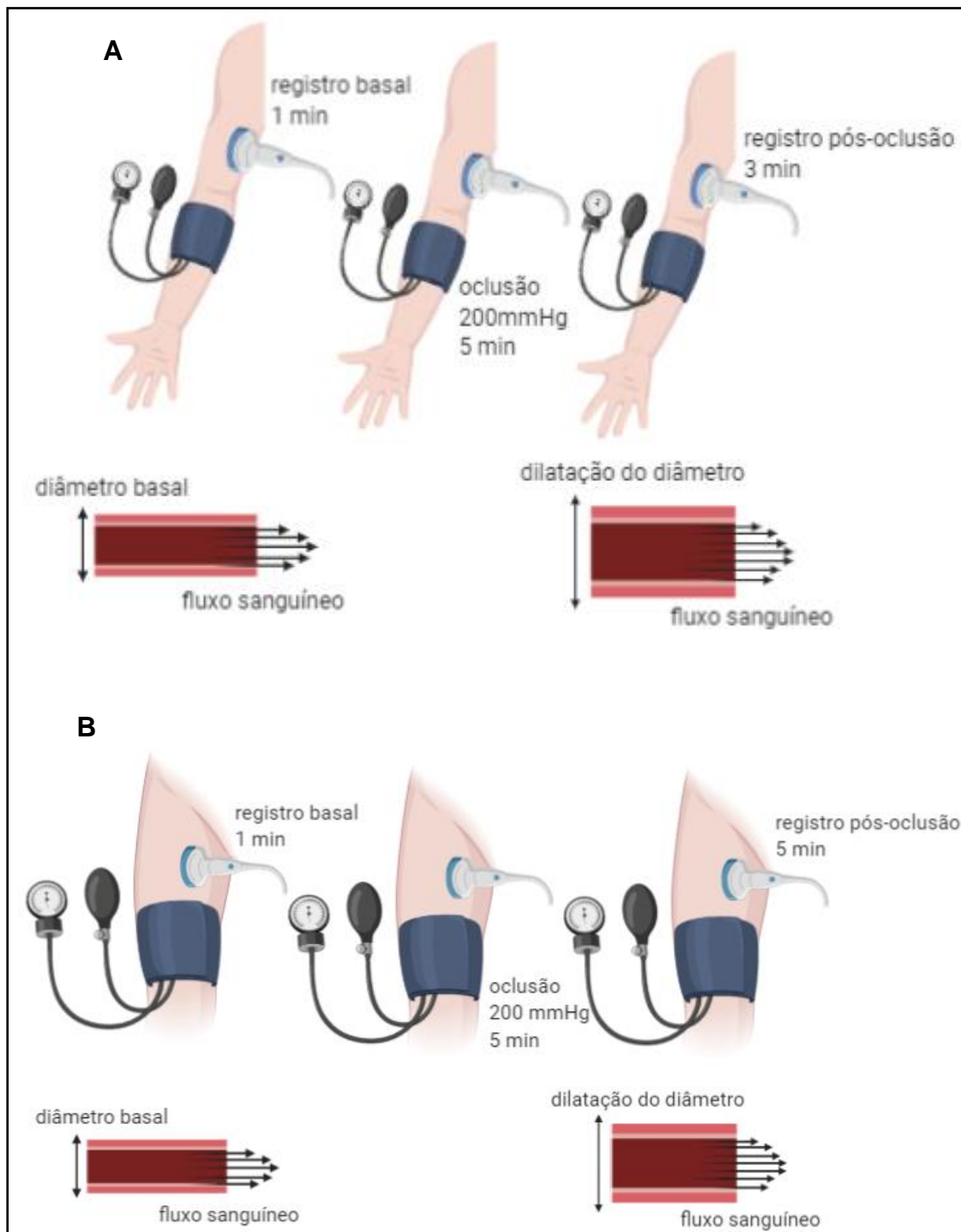


Figura 3. Ilustração da vasodilatação mediada pelo fluxo nas artérias braquial e femoral.

As análises da FMD e do fluxo sanguíneo foram realizadas à posteriori por meio de um software com detecção automática das paredes das artérias (Cardiovascular Suite, Quipu®, Pisa, Itália). A FMD foi calculada como o percentual de aumento do diâmetro das artérias braquial e femoral pós-oclusão em relação aos seus valores basais ($FMD = \frac{\text{diâmetro pico} - \text{diâmetro basal}}{\text{diâmetro basal}} \times 100$). O fluxo sanguíneo foi calculado a partir do produto da velocidade média do fluxo pelo raio do vaso ($\text{Fluxo} = V_m \times \pi r^2 \times 60$). Além da FMD, foram computados os dados de diâmetro basal, diâmetro pico, o tempo até atingir o pico de dilatação (do inglês, *time to peak*), o shear rate médio, a área abaixo da curva (AUC) do shear rate total, a AUC (do inglês *area under the curve*) do shear rate até o pico de dilatação e o shear oscilatório, das artérias braquial e femoral.

4.10. Avaliação da estrutura vascular

A espessura íntima-média da carótida (EIMc) foi avaliada de acordo com as diretrizes (GREEN; SWART; EXTERKATE; NAYLOR *et al.*, 2010; SMILDE; VAN DEN BERKMORTEL; BOERS; WOLLERSHEIM *et al.*, 1998; STEIN; KORCARZ; HURST; LONN *et al.*, 2008). As pacientes realizaram repouso na posição supina por 10 minutos, e posteriormente foram posicionadas com a cabeça levemente estendida para a esquerda, e um transdutor linear (7 a 10 MHz) foi posicionado perpendicularmente à artéria carótida comum direita (i.e., plano longitudinal), 1-2 cm abaixo da bifurcação. As medidas foram realizadas em três ângulos distintos (i.e., anterior, lateral e posterior) e foram gravadas por 30s para análise posterior. Os parâmetros do ultrassom foram modificados para otimizar a aparência da borda íntima ao longo do vaso. A análise da EIMc foi realizada através do software de detecção de bordas e rastreamento de paredes Cardiovascular Suite (Quipu®, Pisa, Itália).

4.11. Intervenção Take a STAND for health

A intervenção *Take a Stand for Health* é uma intervenção comportamental com o objetivo de reduzir o tempo sedentário (PINTO; PECANHA; MEIRELES; BENATTI *et al.*, 2020). A intervenção TS4H foi baseada nos princípios da teoria

da autodeterminação (do inglês *Self-determination Theory*) (RYAN; DECI, 2000), uma abordagem que sugere que os indivíduos possuem necessidades psicológicas inatas, baseada nos princípios de autonomia, competência e vínculo, que servem como base para promover a motivação intrínseca e comportamento. A teoria da autodeterminação sugere que quando o indivíduo obtém a satisfação dessas necessidades, ocorre maior motivação intrínseca e pode promover mudanças de comportamento. Nesse sentido, a intervenção TS4H engloba esses princípios ao proporcionar autonomia e competência para que a paciente escolha e execute suas metas, além do vínculo construído entre o pesquisador e a paciente ao longo do período de intervenção.

A intervenção TS4H, teve a duração de 4 meses e foi baseada na proposição de metas, com o objetivo de reduzir o tempo sedentário. A intervenção foi composta por cinco sessões individuais, com duração de 15 a 60 minutos, com intervalo mensal. Durante a primeira sessão, um pesquisador explicou todos os detalhes da intervenção (i.e., objetivo, duração, frequência, importância do cumprimento das metas etc.). Posteriormente, as pacientes foram orientadas a selecionar as metas para redução do tempo sedentário de acordo com a sua rotina.

As metas para redução de tempo sedentário foram distribuídas em 3 domínios: transporte, trabalho e lazer/social. As metas no domínio de transporte envolviam a redução do tempo gasto durante o transporte, por exemplo, descer do ônibus uma parada antes ou depois do destino e caminhar o restante do caminho, permanecer em pé no metrô/ônibus por pelo menos metade do trajeto, não utilizar o carro para destinos próximos da sua casa, entre outros. No domínio do trabalho, foram sugeridas pequenas quebras de tempo comportamento prolongado, como levantar-se da cadeira a cada 30 minutos, fazer pequenas reuniões ou manter conversas com os colegas de trabalho em pé.

Por fim, no domínio do lazer/social, foram propostas metas que envolviam a redução do tempo sedentário durante atividades de lazer ou sociais, como por exemplo, realizar alongamentos em pé ao assistir televisão, permanecer em pé enquanto estiver conversando no celular, praticar atividades que envolvam deslocamento aos finais de semana etc.

Após a escolha das metas, as pacientes receberam suas respectivas metas impressas e um diário de atividades que a paciente deveria reportar se

atingiu cada uma das metas selecionadas em cada semana e, caso não cumprisse alguma meta, deveria relatar o motivo. As pacientes foram incentivadas a cumprir suas metas e preencher o diário semanalmente, e ao final do mês, durante a sessão individual, foi solicitada a entrega do diário preenchido e recebiam outro diário referente ao próximo mês.

A viabilidade das metas foi verificada semanalmente por um pesquisador, por meio de ligações e/ou mensagens e /ou sessão individual, com o objetivo de incentivar o cumprimento das metas e identificar possíveis intercorrências. No caso em que a paciente não conseguiu realizar a meta escolhida, opções alternativas foram discutidas para solucionar as dificuldades encontradas. Caso não houvesse solução, a paciente foi incentivada a escolher uma nova meta ou, se necessário, remover a meta do diário. Por fim, o grupo controle recebeu orientações gerais de saúde, bem como, não modificar suas atividades habituais durante todo o período de intervenção.

Mais detalhes sobre a intervenção podem ser encontrados no protocolo publicado (PINTO; PECANHA; MEIRELES; BENATTI *et al.*, 2020).

4.12. Análise Estatística

O tamanho da amostra foi determinado previamente por meio do software G-Power, versão 3.1.2. 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; ROWLANDS; GARDINER; STANDAGE *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 tempo nesse 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 poderia 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; MCCULLOCH; SEGAL, 2008).

Antes da análise inferencial, foi verificada a presença de outliers e testada a normalidade dos dados por meio do teste de Shapiro-Wilk. Após garantir os pressupostos fundamentais para as análises, foram realizadas análises de modelo misto para medidas repetidas, adotando grupo (CONT e TS4H) e tempo (PRÉ, PÓS2m e PÓS4m) como fatores fixos, e os sujeitos, como fatores aleatórios para todas as variáveis dependentes. Quando o valor de F foi significativo, o teste *post-hoc* de *Tukey* para comparações múltiplas foi realizado. Todas as análises foram realizadas de acordo com o princípio de 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.

Ademais, foi realizada uma análise de *pós-hoc*, que não havia sido determinada anteriormente, os valores de delta para o desfecho primário e principais desfechos clínicos e cardiometabólicos foram comparados entre as pacientes do grupo TS4H que reduziram ≥ 30 minutos de tempo sedentário e as que não reduziram ou até aumentaram o tempo sedentário, através do Teste T de Student para amostras independentes.

Todos os dados foram demonstrados em média \pm desvio padrão ou intervalos de confiança de 95% (IC95%), diferença da média estimada (DME) (IC95%). O nível de significância adotado foi de $p < 0,050$. Os dados foram analisados por meio do *software* SAS[®] (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA) versão 9.4, para Windows.

5. RESULTADOS

O projeto temático (FAPESP – processo nº 2015/26937-4/ *ClinicalTrials* número de identificação: NCT03186924) que o presente estudo está incluído, realizou a triagem de 1.428 pacientes, destas, 804 foram excluídas por não atenderem os critérios de inclusão e 624 foram contatadas. Quinhentos e quatro pacientes se recusaram a participar do estudo e 50 desistiram de participar da pesquisa durante as análises iniciais por motivos pessoais (i.e., indisponibilidade de horário, dependiam de outras pessoas para levar até o hospital). Deste total, 70 pacientes foram randomizadas nos grupos controle (n=35) e intervenção (n=35). Durante o seguimento, 3 pacientes do grupo controle e 1 do grupo intervenção desistiram de participar do estudo, 1 paciente do grupo intervenção faleceu por *sepsis* e 11 pacientes descontinuaram a participação no estudo por conta das restrições impostas pela Pandemia da COVID-19. Vinte e seis pacientes para o grupo controle e 28 para o grupo intervenção completaram o estudo, e todas as pacientes randomizadas (n=70) foram incluídas na análise final (Figura 4).

As pacientes que tiveram a participação descontinuada no estudo por conta das restrições da Pandemia COVID-19, 6 eram do grupo controle (identificação ID94, ID96, ID97, ID105, ID106, ID111) e 5 do grupo intervenção (identificação ID93, ID99, ID101, ID103 e ID107), estavam entre a 2^a e 15^a semana do seguimento. O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo interrompeu todas as atividades de pesquisa durante o período de cinco meses, motivo que inviabilizou o seguimento das pacientes já randomizadas. Após a liberação para a continuidade do recrutamento, o presente estudo foi retomado em ritmo lento e finalizado em fevereiro de 2022.

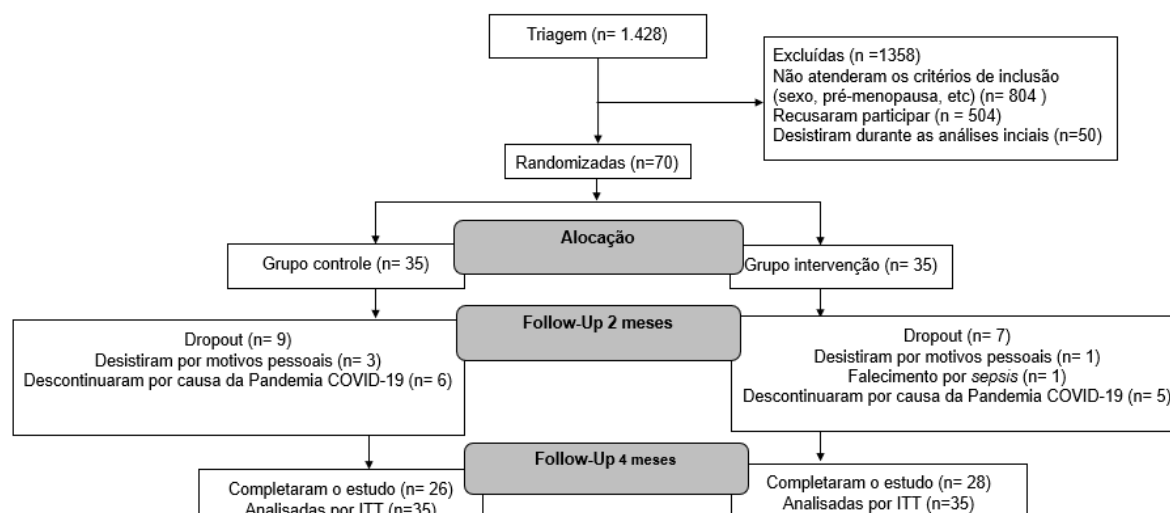


Figura 4. Fluxograma do ensaio clínico randomizado e controlado

5.1. Características da amostra

As características clínicas e demográficas da amostra no momento basal não apresentaram diferença significativa (todos os $p > 0,050$), demonstrando que os grupos eram semelhantes entre si (Tabela 3). As pacientes tinham, em média, ~62 anos e IMC ~29 kg/m². O tempo de doença apresentou, em média, ~18 anos e a atividade da doença variou entre remissão e alta atividade entre os grupos. As comorbidades com maior prevalência na amostra, foram: hipertensão arterial sistêmica presente em mais de 50% das pacientes, seguido de dislipidemia (49%), obesidade (26%) e diabetes (20%). Os medicamentos mais utilizados para o tratamento da AR foram as DMARDs (> 80%), prednisona (> 69%), agentes biológicos (> 49%) e anti-hipertensivos (> 54%). Destaca-se que nenhuma paciente teve alteração no tratamento medicamentoso ao longo do estudo.

Tabela 3. Características clínicas e demográficas da amostra

| | CONT (n= 35) | TS4H (n= 35) | p |
|--------------------------------|---------------|---------------|-------|
| Parâmetros clínicos | | | |
| Idade (anos) | 62 ± 9,10 | 62 ± 6,90 | 0,988 |
| IMC (kg/m ²) | 28,34 ± 5,06 | 29,02 ± 5,74 | 0,589 |
| Circunferência da cintura (cm) | 93,98 ± 12,94 | 94,23 ± 15,04 | 0,724 |

| | | | |
|---|----------------|----------------|-------|
| Circunferência do quadril (cm) | 103,65 ± 15,69 | 105,65 ± 13,75 | 0,343 |
| PAS (mmHg) | 136 ± 18,28 | 128 ± 17,24 | 0,068 |
| PAD (mmHg) | 77 ± 9,18 | 74 ± 7,96 | 0,127 |
| Parâmetros da doença | | | |
| CDAI | 11 ± 11,18 | 10 ± 8,9 | 0,887 |
| DAS28 | 3,55 ± 3,12 | 3,21 ± 1,19 | 0,556 |
| Tempo de doença (anos) | 18 ± 10,05 | 21 ± 11,80 | 0,189 |
| Idade de início da doença (anos) | 43 ± 11,84 | 40 ± 12,47 | 0,290 |
| Comorbidades | | | |
| Fibromialgia | 5 (14%) | 10 (29%) | 0,145 |
| Lúpus | 1 (3%) | 1 (3%) | 1,000 |
| Osteoartrite | 10 (29%) | 11 (31%) | 0,794 |
| Osteoporose | 11 (31%) | 8 (23%) | 0,420 |
| Depressão | 7 (20%) | 9 (26%) | 0,569 |
| Hipotireoidismo | 4 (11%) | 8 (23%) | 0,185 |
| Fatores de risco cardiometabólicos | | | |
| Hipertensão arterial sistêmica | 21 (60%) | 20 (57%) | 0,808 |
| Dislipidemia | 17 (49%) | 17 (49%) | 1,000 |
| Diabetes mellitus tipo 2 | 7 (20%) | 7 (20%) | 1,000 |
| Obesidade | 9 (26%) | 9 (26%) | 1,000 |
| Tabagismo ativo | 6 (17%) | 3 (9%) | 0,557 |
| Ex-tabagistas | 4 (11%) | 4 (11%) | 1,000 |
| Medicamentos | | | |
| AINEs | 14 (40%) | 12 (34%) | 0,621 |
| DMARDs | 31 (89%) | 28 (80%) | 0,324 |
| Prednisona | 27 (77%) | 24 (69%) | 0,535 |
| Agentes biológicos | 21 (60%) | 17 (49%) | 0,337 |
| Anti-hipertensivos | 21 (60%) | 19 (54%) | 0,529 |
| Antidiabéticos | 6 (17%) | 6 (17%) | 1,000 |

Dados apresentados em média ± desvio padrão, frequência absoluta e percentual. Siglas: IMC: Índice de massa corporal, PAS: Pressão arterial sistólica, PAD: Pressão arterial diastólica, CDAI: do inglês *Clinical Disease Activity Index*, DAS28: do inglês *Disease Activity Score*, AINEs: Anti-inflamatórios não-esteroides, DMARDs: Drogas modificadoras do curso da doença.

5.2. Efeito da intervenção *Take a Stand for Health*: comportamento sedentário e nível de atividade física

O tempo sedentário e o nível de atividade física analisados pelos acelerômetros ActivPAL® e ActiGraph® não apresentaram diferenças significativas entre os grupos no momento PRÉ ($p > 0,050$), como observado na figura 5 e tabela 4.

Em relação ao tempo sedentário, não houve diferença entre os grupos CONT e TS4H do período PRÉ para o PÓS2m (CONT: -0,4 h/dia [-1,3 a 0,5]; TS4H: -0,2 h/dia [-0,7 a 1,1]; $p = 0,819$) e para o período PÓS4m (CONT: 0,1 h/dia [-0,8 a 1,0; TS4H: 0,1 h/dia [-0,8 a 1,0], $p = 1,000$). Além disso, também não foi observado interação entre os fatores grupo e tempo para as variáveis de tempo sedentário prolongado ≥ 60 min/dia ($p = 0,320$), tempo em pé parado ($p = 0,411$), tempo gasto em atividade física leve ($p = 0,206$), e tempo gasto em atividade física moderada a vigorosa ($p = 0,451$), Tabela 4. Por fim, também não foi observado nenhuma diferença para as variáveis avaliadas pelo ActiGraph® (todos os $p > 0,050$), exceto para a variável do tempo gasto em atividade física moderada à vigorosa (Tabela 4), que apresentou interação entre os fatores grupo e tempo ($p = 0,035$), mas não apresentou significância após ajuste de Tukey para comparações múltiplas ($p = 0,815$).

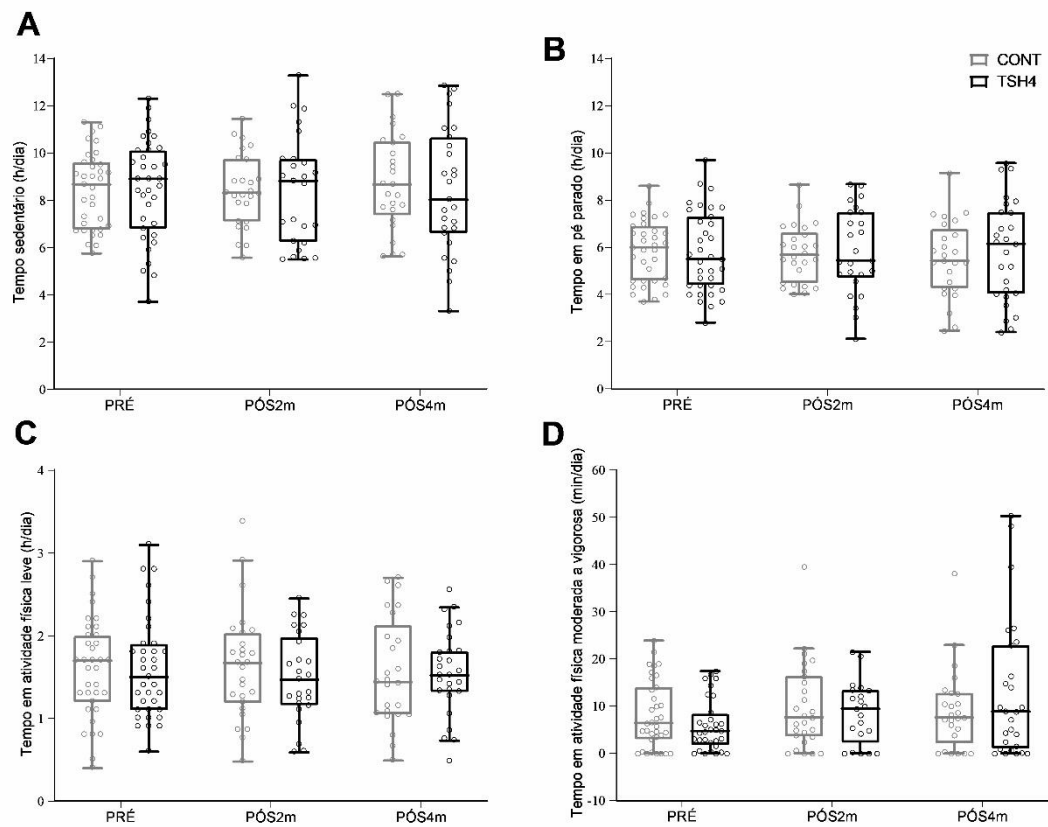


Figura 5. Variáveis do tempo sedentário e nível de atividade física

Tabela 4. Nível de atividade física e comportamento sedentário nos momentos PRÉ e PÓS4m

| | CONT (n= 35) | | TS4H (n= 35) | | DME entre os grupos no PÓS4m | p* |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------|---------------|
| | PRÉ | PÓS4m | PRÉ | PÓS4m | | |
| ActivPAL® | | | | | | |
| Tempo sedentário (h/dia) | 8,4 [7,7 a 9,1] | 8,5 [7,8 a 9,3] | 8,5 [7,8 a 9,2] | 8,6 [7,9 a 9,4] | 0,1 [-1,5 a 1,7] | 0,330 |
| Time sedentário prolongado ≥ 60min (h/dia) | 1,6 [1,0 a 2,3] | 2,1 [1,4 a 2,8] | 1,57 [1,0 a 2,2] | 1,9 [1,2 a 2,6] | -0,2 [-1,6 a 1,2] | 0,320 |
| Tempo em pé parado (h/dia) | 5,9 [5,3 a 6,4] | 5,7 [5,1 a 6,4] | 5,77 [5,19 a 6,36] | 5,7 [5,1 a 6,3] | -0,1 [-1,4 a 1,3] | 0,411 |
| Tempo em atividade física leve (h/dia) | 1,6 [1,4 a 1,8] | 1,6 [1,4 a 1,8] | 1,6 [1,4 a 1,8] | 1,5 [1,3 a 1,7] | -0,1 [-0,5 a 0,4] | 0,206 |
| Tempo em atividade física moderada a vigorosa (h/dia) | 8,2 [4,7 a 11,8] | 8,8 [4,8 a 12,9] | 8,7 [5,1 a 12,3] | 12,7 [8,7 a 16,6] | 3,9 [-4,4 a 12,1] | 0,451 |
| Interrupções do tempo sedentário (n/dia) | 47,5 [42,4 a 52,6] | 46,2 [40,7 a 51,7] | 44,6 [39,5 a 49,7] | 44,3 [38,9 a 49,7] | -1,9 [-13,2 a 9,4] | 0,932 |
| ActiGraph® | | | | | | |
| Tempo sedentário (h/dia) | 9,5 [9,0 a 10,1] | 9,9 [9,3 a 10,5] | 9,8 [9,2 a 10,4] | 9,8 [9,2 a 10,4] | -0,1 [-1,4 a 1,1] | 0,234 |
| Tempo em atividade física leve (h/dia) | 6,2 [5,7 a 6,7] | 5,8 [5,3 a 6,4] | 5,9 [5,4 a 6,4] | 5,9 [5,3 a 6,4] | 0,04 [-1,1 a 1,2] | 0,412 |
| Tempo em atividade física moderada a vigorosa (h/dia) | 18,4 [12,6 a 24,3] | 15,9 [9,4 a 22,4] | 17,8 [11,9 a 23,8] | 21,6 [15,3 a 28,0] | 5,7 [-7,6 a 19,0] | 0,035* |
| Magnitude do vetor (mil counts/dia) | 527,0 [462,3 a 591,7] | 486,2 [415,2 a 557,1] | 507,6 [441,9 a 573,2] | 506,6 [437,2 a 576,0] | 204,3 [-125,0 a 165,8] | 0,156 |

Dados apresentados em média ou diferença média entre os grupos DME(IC95%). Todos os valores de média, DME e IC95% foram analisados utilizando modelo misto para medidas repetidas. Valores em negrito representam diferença significativa ($p < 0,050$). *p se refere ao efeito interação entre grupo e tempo.

5.3. Antropometria, parâmetros clínicos e da doença

As variáveis analisadas de antropometria, parâmetros clínicos e da doença não apresentaram diferença entre os grupos no momento PRÉ (todos os $p > 0,050$). Também não houve interação significativa entre os fatores grupo e tempo para todas as variáveis analisadas (todos os $p > 0,050$). De maneira similar, também não foi observado diferença entre grupos nos momentos PRÉ e PÓS4m para todas as variáveis avaliadas (todos os $p > 0,050$), tabela 5.

Tabela 5. Antropometria e parâmetros clínicos nos momentos PRÉ e PÓS4m.

| | CONT (n= 35) | | TS4H (n= 35) | | DME entre os grupos no PÓS4m | p* |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|-------|
| | PRÉ | PÓS4m | PRÉ | PÓS4m | | |
| IMC (kg/m ²) | 28,31 [26,49 a 30,14] | 28,00 [26,16 a 29,84] | 29,02 [27,19 a 30,84] | 28,90 [27,06 a 30,74] | 0,90 [-2,54 a 4,34] | 0,531 |
| Circunferência da cintura (cm) | 93,98 [89,24 a 98,72] | 93,59 [88,30 a 98,87] | 94,23 [89,56 a 98,90] | 93,08 [88,08 a 98,08] | -0,51 [-10,17 a 9,15] | 0,724 |
| Circunferência do quadril (cm) | 103,56 [98,44 a 108,67] | 104,01 [98,39 a 109,62] | 105,65 [100,70 a 110,59] | 103,96 [98,71 a 109,22] | -0,04 [-9,34 a 10,15] | 0,343 |
| PAS (mmHg) | 136,29 [130,26 a 142,31] | 133,84 [127,09 a 140,60] | 128,40 [122,38 a 134,42] | 134,13 [127,37 a 140,88] | 0,28 [-12,36 a 12,93] | 0,092 |
| PAD (mmHg) | 77,57 [74,75 a 80,39] | 75,37 [72,21 a 78,53] | 74,40 [71,58 a 77,22] | 72,42 [69,26 a 75,58] | -2,95[-8,87 a 2,96] | 0,922 |
| DAS28 | 3,06 [2,63 a 3,48] | 3,11 [2,61 a 3,60] | 3,21 [2,79 a 3,63] | 3,11 [2,62 a 3,60] | 0,001 [-0,92 a 0,92] | 0,668 |
| CDAI | 11,38 [7,65 a 15,10] | 12,49 [8,38 a 16,60] | 11,10 [7,45 a 14,75] | 10,66 [6,65 a 14,68] | -1,83 [-9,44 a 5,79] | 0,554 |

Dados apresentados em média ou diferença média entre os grupos DME(IC95%). Todos os valores de média, DME e IC95% foram analisados utilizando modelo misto para medidas repetidas. Valores em negrito representam diferença significativa ($\leq 0,05$). *p se refere ao efeito interação entre grupo e tempo. Siglas: IMC: índice de massa corporal, PAS: Pressão arterial sistólica, PAD: Pressão arterial diastólica, DAS28: *Disease Activity Score*, CDAI: *Clinical Disease Activity Index*.

5.4. Função endotelial e estrutura vascular

5.4.1. Artéria braquial

Os parâmetros relacionados a função endotelial da artéria braquial estão sumarizados na figura 6 e tabela 6. Não foram observadas diferenças significativas entre as condições experimentais no momento PRÉ para nenhuma das variáveis analisadas (todos os $p > 0,05$).

Para a variável de FMD, não houve diferença significativa entre os grupos CONT e TS4H dos momentos PRÉ para o PÓS2m (CONT: 0,07 [-1,26 a 1,40]; TS4H: -0,66 [-2,00 a 0,68, $p = 0,166$) e para o momento PÓS4m (CONT: 0,74 [-0,60 a 2,09]; TS4H: 1,05 [-0,29 a 2,40], $p = 0,896$), bem como, também não houve interação significativa entre os fatores grupo e tempo para as variáveis de diâmetro basal ($p = 0,898$) e diâmetro pico ($p = 0,782$), figura 5. Ademais, também não foi observada interação significativa entre os fatores grupo e tempo para as variáveis de shear rate médio ($p = 0,427$), shear rate AUC até o pico ($p = 0,098$), time to peak ($p = 0,766$) e o shear oscilatório ($p = 0,470$), figura 6 e tabela 6.

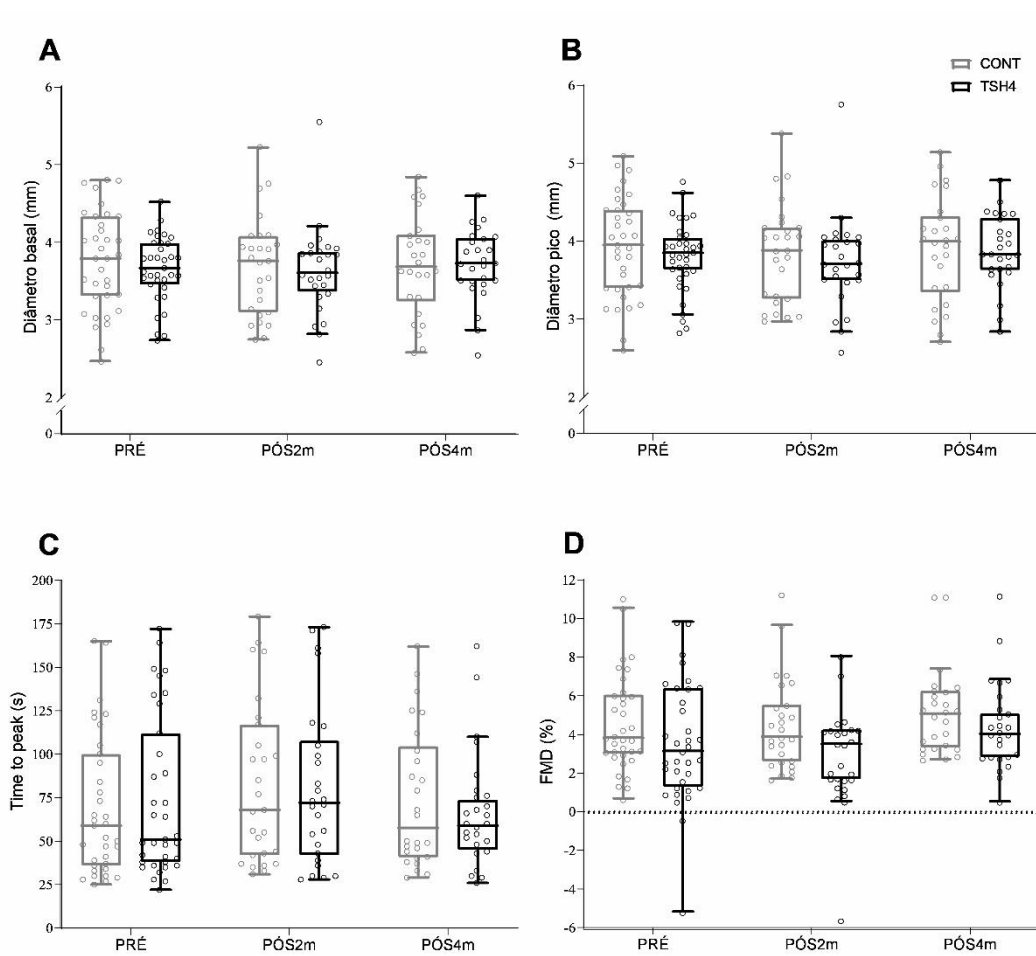


Figura 6. Parâmetros relacionados a função endotelial da artéria braquial.

Tabela 6. Parâmetros de função endotelial da artéria braquial nos momentos PRÉ e PÓS4m

| | CONT (n= 35) | | TS4H (n= 35) | | DME entre os grupos no PÓS4m | p |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|-------|
| | PRÉ | PÓS4m | PRÉ | PÓS4m | | |
| Artéria braquial | | | | | | |
| Diâmetro basal (mm) | 3,76 [3,57 a 3,95] | 3,75 [3,56 a 3,95] | 3,66 [3,47 a 3,85] | 3,69 [3,50 a 3,89] | -0,06 [-0,47 a 0,35] | 0,898 |
| Diâmetro pico (mm) | 3,93 [3,73 a 4,12] | 3,95 [3,75 a 4,16] | 3,79 [3,60 a 3,98] | 3,86 [3,66 a 4,07] | -0,09 [-0,51 a 0,33] | 0,782 |
| FMD (%) | 4,61 [3,75 a 5,47] | 5,35 [4,40 a 6,31] | 3,58 [2,72 a 4,44] | 4,63 [3,68 a 5,59] | -0,72 [-2,70 a 1,26] | 0,403 |
| Time to peak (s) | 69,23 [55,10 a 83,35] | 73,88 [57,50 a 90,27] | 73,89 [59,76 a 88,01] | 67,38 [51,00 a 83,77] | -6,50 [-40,44 a 27,44] | 0,766 |
| SR médio (s ⁻¹) | 190,12 [142,50 a 237,73] | 246,50 [192,97 a 300,04] | 238,10 [190,49 a 285,72] | 275,29 [221,83 a 328,75] | 28,79 [-82,01 a 139,59] | 0,427 |
| SRAUC pico (s,10 ³) | 34962 [24430 a 45495] | 47313 [35278 a 59348] | 45398 [34866 a 55931] | 43043 [31020 a 55067] | -4269,94 [-29184 a 20644] | 0,098 |
| SR oscilatório (a,u) | 0,16 [0,13 a 0,20] | 0,13 [0,08 a 0,17] | 0,14 [0,10 a 0,18] | 0,11 [0,07 a 0,15] | -0,02 [-0,11 a 0,08] | 0,470 |

Dados apresentados em média ou diferença média entre os grupos DME(IC95%). Todos os valores de média, DME e IC95% foram analisados utilizando modelo misto para medidas repetidas. Valores em negrito representam diferença significativa ($\leq 0,050$). *p se refere ao efeito interação entre grupo e tempo. Siglas: FMD: dilatação mediada pelo fluxo, do inglês *flow-mediated dilatation*, Time to peak: tempo de dilatação do diâmetro até o pico, SR: shear rate, SRAUC pico: área abaixo da curva do shear rate até o pico de dilatação do diâmetro.

5.4.2. Artéria femoral

Os parâmetros relacionados a função endotelial da artéria femoral estão sumarizados na figura 7 e tabela 7. Não foram observadas diferenças significativas entre as condições experimentais no momento PRÉ para nenhuma das variáveis analisadas (todos os $p > 0,05$).

Em relação a variável de FMD, não houve diferença significativa entre os grupos CONT e TS4H dos momentos PRÉ para o PÓS2m (CONT: -0,31 [-1,44 a 0,81]; TS4H: -0,38 [-1,59 a 0,83], $p = 0,982$) e para o momento PÓS4m (CONT: -0,37 [-1,51 a 0,78]; TS4H: 0,32 [-0,81 a 1,47], $p = 0,986$), bem como, também não houve interação significativa entre os fatores grupo e tempo para as variáveis de diâmetro basal ($p = 0,228$) e diâmetro pico ($p = 0,185$). De maneira similar, também não foi observada interação significativa entre os fatores grupo e tempo para as variáveis de shear rate médio ($p = 0,088$), time to peak ($p = 0,405$) e o shear oscilatório ($p = 0,080$), exceto para o shear rate AUC pico, que apresentou interação significativa entre os fatores grupo e tempo ($p = 0,036$), mas não apresentou significância após ajuste de Tukey para comparações múltiplas ($p = 0,911$).

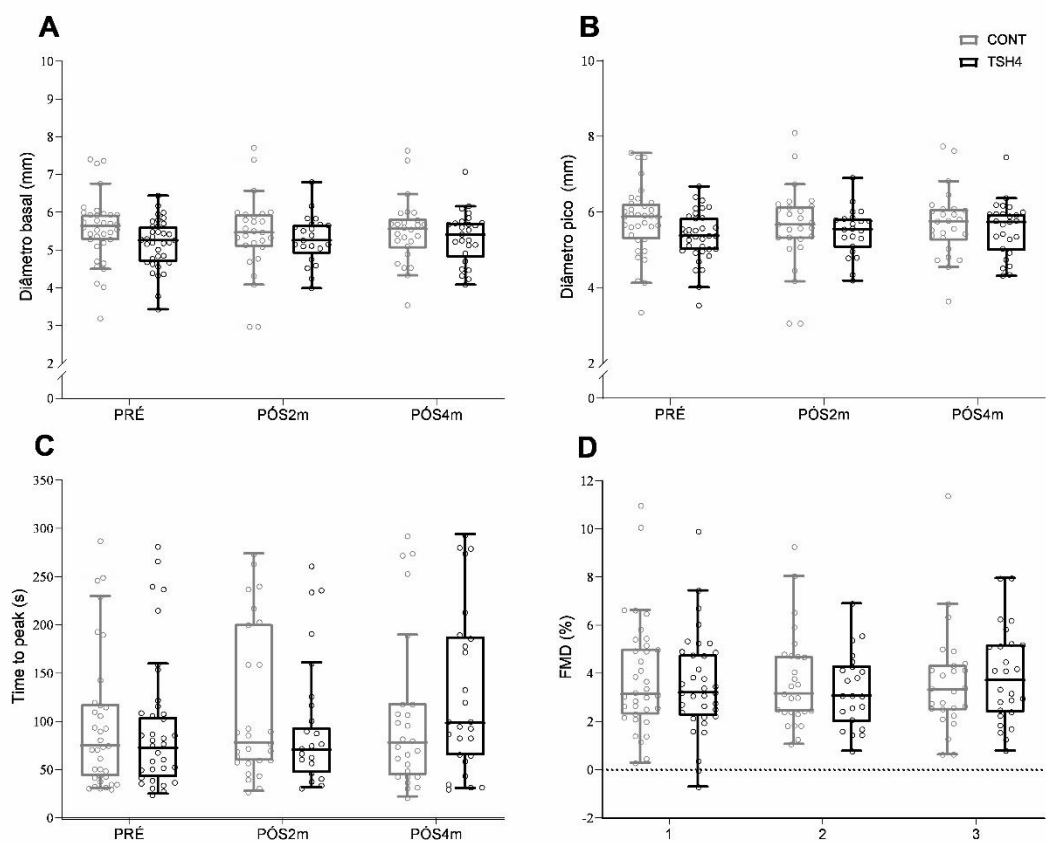


Figura 7. Parâmetros relacionados a função endotelial da artéria femoral.

Tabela 7. Parâmetros de função endotelial da artéria femoral nos momentos PRÉ e PÓS4m

| | CONT (n= 35) | | TS4H (n= 35) | | DME entre os grupos no PÓS4m | p |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------|
| | PRÉ | PÓS4m | PRÉ | PÓS4m | | |
| Artéria femoral | | | | | | |
| Diâmetro basal (mm) | 5,55 [5,28 a 5,82] | 5,52 [5,24 a 5,80] | 5,17 [4,90 a 5,44] | 5,27 [4,99 a 5,55] | -0,24 [-0,82 a 0,34] | 0,228 |
| Diâmetro pico (mm) | 5,76 [5,48 a 6,04] | 5,70 [5,41 a 5,99] | 5,35 [5,07 a 5,63] | 5,48 [5,19 a 5,76] | -0,23 [-0,82 a 0,37] | 0,185 |
| FMD (%) | 3,88 [3,19 a 4,58] | 3,51 [2,74 a 4,30] | 3,55 [2,86 a 4,25] | 3,88 [3,10 a 4,65] | 0,36 [-1,25 a 1,97] | 0,356 |
| Time to peak (s) | 97,03 [71,48 a 122,57] | 106,87 [77,46 a 136,28] | 99,74 [74,20 a 125,29] | 129,03 [99,64 a 158,42] | 22,15 [-38,76 a 83,06] | 0,405 |
| SR médio (s ⁻¹) | 152,58 [125,36 a 179,81] | 173,72 [143,54 a 203,90] | 184,38 [157,12 a 211,64] | 190,19 [160,05 a 220,32] | 16,47 [-46,02 a 78,96] | 0,088 |
| SRAUC pico (s,10 ³) | 18852 [10580 a 27123] | 22134 [12714 a 31554] | 25018 [16744 a 33293] | 27476 [18060 a 36892] | 5342,03 [-14172 a 24856] | 0,036 |
| SR oscilatório (a,u) | 0,17 [0,14 a 0,20] | 0,16 [0,12 a 0,19] | 0,15 [0,12 a 0,18] | 0,16 [0,13 a 0,19] | -0,003 [-0,07 a 0,07] | 0,080 |

Dados apresentados em média ou diferença média entre os grupos DME(IC95%). Todos os valores de média, DME e IC95% foram analisados utilizando modelo misto para medidas repetidas. Valores em negrito representam diferença significativa ($\leq 0,050$). p se refere ao efeito interação entre grupo e tempo. Siglas: FMD: dilatação mediada pelo fluxo, do inglês *flow-mediated dilatation*, Time to peak: tempo de dilatação do diâmetro até o pico, SR: shear rate, SRAUC pico: área abaixo da curva do shear rate até o pico de dilatação do diâmetro.

5.4.3. Espessura da íntima média da carótida

Os parâmetros referentes a estrutura vascular, analisados através da artéria carótida comum estão sumarizados na figura 8 e tabela 8. Não foram observadas diferenças significativas entre as condições experimentais no momento PRÉ para nenhuma das variáveis analisadas (todos os $p > 0,050$).

Também não houve interação significativa entre os fatores grupo e tempo para as variáveis de diâmetro basal ($p = 0,151$), EIMc mínima ($p = 0,386$), EIMc média ($p = 0,906$) e EIMc máxima ($p = 0,834$), assim como, não foi observado diferença significativa entre as condições experimentais nos momentos PRÉ para o PÓS2m, bem como, para o PÓS4m (todos os $p > 0,050$).

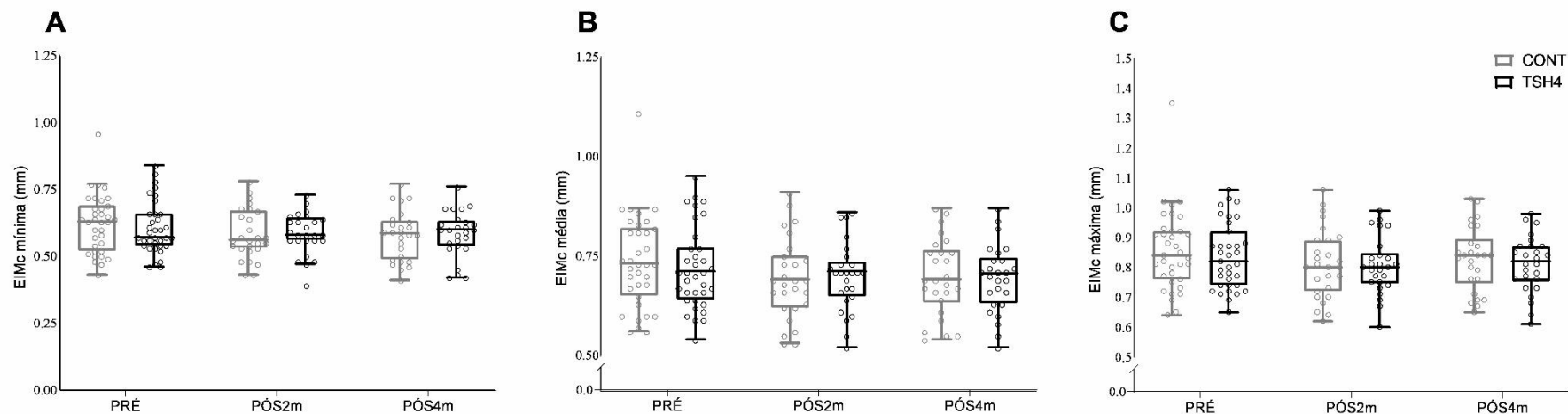


Figura 8. Espessura da íntima média da carótida comum.

Tabela 8. Parâmetros de estrutura vascular da artéria carótida comum nos momentos PRÉ e PÓS4m.

| | CONT (n= 35) | | TS4H (n= 35) | | DME entre os grupos no PÓS4m | p |
|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|-------|
| | PRÉ | PÓS4m | PRÉ | PÓS4m | | |
| EIMc | | | | | | |
| Diâmetro basal (mm) | 6,83 [6,61 a 7,07] | 6,78 [6,55 a 7,01] | 6,78 [6,56 a 7,01] | 6,77 [6,54 a 7,00] | -0,01 [-0,49 a 0,47] | 0,151 |
| EIMc mínima (mm) | 0,62 [0,59 a 0,66] | 0,59 [0,56 a 0,62] | 0,61 [0,57 a 0,64] | 0,60 [0,56 a 0,63] | 0,01 [-0,07 a 0,08] | 0,386 |
| EIMc média (mm) | 0,74 [0,70 a 0,77] | 0,72 [0,68 a 0,76] | 0,72 [0,69 a 0,76] | 0,71 [0,67 a 0,75] | -0,01 [-0,09 a 0,07] | 0,906 |
| EIMc máxima (mm) | 0,86 [0,82 a 0,90] | 0,85 [0,81 a 0,89] | 0,84 [0,80 a 0,88] | 0,82 [0,78 a 0,87] | -0,02 [-0,11 a 0,06] | 0,834 |

Dados apresentados em média ou diferença média entre os grupos DME(IC95%). Todos os valores de média, DME e IC95% foram analisados utilizando modelo misto para medidas repetidas. Os valores de p se refere ao efeito interação entre grupo e tempo. Siglas: EIMc: espessura da íntima média da carótida.

5.4. Marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo

Todos os marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo analisados não eram diferentes entre os grupos CONT e TS4H no momento PRÉ (todos os $p > 0,050$). Não houve interação significativa entre os fatores grupo e tempo para nenhum dos marcadores inflamatórios analisados (todos os $p > 0,050$), exceto para os parâmetros de estresse oxidativo SOD 1 e SOD 2 que apresentaram interação significativa entre os fatores grupo e tempo ($p = 0,036$ e $p = 0,030$, respectivamente), sendo que a variável SOD 1 não apresentou significância após ajuste de Tukey para comparações múltiplas, e a SOD 2 observou-se aumento dos níveis desse marcador no momento PÓS4m para o grupo CONT (DME: -19,31 [-35,96 a -2,66], $p = 0,018$).

Tabela 9. Marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo nos momentos PRÉ e PÓS4m

| | CONT (n= 35) | | TS4H (n= 35) | | DME entre os grupos no PÓS4m | p* |
|-----------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|---------------|
| | PRÉ | PÓS4m | PRÉ | PÓS4m | | |
| PCR (mg/L) | 8,20 [4,47 a 11,93] | 13,12 [8,72 a 17,52] | 7,32 [3,49 a 11,15] | 7,60 [3,42 a 11,79] | -5,51 [-13,55 a 2,52] | 0,168 |
| VHS (mm) | 25,00 [16,80 a 33,20] | 23,74 [14,75 a 32,74] | 21,09 [12,88 a 29,29] | 28,96 [20,07 a 37,84] | 5,21 [-11,51 a 21,94] | 0,102 |
| IL-1 β (pg/mL) | 5,05 [3,27 a 6,84] | 3,15 [1,17 a 5,14] | 5,54 [3,75 a 7,33] | 6,52 [4,43 a 8,62] | 3,37 [-0,47 a 7,22] | 0,101 |
| IL-10 (pg/mL) | 30,97 [21,47 a 40,47] | 18,55 [7,39 a 29,72] | 24,02 [14,06 a 33,98] | 16,50 [4,20 a 28,81] | -2,05 [-24,14 a 20,04] | 0,572 |
| IL-1ra (pg/mL) | 50,24 [36,07 a 64,41] | 39,38 [24,37 a 54,39] | 64,53 [50,30 a 78,76] | 55,75 [40,29 a 71,22] | 16,38 [-12,32 a 45,08] | 0,780 |
| IL-4 (pg/mL) | 18,06 [1,77 a 34,34] | 20,22 [3,66 a 36,77] | 46,11 [30,06 a 62,17] | 45,81 [28,23 a 63,39] | 25,60 [-6,74 a 57,92] | 0,828 |
| IL-6 (pg/mL) | 39,38 [27,22 a 51,54] | 14,53 [-0,38 a 29,44] | 20,37 [7,38 a 33,36] | 14,18 [-2,37 a 30,73] | -0,35 [-29,96 a 29,26] | 0,158 |
| TNF- α (pg/mL) | 34,42 [23,79 a 45,04] | 23,88 [12,03 a 35,73] | 18,27 [6,96 a 29,57] | 19,30 [6,90 a 31,70] | -4,58 [-27,37 a 18,21] | 0,129 |
| SOD1 (ng/mL) | 217,11 [9,15 a 425,07] | 139,77 [-98,81 a 378,35] | 721,93 [510,34 a 933,52] | 176,40 [-62,18 a 414,97] | 36,62 [-411,96 a 485,21] | 0,036* |
| SOD2 (ng/mL) | 72,81 [64,81 a 80,82] | 84,70 [75,92 a 93,48] | 68,20 [60,08 a 76,31] | 65,39 [56,44 a 74,34] | -19,31 [-35,96 a -2,66] | 0,030* |

Dados apresentados em média ou diferença média entre os grupos DME(IC95%). Todos os valores de média, DME e IC95% foram analisados utilizando modelo misto para medidas repetidas. Valores em negrito representam diferença significativa ($p < 0,050$). *p se refere ao efeito interação entre grupo e tempo. Siglas: DME: diferença média estimada, PCR: proteína C-reativa, VHS: velocidade de hemossedimentação, TNF: fator de necrose tumoral, IL: interleucina, SOD: superóxido dismutase.

5.5. Perfil lipídico

Todos os marcadores de perfil lipídico analisados não eram diferentes entre os grupos CONT e TS4H no momento PRÉ (todos os $p > 0,050$). Não houve interação significativa entre os fatores grupo e tempo para nenhum dos marcadores inflamatórios analisados (todos os $p > 0,050$). De maneira similar também não houve diferenças entre os grupos nos momentos PRÉ para o PÓS4m para nenhuma das variáveis avaliadas (todos os $p > 0,050$), tabela 10.

Tabela 10. Perfil lipídico nos momentos PRÉ e PÓS4m

| | CONT (n= 35) | | TS4H (n= 35) | | DME entre os grupos no PÓS4m | p |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|-------|
| | PRÉ | PÓS4m | PRÉ | PÓS4m | | |
| Colesterol total (mg/dL) | 205,63 [193,78 a 217,48] | 202,94 [189,98 a 215,91] | 198,47 [186,45 a 210,49] | 198,67 [185,79 a 211,55] | -4,27 [-28,45 a 19,91] | 0,713 |
| HDL (mg/dL) | 62,60 [57,06 a 68,14] | 62,50 [56,67 a 68,33] | 61,21 [55,58 a 66,83] | 61,42 [55,57 a 67,26] | -1,09 [-12,01 a 9,83] | 0,906 |
| LDL (mg/dL) | 120,31 [110,02 a 130,61] | 116,00 [104,79 a 127,20] | 112,47 [102,02 a 122,92] | 112,39 [101,25 a 123,54] | -3,61 [-24,51 a 17,30] | 0,517 |
| VLDL (mg/dL) | 23,69 [19,97 a 27,40] | 24,02 [20,02 a 28,01] | 24,79 [21,03 a 28,56] | 24,81 [20,83 a 28,79] | 0,79 [-6,67 a 8,25] | 0,883 |
| Triglicérides (mg/dL) | 126,43 [96,45 a 156,41] | 129,27 [97,81 a 160,74] | 142,59 [112,17 a 173,01] | 138,78 [107,23 a 170,34] | 9,51 [-49,44 a 68,46] | 0,626 |

Dados apresentados em média ou diferença média entre os grupos DME(IC95%). Todos os valores de média, DME e IC95% foram analisados utilizando modelo misto para medidas repetidas. Valores em negrito representam diferença significativa ($\leq 0,050$). p se refere ao efeito interação entre grupo e tempo. Siglas: HDL: do inglês *high density lipoprotein*, LDL: do inglês *low density lipoprotein*, VLDL: do inglês *very low density lipoprotein*.

5.6. Correlação dos parâmetros clínicos e de risco cardiometabólico com as adaptações vasculares promovidas pela redução do tempo sedentário

Foi realizada uma correlação entre os parâmetros clínicos e de risco cardiometabólico com as adaptações vasculares promovidas pela redução do tempo sedentário, considerando apenas as pacientes do grupo TS4H.

Foram observadas correlações negativas entre a FMD da artéria braquial com as interleucinas IL-1ra ($r = -0,628$, $p = 0,007$) e IL-1 β ($r = -0,544$, $p = 0,016$) e com a SOD1 ($r = -0,582$, $p = 0,018$). O SRAUC pico da artéria braquial apresentou correlação negativa com o TNF- α ($r = -0,508$, $p = 0,053$). Além disso, a FMD da artéria femoral apresentou correlação negativa com o DAS28 ($r = -0,540$, $p = 0,007$) e com o TNF- α ($r = -0,706$, $p = 0,003$). Em relação as variáveis de estrutura vascular, a EIMc mínima apresentou correlação positiva com a VHS ($r = 0,473$, $p = 0,015$), e a EIMc máxima apresentou correlação positiva com a SOD2 ($r = 0,538$, $p = 0,021$), tabelas 11 e 12. Não foram observadas correlações significativas entre o perfil lipídico e antropometria com as adaptações vasculares promovidas pela redução do tempo sedentário (todos os $p > 0,050$).

Tabela 11. Correlação entre as variáveis de função e estrutura vascular com parâmetros clínicos, inflamatórios e estresse oxidativo

| | DAS28 | CDAI | PCR | VHS | IL-1ra | IL-1 β | IL-6 | TNF- α | IL-10 | SOD1 | SOD2 |
|---------------------|----------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| | <i>r</i> | <i>r</i> | <i>r</i> | <i>r</i> | <i>r</i> | <i>r</i> | <i>r</i> | <i>r</i> | <i>r</i> | <i>r</i> | <i>r</i> |
| | (<i>p</i> valor) | (<i>p</i> valor) | (<i>p</i> valor) | (<i>p</i> valor) | (<i>p</i> valor) | (<i>p</i> valor) | (<i>p</i> valor) | (<i>p</i> valor) | (<i>p</i> valor) | (<i>p</i> valor) | (<i>p</i> valor) |
| FMD braquial | 0,042 (0,844) | 0,157 (0,485) | -0,091 (0,666) | -0,103 (0,615) | -0,628 (0,007)* | -0,544 (0,016)* | -0,167 (0,522) | -0,215 (0,443) | -0,384 (0,116) | -0,582 (0,018)* | 0,021 (0,933) |
| SR médio braquial | -0,376 (0,070) | -0,187 (0,404) | -0,048 (0,820) | -0,307 (0,127) | -0,241 (0,352) | 0,315 (0,190) | -0,278 (0,279) | -0,038 (0,892) | 0,173 (0,493) | 0,018 (0,947) | -0,116 (0,645) |
| SRAUC pico braquial | -0,224 (0,292) | -0,187 (0,404) | 0,078 (0,709) | 0,140 (0,496) | -0,024 (0,926) | 0,037 (0,881) | 0,357 (0,159) | -0,508 (0,053)* | 0,115 (0,650) | -0,141 (0,602) | -0,148 (0,558) |
| FMD femoral | -0,540 (0,007)* | -0,320 (0,147) | 0,088 (0,676) | 0,078 (0,705) | -0,154 (0,556) | -0,169 (0,488) | -0,027 (0,918) | -0,706 (0,003)* | -0,209 (0,404) | -0,032 (0,907) | -0,048 (0,851) |
| SR médio femoral | -0,043 (0,847) | -0,121 (0,601) | -0,127 (0,546) | -0,304 (0,140) | 0,086 (0,752) | 0,233 (0,352) | -0,052 (0,848) | 0,018 (0,951) | 0,200 (0,443) | -0,440 (0,101) | -0,106 (0,687) |
| SRAUC pico femoral | -0,198 (0,364) | -0,309 (0,173) | -0,190 (0,363) | -0,141 (0,501) | 0,184 (0,496) | 0,153 (0,545) | 0,131 (0,629) | -0,167 (0,567) | 0,366 (0,148) | -0,180 (0,520) | 0,061 (0,816) |
| EIMc mínima | -0,312 (0,138) | -0,233 (0,297) | 0,114 (0,588) | 0,473 (0,015)* | -0,246 (0,341) | 0,064 (0,795) | -0,063 (0,811) | -0,162 (0,564) | 0,022 (0,932) | -0,135 (0,619) | 0,313 (0,207) |
| EIMc média | -0,102 (0,636) | -0,074 (0,744) | 0,000 (0,999) | 0,269 (0,184) | -0,284 (0,270) | 0,180 (0,460) | 0,123 (0,637) | -0,119 (0,674) | 0,169 (0,503) | -0,085 (0,754) | 0,422 (0,081) |
| EIMc máxima | -0,116 (0,588) | 0,151 (0,502) | -0,073 (0,728) | 0,325 (0,105) | -0,410 (0,102) | 0,055 (0,823) | 0,019 (0,942) | 0,063 (0,824) | -0,039 (0,877) | -0,143 (0,596) | 0,538 (0,021)* |

Siglas: FMD: dilatação mediada pelo fluxo, do inglês *flow-mediated dilatation*, SR: shear rate, SRAUC pico: área abaixo da curva do shear rate até o pico de dilatação do diâmetro, EIMc: espessura da íntima média da carótida, DAS28: *Disease Activity Score*, CDAI: *Clinical Disease Activity Index*, PCR: proteína C-reativa, VHS: velocidade de hemossedimentação, IL: interleucina, TNF: fator de necrose tumoral, SOD: superóxido dismutase.

Tabela 12. Correlação entre as variáveis de função e estrutura vascular com parâmetros de risco cardiometabólico

| | COL-T | HDL | LDL | VLDL | TG | IMC | CC | CQ |
|----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | <i>r</i> | <i>r</i> | <i>r</i> | <i>r</i> | <i>r</i> | <i>r</i> | <i>r</i> | <i>r</i> |
| | (<i>p</i> valor) | (<i>p</i> valor) | (<i>p</i> valor) | (<i>p</i> valor) | (<i>p</i> valor) | (<i>p</i> valor) | (<i>p</i> valor) | (<i>p</i> valor) |
| FMD braquial | -0,364 | -0,267 | 0,037 | 0,287 | 0,277 | 0,209 | 0,111 | 0,316 |
| | (0,860) | (0,188) | (0,859) | (0,155) | (0,171) | (0,316) | (0,642) | (0,175) |
| SR médio braquial | -0,169 | 0,100 | -0,214 | -0,087 | -0,212 | 0,099 | -0,137 | -0,083 |
| | (0,409) | (0,628) | (0,294) | (0,671) | (0,299) | (0,638) | (0,566) | (0,727) |
| SRAUC pico braquial | 0,339 | -0,002 | 0,317 | 0,264 | 0,266 | 0,185 | -0,328 | -0,153 |
| | (0,090) | (0,994) | (0,114) | (0,193) | (0,189) | (0,376) | (0,158) | (0,520) |
| FMD femoral | 0,037 | 0,017 | 0,066 | -0,100 | -0,144 | 0,349 | -0,190 | 0,085 |
| | (0,859) | (0,936) | (0,750) | (0,627) | (0,483) | (0,088) | (0,423) | (0,721) |
| SR médio femoral | 0,333 | 0,336 | 0,204 | 0,218 | 0,048 | 0,076 | -0,072 | 0,147 |
| | (0,104) | (0,101) | (0,328) | (0,294) | (0,822) | (0,724) | (0,770) | (0,547) |
| SRAUC pico femoral | -0,247 | 0,246 | -0,285 | -0,254 | -0,306 | -0,093 | 0,033 | 0,119 |
| | (0,234) | (0,236) | (0,167) | (0,221) | (0,137) | (0,667) | (0,893) | (0,629) |
| EIMc mínima | 0,077 | -0,340 | 0,235 | -0,056 | -0,049 | -0,072 | 0,077 | -0,096 |
| | (0,709) | (0,089) | (0,247) | (0,786) | (0,811) | (0,731) | (0,746) | (0,686) |
| EIMc média | 0,061 | -0,228 | 0,180 | -0,059 | -0,034 | 0,083 | -0,187 | -0,371 |
| | (0,768) | (0,263) | (0,380) | (0,773) | (0,868) | (0,692) | (0,430) | (0,108) |
| EIMc máxima | 0,100 | -0,286 | 0,247 | -0,043 | -0,042 | -0,050 | -0,259 | -0,372 |
| | (0,627) | (0,157) | (0,223) | (0,834) | (0,840) | (0,812) | (0,271) | (0,107) |

Siglas: FMD: dilatação mediada pelo fluxo, do inglês *flow-mediated dilatation*, SR: shear rate, SRAUC pico: área abaixo da curva do shear rate até o pico de dilatação do diâmetro, EIMc: espessura da íntima média da carótida, COL-T: colesterol total, HDL: do inglês *high density lipoprotein*, LDL: do inglês *low density lipoprotei*, VLDL: do inglês *very low density lipoprotein*, TG: triglicérides, IMC: índice de massa corporal, CC: circunferência da cintura, CQ: circunferência do quadril.

5.7. Sub-análise: Aderentes vs não-aderentes

Foi realizada uma sub-análise de caráter exploratório considerando apenas as pacientes do grupo TS4H no momento PÓS4m, e foram divididas em dois grupos: quem reduziu ≥ 30 min de tempo sedentário, chamadas de “Aderentes” (n= 9) e as pacientes que não reduziram e/ou aumentaram o tempo sedentário chamadas de “Não aderentes” (n= 18).

Para o tempo sedentário, foi observada a redução significativa no momento PÓS4m no grupo “Aderentes” (DME: -2.68 [-3.67 a -1.69], $p < 0,001$), figura 11, painel A. Além disso, o grupo “Aderentes” apresentou aumento significativo do tempo em pé parado no momento PÓS4m (DME: 2.03 [1.19 a 2.87], $p < 0,001$) e aumento do tempo em atividade física leve no PÓS4m (DME: 0.56 [0.23 a 0.87], $p = 0,002$), figura 11, painéis B e C. Não foi observada significância para o tempo em atividade física moderada a vigorosa ($p = 0,376$), figura 9, painel D.

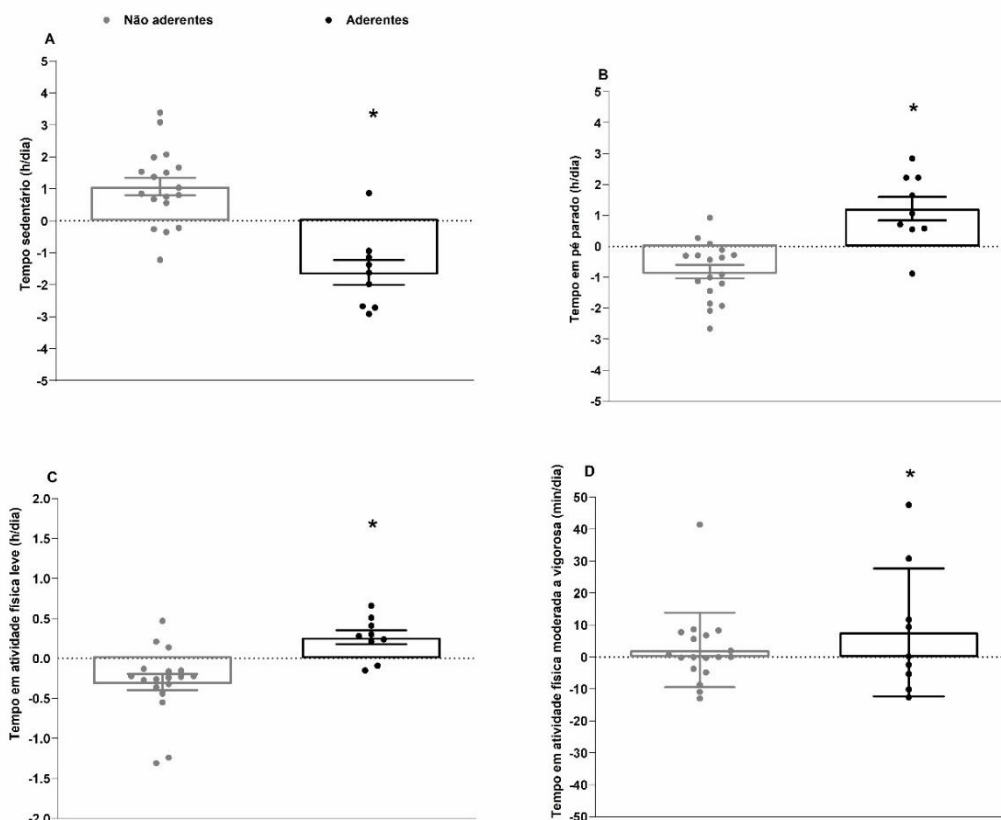


Figura 9. Variáveis do tempo sedentário e nível de atividade física

Em relação aos parâmetros de função endotelial da artéria braquial, foi observado aumento significativo na do shear rate AUC pico (DME: 31831 [2590.62 a 61072], $p=0,0341$) no momento PÓS4m do grupo “Aderentes”, figura 10, painel D. As demais variáveis analisadas não apresentaram diferenças significativas (todos os $p>0,050$).

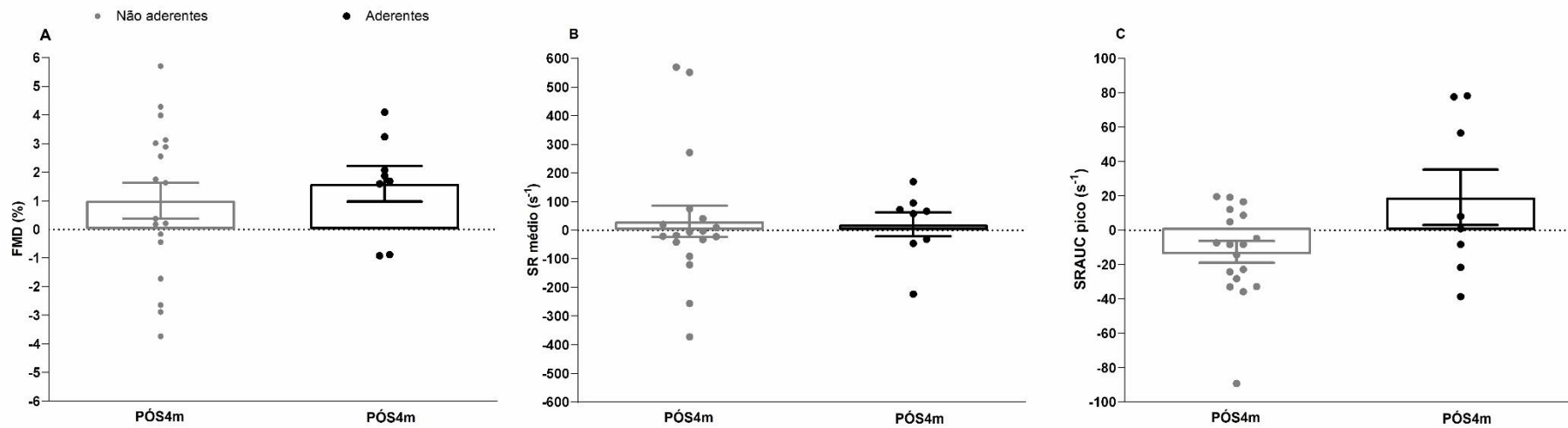


Figura 10. Parâmetros de função endotelial da artéria braquial.

Em relação as variáveis de função endotelial da artéria femoral nenhuma variável apresentou significância entre os grupos na sub-análise realizada (todos os $p > 0,050$), figura 11.

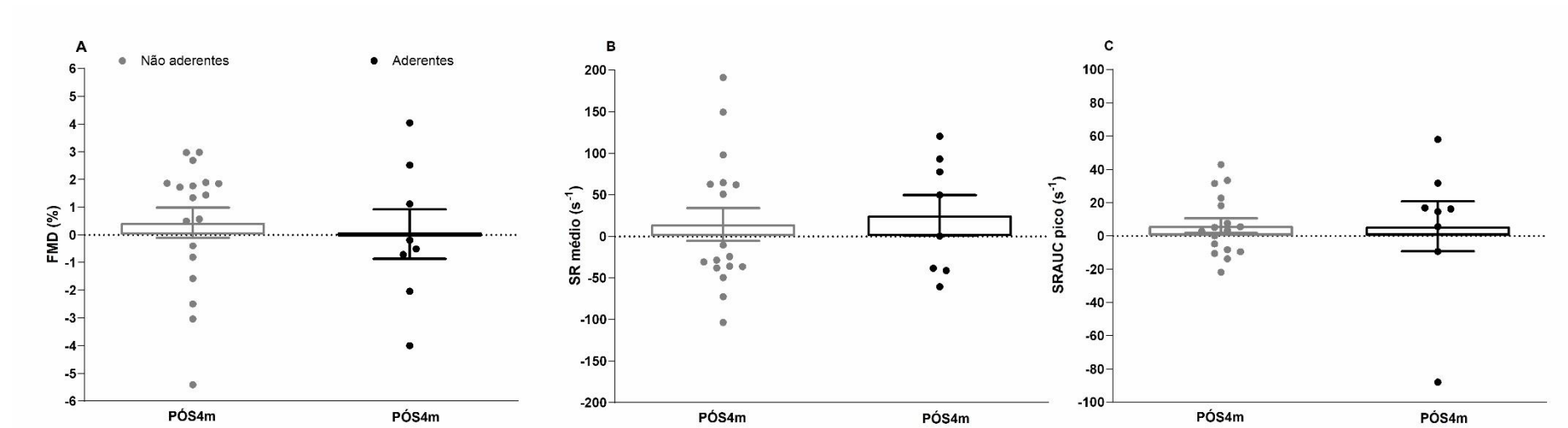


Figura 11. Parâmetros da função endotelial da artéria femoral.

Em relação a estrutura vascular avaliada na artéria carótida comum não foram observadas nenhuma diferença significativa nas variáveis analisadas (todos os $p > 0,050$), tabela 13.

Tabela 13. Mudança nos parâmetros de estrutura vascular em resposta à intervenção nos grupos “Não aderentes” e “Aderentes”

| Artéria carótida comum | Não aderentes (n= 18) | Aderentes (n= 9) | DME entre os grupos no PÓS4m | p |
|-------------------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|----------|
| EIMc mínima | -0,01 [-0,04 a 0,02] | -0,01 [-0,05 a 0,04] | -0,00 [-0,06 a 0,06] | 0,992 |
| EIMc média | -0,01 [-0,04 a 0,01] | -0,01 [-0,05 a 0,03] | 0,01 [-0,04 a 0,05] | 0,776 |
| EIMc máxima | -0,02 [-0,04 a 0,01] | 0,003 [-0,04 a 0,04] | 0,019 [-0,03 a 0,07] | 0,423 |

Dados apresentados em média ou diferença média entre os grupos DME(IC95%). Todos os valores de média, DME e IC95% foram analisados utilizando modelo misto para medidas repetidas. Siglas: EIMc: espessura da íntima média da carótida.

Para as variáveis de antropometria, parâmetros clínicos e da doença, a sub-análise realizada também não apresentou diferença significativa entre os grupos (todos os $p > 0,050$).

Tabela 14. Mudança nos parâmetros de antropometria, parâmetros clínicos e da doença em resposta à intervenção nos grupos “Não aderentes” e “Aderentes”

| | Não aderentes (n= 18) | Aderentes (n= 9) | DME entre os grupos no PÓS4m | p |
|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|---|----------|
| IMC (kg/m ²) | -1,04E-17 [-0,59 a 0,59] | -0,22 [-1,04 a 0,59] | -0,22 [-1,23 a 0,78] | 0,653 |
| Circunferência da cintura (cm) | -1,07 [-5,14 a 3,00] | -0,36 [-6,11 a 5,39] | 0,71 [-6,33 a 7,76] | 0,834 |
| Circunferência do quadril (cm) | -2,32 [-5,90 a 1,26] | -0,14 [-5,21 a 4,92] | 2,18 [-4,02 a 8,38] | 0,471 |
| DAS28 | -0,26 [-0,79 a 0,28] | 0,02 [-0,82 a 0,85] | 0,27 [-0,71 a 1,26] | 0,571 |
| CDAI | -1,35 [-5,82 a 3,11] | 0,29 [-6,25 a 6,82] | 1,64 [-6,27 a 9,55] | 0,670 |

Dados apresentados em média ou diferença média entre os grupos DME(IC95%). Todos os valores de média, DME e IC95% foram analisados utilizando modelo misto para medidas repetidas. *p se refere ao efeito interação entre grupo e tempo. Siglas: IMC: índice de massa corporal, DAS28: *Disease Activity Score*, CDAI: *Clinical Disease Activity Index*.

Em relação aos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo analisados nenhuma variável apresentou diferença significativa entre os grupos no momento PÓS4m (todos os $p > 0,050$).

Tabela 15. Mudança nos parâmetros inflamatórios e de estresse oxidativo em resposta à intervenção nos grupos “Não aderentes” e “Aderentes”

| | Não aderentes (n= 18) | Aderentes (n= 9) | DME entre os grupos no PÓS4m | p |
|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------|
| PCR (mg/L) | 1,69 [-3,86 a 7,23] | -1,76 [-9,38 a 5,87] | -3,44 [-12,87 a 5,98] | 0,458 |
| VHS (mm) | 10,50 [0,10 a 20,90] | 5,78 [-8,93 a 20,48] | -4,72 [-22,73 a 13,29] | 0,594 |
| IL-1 β (pg/mL) | -3,29 [-13,81 a 7,24] | -0,25 [-19,94 a 19,44] | 3,04 [-19,29 a 25,36] | 0,777 |
| IL-10 (pg/mL) | -9,31 [-21,26 a 2,64] | -7,25 [-28,79 a 14,29] | 2,06 [-22,57 a 26,69] | 0,861 |
| IL-1ra (pg/mL) | 1,87 [-3,14 a 6,88] | -4,50 [-14,20 a 5,20] | -6,37 [-17,29 a 4,56] | 0,236 |
| IL-6 (pg/mL) | -0,93 [-6,42 a 4,56] | -5,33 [-17,19 a 6,53] | -4,40 [-17,48 a 8,67] | 0,484 |
| TNF- α (pg/mL) | 0,27 [-3,02 a 3,57] | -0,75 [-6,22 a 4,72] | -1,02 [-7,41 a 5,36] | 0,735 |
| SOD1 (ng/mL) | -658,15 [-1267,40 a -48,90] | -51,67 [-1319,92 a 1216,59] | 606,49 [-800,51 a 2013,49] | 0,370 |
| SOD2 (ng/mL) | -1,64 [-8,84 a 5,56] | -3,25 [-16,72 a 10,22] | -1,61 [-16,88 a 13,67] | 0,826 |

Dados apresentados em média ou diferença média entre os grupos DME(IC95%). Todos os valores de média, DME e IC95% foram analisados utilizando modelo misto para medidas repetidas. p se refere ao efeito interação entre grupo e tempo. Siglas: DME: diferença média estimada, PCR: proteína C-reativa, VHS: velocidade de hemossedimentação, IL: interleucina, TNF: fator de necrose tumoral, SOD: superóxido dismutase.

Em relação as variáveis relacionadas ao perfil lipídico também não foi observado nenhuma diferença significativa no momento PÓS4m (todos os $p > 0,050$).

Tabela 16. Mudança no perfil lipídico em resposta à intervenção nos grupos “Não aderentes” e “Aderentes”

| | Não aderentes (n= 18) | Aderentes (n= 9) | DME entre os grupos no PÓS4m | p |
|--------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------|
| Colesterol total (mg/dL) | -2,00 [-15,07 a 11,07] | 1,56 [-16,94 a 20,05] | 3,56 [-19,09 a 26,20] | 0,749 |
| HDL (mg/dL) | -1,22 [-4,90 a 2,45] | 2,56 [-2,64 a 7,75] | 3,78 [-2,59 a 10,14] | 0,233 |
| LDL (mg/dL) | -1,50 [-12,00 a 9,00] | 1,00 [-13,85 a 15,85] | 2,50 [-15,69 a 20,69] | 0,780 |
| VLDL (mg/dL) | 0,72 [-3,25 a 4,69] | -1,44 [-7,06 a 4,17] | -2,17 [-9,04 a 4,71] | 0,522 |
| Triglicérides (mg/dL) | 0,66 [-22,57 a 23,90] | -12,11 [-44,97 a 20,75] | -12,78 [-53,02 a 27,46] | 0,519 |

Siglas: HDL: do inglês *high density lipoprotein*, LDL: do inglês *low density lipoprotein*, VLDL: do inglês *very low density lipoprotein*.

6. DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo verificar os efeitos de uma intervenção de redução do tempo sedentário na função e estrutura vasculares, bem como, nos parâmetros clínicos e de risco cardiometabólicos em pacientes com AR. O principal achado do estudo foi que a intervenção “*Take a STAND for health*” não foi eficaz em promover a redução do tempo sedentário em pacientes com AR, de modo consequente, não foram observados efeitos nos desfechos principais de função e estrutura vasculares. Entretanto, a análise de correlação entre os parâmetros clínicos, inflamatórios e de estresse oxidativo com a função e estrutura vasculares, indicou que um menor perfil inflamatório e oxidativo está relacionado a melhor função vascular, enquanto, um pior perfil inflamatório e oxidativo se relacionou com a piora da estrutura vascular em pacientes com AR submetidos a intervenção de redução do tempo sedentário. De forma interessante, uma sub-análise com as pacientes que foram aderentes a intervenção demonstrou melhora no shear rate AUC pico da artéria braquial apenas nas pacientes que reduziram ≥ 30 min/dia de tempo sedentário.

Estudos têm demonstrado que intervenções de redução do tempo sedentário têm sido eficazes na redução desse comportamento em adultos e idosos saudáveis. Como por exemplo, a intervenção proposta por Lewis e cols., (2016) foi eficaz em reduzir o tempo sedentário em ~ 52 min/dia em idosos, assim como, nas meta-análises que demonstraram redução do tempo sedentário em 30 min/dia (PEACHEY; RICHARDSON; A; DAL-BELLO HAAS *et al.*, 2020), ~ 42 min/dia (MARTIN; FITZSIMONS; JEPSON; SAUNDERS *et al.*, 2015) e 30min/dia (SHRESTHA; GRGIC; WIESNER; PARKER *et al.*, 2019) em adultos e idosos.

Em populações clínicas, como a AR, estudos com intervenções de redução do tempo sedentário ainda são escassos. Até o presente momento, apenas cinco estudos (sendo quatro deles pertencentes ao mesmo grupo de pesquisa abordando a mesma intervenção), ao nosso conhecimento, avaliaram uma intervenção de redução do tempo sedentário em pacientes com AR. Thomsen e cols., (2016), pela primeira vez, demonstraram a viabilidade de uma intervenção de redução de tempo sedentário em pacientes com AR por um período de 16 semanas. Em um estudo seguinte, os mesmos autores (THOMSEN; AADAHL; BEYER; HETLAND *et al.*, 2017), em um ensaio clínico

randomizado e controlado com a mesma intervenção do estudo anterior, demonstraram eficácia em reduzir o tempo sedentário em mais de 2 horas/dia em pacientes com AR. A intervenção de redução do tempo sedentário proposta nesses estudos, teve a duração de 16 semanas e foi composta por conselhos motivacionais e mensagens de texto semanais, resultando também na melhora do colesterol total, dor, fadiga, função física e qualidade de vida dessa população. Após 18 meses do fim da intervenção, foi realizado um segmento (THOMSEN; AADAHL; BEYER; HETLAND *et al.*, 2020) com todos os participantes para avaliar se os resultados observados no estudo ainda se mantinham a longo prazo. Foi observado que a redução do tempo sedentário, ainda que ligeiramente atenuada para 1,10 horas/dia, teve eficácia sustentada a longo prazo, bem como, os demais desfechos de saúde.

No presente estudo, não foi observada redução significativa do tempo sedentário no grupo que foi submetido a intervenção “*Take a STAND for health*”, e apenas 1/3 das pacientes desse grupo reduziram o tempo sedentário em ≥ 30 min/dia. Ainda sobre a intervenção proposta por Thomsen e cols., (2017), os autores exploraram, posteriormente, as percepções e experiências individuais do grupo intervenção (THOMSEN; AADAHL; AABO; BEYER *et al.*, 2022), incluindo as atitudes em relação aos elementos específicos e a satisfação geral da intervenção. De maneira geral, a intervenção foi bem aceita pelos participantes e fatores como, a abordagem individualizada, o conteúdo oferecido, o feedback e o acompanhamento contínuo dos profissionais de saúde, foram destacados como os principais motivadores para a mudança do comportamento. Além disso, o envolvimento frequente da família na motivação dos participantes também contribuiu para a manutenção dessa mudança.

As evidências descritas acima, demonstram uma maior eficácia na redução do tempo sedentário em relação ao presente estudo. Contudo, é importante interpretar esses dados com cautela, pois a eficácia da intervenção pode ter sido influenciada por alguns fatores. Por exemplo, no estudo de Thomsen et al., (2017), que mostrou a eficácia da intervenção de redução do tempo sedentário, os grupos apresentaram diferenças entre si no momento pré, nas variáveis de tempo sedentário, dor e fadiga, com maiores valores no grupo intervenção, sendo o mesmo grupo, que apresentou redução desses mesmos desfechos após a intervenção. Em contraste com o presente estudo, em que os

grupos não apresentaram diferença no momento pré. Além disso, o grupo intervenção do estudo de Thomsen et al., (2017), apresentou maior tempo sedentário no momento pré (9,8 horas/dia vs. 8,5 horas/dia) em relação ao presente estudo. As pacientes deste estudo apresentaram maior tempo de doença (21 anos vs. 12 anos) em relação aos de Thomsen et al., (2017). Cabe ressaltar ainda, que Thomsen et al., (2017) realizaram as análises do ActivPAL® sem o ajuste dos dados para o tempo de uso do aparelho, o que pode ter influenciado nos resultados obtidos, já que pequenas variações de uso ao longo do dia podem afetar diretamente as variáveis mensuradas.

Neste estudo, os principais motivos pelos os quais as pacientes relataram não conseguiram cumprir as metas, foram por sentir dor e fadiga relacionadas a AR, o que vai de encontro a literatura, que pacientes com AR tem maior probabilidade em serem fisicamente inativos porque estão mais propensos as consequências características da própria doença, como dor, fadiga, fraqueza muscular e limitações funcionais (FENTON; VELDHUIJZEN VAN ZANTEN; DUDA; METSIOS *et al.*, 2018; PINTO; ROSCHEL; DE SA PINTO; LIMA *et al.*, 2017).

O outro estudo que testou uma intervenção de redução do tempo sedentário (PINTO; MEIRELES; PECANHA; MAZZOLANI *et al.*, 2021), foi conduzido pelo nosso grupo de pesquisa. Neste estudo, foram comparados os efeitos agudos de marcadores de risco cardiometabólicos usando estratégias de interrupção do tempo sedentário com atividade física leve e uma sessão de exercício físico em intensidade moderada a vigorosa seguida por um período prolongado sedentário em pacientes com AR. Os resultados indicaram efeitos positivos e variados para os protocolos testados, sugerindo que interrupções breves do tempo sedentário com atividade física leve, podem ser uma alternativa para a redução dos riscos cardiometabólicos associados ao tempo sedentário nessa população.

Embora o estudo conduzido por Pinto et al., (2021), tenha mostrado efeitos positivos nos parâmetros cardiometabólicos, vale ressaltar que foi um estudo agudo realizado em um ambiente controlado, no qual todas as condições da intervenção foram garantidas, diferente do presente estudo, que foi um estudo crônico realizado em um ambiente do mundo real, o que pode apresentar desafios adicionais. Além disso, os efeitos encontrados por Pinto et al., (2021),

foram limitados ao período de 4 horas após o café da manhã, e a sessão de tempo sedentário prolongado atenuou os efeitos positivos promovidos pelo exercício físico nas 4 horas após o almoço. Considerando que os benefícios da interrupção do tempo sedentário com atividade física leve parecem se estender ao longo do dia, é recomendável orientar os pacientes com AR a realizar constantes interrupções do tempo sedentário sempre que possível, com objetivo de alcançar efeitos cardiometabólicos positivos e melhorias na saúde.

Para os parâmetros de estresse oxidativo, este estudo observou que as pacientes do grupo controle apresentaram maior atividade da SOD2 no momento PÓS4m comparadas ao grupo intervenção, resultado semelhante foi observado no estudo de Veselinovic et al., (2014) que também observaram aumento da SOD em pacientes com AR comparado aos controles referência. Por outro lado, estudos avaliando os níveis de atividade da SOD em pacientes com AR apresentaram resultados controversos (KARATAS; OZATES; CANATAN; HALIFEOGLU *et al.*, 2003; MAZZETTI; GRIGOLO; BORZI; MELICONI *et al.*, 1996).

Na AR, o estresse oxidativo está envolvido na progressão da doença por meio de danos celulares e extracelulares, incluindo nucleotídeos, DNA, proteínas e lipídios, contribuindo para o aumento do estado inflamatório e agravamento da doença (ZAMUDIO-CUEVAS; MARTINEZ-FLORES; MARTINEZ-NAVA; CLAVIJO-CORNEJO *et al.*, 2022). O aumento do estresse oxidativo favorece o aumento da expressão de SOD, que agirá por meio de mecanismos de prevenção, controlando e/ou impedindo a formação de radicais livres e a ocorrência de danos oxidativos Veselinovic et al., (2014). No presente estudo, foram avaliadas as atividades das enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SODs), em suas formas: superóxido dismutase de cobre-zinco (Cu/ZnSOD, SOD1) localizada no citosol, e superóxido dismutase de manganês (MnSOD, SOD2) localizada na mitocôndria. Essas enzimas antioxidantes exercem a importante função de combater os efeitos prejudiciais das espécies reativas de oxigênio (ERO) geradas durante o estresse oxidativo, o qual é caracterizado pelo desequilíbrio entre os compostos oxidantes e a defesa antioxidante, e está envolvido na fisiopatologia de diversas doenças autoimunes (KARATAS; OZATES; CANATAN; HALIFEOGLU *et al.*, 2003; SMITH; SMITH; SEIDNER, 2011). O aumento observado na atividade da SOD2 no grupo controle pode

sugerir um possível aumento do estresse oxidativo nesse grupo. No entanto, avaliar os marcadores de SOD isolados não nos permitem realizar essa afirmação, sendo necessário uma avaliação com outros marcadores, como a catalase e glutathione peroxidase, que em conjunto, contribuem para mais adequada caracterização (WINYARD; RYAN; EGGLETON; NISSIM *et al.*, 2011).

Estudos têm demonstrado que a exposição ao tempo sedentário, ainda que por apenas um dia ou poucas semanas, já é o suficiente para promover efeitos deletérios em marcadores de risco cardiometabólicos, bem como, na função vascular (GARCIA-HERMOSO; MARTINEZ-VIZCAINO; RECIO-RODRIGUEZ; SANCHEZ-LOPEZ *et al.*, 2015; KOZAKOVA; PALOMBO; MORIZZO; NOLAN *et al.*, 2010; KROGH-MADSEN; THYFAULT; BROHOLM; MORTENSEN *et al.*, 2010; STEPHENS; GRANADOS; ZDERIC; HAMILTON *et al.*, 2011). Nesse sentido, intervenções visando a redução do tempo sedentário têm utilizado diversas estratégias afins de reduzir os efeitos deletérios promovidos por esse tipo de comportamento, sendo as mais utilizadas: permanecer em pé em parado, exercícios físicos de força muscular, caminhadas leves, interrupções breves, entre outras (BENATTI; LARSEN; KOFOED; NIELSEN *et al.*, 2017; CLIMIE; WHEELER; GRACE; LAMBERT *et al.*, 2018; DUNSTAN; KINGWELL; LARSEN; HEALY *et al.*, 2012).

Assim sendo, em uma meta-análise conduzida por Hadgraft e cols., (2021), efeitos benéficos da interrupção do tempo sedentário foram observados nos fatores de risco cardiometabólicos, como peso corporal, percentual de gordura, circunferência de cintura, pressão arterial sistólica, insulina e HDL colesterol, em indivíduos adultos. Em relação ao efeito da redução do tempo sedentário nas respostas dos triglicérides, no geral, os estudos não têm encontrado efeitos significativos, sendo que apenas uma meta-análise encontrou efeito positivo para esse marcador, em adultos (CHASTIN; EGERTON; LEASK; STAMATAKIS, 2015). Em outra meta-análise, Paterson *et al.*, (2020) observaram que interrupções contínuas do tempo sedentário parecem promover um efeito protetor à função endotelial após período sedentário prolongado em adultos. Graves *et al.*, (2015) também observaram melhora na função endotelial após uma intervenção de redução de redução do tempo sedentário por um período de 8 semanas em indivíduos saudáveis.

Como já mencionado anteriormente, a intervenção proposta pelo presente estudo não foi capaz de reduzir o tempo sedentário em pacientes com AR, e não foram observadas diferenças significativas em nenhum dos desfechos avaliados. No entanto, as análises de correlação do presente estudo indicaram que um menor estado pró-inflamatório se relacionou com uma melhor resposta da FMD das artérias braquial, femoral e do shear rate AUC pico da artéria braquial. Além disso, um melhor estado oxidativo se relacionou com melhor resposta da FMD da artéria braquial. Entretanto, um pior perfil inflamatório e oxidativo se relacionou com a piora da estrutura vascular. De maneira interessante, a sub-análise realizada apenas com as pacientes aderentes a intervenção que reduziram ≥ 30 min/dia do tempo sedentário, indicou melhora no shear rate AUC pico da artéria braquial.

Foi demonstrado em uma meta-análise que intervenções com períodos de curto a longo prazo foram capazes de melhorar a FMD em adultos, e que as intervenções de menor duração apresentaram melhores resultados na FMD e shear rate da artéria femoral em relação a artéria braquial (ZHENG; ZHANG; SHERIDAN; HO *et al.*, 2021). Além disso, foi observado um aumento de 1,5% na FMD após as intervenções de curto prazo com durações de 30min a dois dias. Considerando que o aumento de 1% na FMD está associado a uma redução de 17% no risco de futuros eventos cardiovasculares (GREEN; JONES; THIJSSSEN; CABLE *et al.*, 2011), esse achado torna-se clinicamente relevante. É importante destacar, que apesar dos benefícios encontrados na melhora da FMD, mesmo em intervenções de curto prazo, com período de até dois dias, não é possível extrapolar que esses efeitos irão permanecer a longo prazo.

Ainda sobre a meta-análise de Zheng *et al.*, (2021), uma sub-análise, mostrou que as intervenções resultaram em impactos mais pronunciados na FMD da artéria femoral (1,60% vs. 1,19%) do que na braquial. Da mesma forma, o tempo sedentário prolongado de 3 horas resultou em um declínio significativo na FMD da artéria femoral superficial, mas o mesmo não foi observado na artéria braquial. De maneira curiosa, foi observado um declínio na FMD da artéria braquial após 4 horas em tempo sedentário prolongado após uma refeição rica em gordura, o que sugere que permanecer em tempo sedentário prolongado prejudica negativamente a função endotelial da artéria braquial.

Na meta-análise conduzida por Zheng et al., (2021), vários estudos reportaram reduções significativas do shear rate durante o tempo sentado por 1 hora, e destacaram que a diminuição da tensão de cisalhamento atenua o NO através da diminuição da síntese endotelial, e a falta de biodisponibilidade de NO e o estresse oxidativo resultante, criam um ambiente pró-aterogênico no endotélio resultando em disfunção endotelial. Após a intervenção de quebra de tempo sedentário, foi notado que houve um aumento da taxa de cisalhamento da artéria femoral e este aumento foi paralelo ao aumento observado na FMD da artéria. Esses aumentos observados no shear rate e na FMD podem ser explicados pelo aumento da taxa de cisalhamento gerado através da quebra do tempo sedentário, sugerindo que tanto o aumento da atividade física leve e moderada a vigorosa devem ser aplicadas para a melhora na disfunção endotelial induzida pelo sentado prolongado.

Esses achados, corroboram com o resultado da nossa sub-análise realizada com as pacientes que reduziram o tempo sedentário em ≥ 30 min/dia. Foi observado um aumento significativo no shear rate AUC pico da artéria braquial nessas pacientes. Apesar de não encontrarmos efeitos significativos na FMD em nenhuma das artérias avaliadas, podemos verificar que além da redução significativa do tempo sedentário, houve um aumento significativo do tempo em pé parado e aumento dos níveis de atividade física leve, mas não dos níveis de atividade física moderada a vigorosa, levando a especulações de que o estímulo gerado nessas pacientes não foi o suficiente para provocar um maior estresse de cisalhamento e consequentemente respostas na FMD. Além disso, ressaltamos que apesar da intervenção não ter sido eficaz em reduzir o tempo sedentário dessas pacientes, a pequena amostra ($n=9$) que conseguiu aderir a intervenção, reduzindo ≥ 30 min/dia de tempo sedentário, apresentou aumento no parâmetro do shear, sugerindo que a intervenção “Take a STAND for health” pode ser promissora em promover benefícios na função vascular de pacientes com AR.

Alguns fatores podem ter limitado os potenciais efeitos da intervenção do presente estudo, entre eles: (i) baixo tempo sedentário de algumas pacientes, pois não há evidências que apontem que indivíduos com esse padrão de comportamento podem se beneficiar de intervenções que promovam a redução do tempo sedentário; (ii) duração e intensidade da intervenção relativamente

curta (4 meses) e de intensidade leve, intervenções mais longas (> 4 meses) e com maiores intensidade poderiam promover maiores benefícios; (iii) aderência, uma vez que poucas pacientes realmente aderiram a intervenção, dificultando a investigação do real efeito da intervenção. Estudos futuros devem investigar potenciais fatores que afetam o potencial benefício da redução do tempo sedentário nessa população.

Os benefícios encontrados nas pacientes que aderiram a intervenção visando a redução do comportamento sedentário demonstram que mulheres com AR podem se beneficiar de um estilo de vida mais ativo (BENATTI e PEDERSEN, 2015; PEDERSEN e SALTIN, 2015). As recomendações populacionais de atividade física para diversas populações clínicas recomendam incorporar a redução do comportamento sedentário ao aumento da prática de atividade física morada à vigorosa (WHO, 2020). Para pacientes com AR, as recomendações atuais propõem que a atividade física (independentemente da intensidade) deve ser considerada como parte integral do tratamento (RAUSCH OSTHOFF et al., 2018). Além disso, durante a conduta clínica desses pacientes considera-se relevante que médicos (reumatologistas) e os demais profissionais da saúde incluam a avaliação do nível de atividade física em sua rotina, bem como, recomendar aos pacientes a importância do engajamento em programas de exercício físico aliado a redução do comportamento sedentário, considerando parâmetros clínicos, funcionalidade e, principalmente preferências pessoais, a fim de garantir a aderência. Entretanto, pode-se ressaltar que: (i) intervenções visando a redução do tempo sedentário parecem ser uma ótima estratégia para indivíduos com baixa tolerância ao exercício físico (i.e., pacientes inativos ou que possuam limitações físicas), surgindo como um estímulo inicial para o engajamento em programas de exercício físico com maiores intensidades; (ii) inicialmente, deve-se considerar as preferências pessoais, identificando estratégias de acordo com o seu e que se adapte melhor a sua rotina, proporcionando maior possibilidade de engajamento na intervenção.

Por fim, o presente trabalho conta com alguns pontos fortes, dentre eles o desenho experimental randomizado e controlado, o uso de medidas padrão ouro para avaliação do comportamento sedentário e o nível de atividade física, técnicas não invasivas para avaliar a função e estrutura vasculares. No entanto, há algumas limitações, dentre elas: (i) a duração da intervenção, relativamente

curta (4 meses) limitando conclusões acerca dos efeitos da redução do tempo sedentário a longo prazo e eficácia da intervenção (principalmente entre as aderentes); (ii) a não determinação de uma quantidade mínima de tempo gasto em comportamento sedentário como critério de inclusão, o que pode ter afetado a magnitude do efeito da intervenção nos parâmetros analisados; (iii) testamos o efeito isolado de uma intervenção visando a redução do tempo sedentário, novos estudos devem ser conduzidos afim de testar os efeitos desta intervenção somadas a um programa de exercício físico; (iv) o tamanho amostral para as comparações da sub-análise (aderentes versus não aderentes); (v) avaliamos somente mulheres, pós-menopausa e diagnosticadas com artrite reumatoide diminuindo a validade externa dos nossos achados.

7. CONCLUSÃO

A partir dos resultados produzidos nesta tese é possível concluir que a intervenção “*Take a STAND for health*” não foi eficaz em promover a redução do tempo sedentário em pacientes com artrite reumatoide, de modo consequente, não foi observado efeito nos desfechos principais de função e estrutura vasculares. No entanto, essa estratégia de redução do tempo sedentário parece melhorar o shear rate AUC pico da artéria braquial nas pacientes que conseguiram, de fato, modificar esse comportamento, reduzindo ≥ 30 min/dia de tempo sedentário. Desta forma, estudos futuros investigando novas estratégias de intervenção de redução do tempo sedentário e os efeitos promovidos na função endotelial e estrutura vascular são necessários.

8. REFERÊNCIAS

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.

ALLISON, M. A.; JENSKY, N. E.; MARSHALL, S. J.; BERTONI, A. G. *et al.* Sedentary behavior and adiposity-associated inflammation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **Am J Prev Med**, 42, n. 1, p. 8-13, Jan 2012.

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.

AMBROSINO, P.; LUPOLI, R.; DI MINNO, A.; TASSO, M. *et al.* Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies. **Thromb Haemost**, 113, n. 5, p. 916-930, May 2015.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. **Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins**, 2010.

ANDERSON, T. J. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. **J Am Coll Cardiol**, 34, n. 3, p. 631-638, Sep 1999.

ARNSON, Y.; SHOENFELD, Y.; AMITAL, H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. **J Autoimmun**, 34, n. 3, p. J258-265, May 2010.

ASSOUS, N.; TOUZE, E.; MEUNE, C.; KAHAN, A. *et al.* Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: single-center hospital-based cohort study in France. **Joint Bone Spine**, 74, n. 1, p. 66-72, Jan 2007.

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.

BAGHDADI, L. R.; WOODMAN, R. J.; SHANAHAN, E. M.; MANGONI, A. A. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, 10, n. 2, p. e0117952, 2015.

BALLARD, K. D.; DUGUID, R. M.; BERRY, C. W.; DEY, P. *et al.* Effects of prior aerobic exercise on sitting-induced vascular dysfunction in healthy men. **Eur J Appl Physiol**, 117, n. 12, p. 2509-2518, Dec 2017.

BEINSBERGER, J.; HEEMSKERK, J. W.; COSEMANS, J. M. Chronic arthritis and cardiovascular disease: altered blood parameters give rise to a prothrombotic propensity. **Semin Arthritis Rheum**, 44, n. 3, p. 345-352, Dec 2014.

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.

BENJAMIN, E. J.; LARSON, M. G.; KEYES, M. J.; MITCHELL, G. F. *et al.* Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. **Circulation**, 109, n. 5, p. 613-619, Feb 10 2004.

BEUNZA, J. J.; MARTINEZ-GONZALEZ, M. A.; EBRAHIM, S.; BERRASTROLLO, M. *et al.* Sedentary behaviors and the risk of incident hypertension: the SUN Cohort. **Am J Hypertens**, 20, n. 11, p. 1156-1162, Nov 2007.

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.

BLUHER, M. Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity-related insulin resistance? **Clin Sci (Lond)**, 130, n. 18, p. 1603-1614, Sep 1 2016.

BOSELLO, S.; SANTOLIVU, A.; ZOLI, A.; DI CAMPLI, C. *et al.* TNF-alpha blockade induces a reversible but transient effect on endothelial dysfunction in patients with long-standing severe rheumatoid arthritis. **Clin Rheumatol**, 27, n. 7, p. 833-839, Jul 2008.

BRAY, G. A.; BELLANGER, T. Epidemiology, trends, and morbidities of obesity and the metabolic syndrome. **Endocrine**, 29, n. 1, p. 109-117, Feb 2006.

BRODSKY, S. V.; ZHANG, F.; NASJLETTI, A.; GOLIGORSKY, M. S. Endothelium-derived microparticles impair endothelial function in vitro. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 286, n. 5, p. H1910-1915, May 2004.

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

BUENDIA, P.; MONTES DE OCA, A.; MADUENO, J. A.; MERINO, A. *et al.* Endothelial microparticles mediate inflammation-induced vascular calcification. **FASEB J**, 29, n. 1, p. 173-181, Jan 2015.

CARMONA, L.; CROSS, M.; WILLIAMS, B.; LASSERE, M. *et al.* Rheumatoid arthritis. **Best Pract Res Clin Rheumatol**, 24, n. 6, p. 733-745, Dec 2010.

CARTER, S.; HARTMAN, Y.; HOLDER, S.; THIJSSSEN, D. H. *et al.* Sedentary Behavior and Cardiovascular Disease Risk: Mediating Mechanisms. **Exerc Sport Sci Rev**, 45, n. 2, p. 80-86, Apr 2017.

CELERMAJER, D. S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? **J Am Coll Cardiol**, 30, n. 2, p. 325-333, Aug 1997.

CELERMAJER, D. S.; SORENSEN, K. E.; GOOCH, V. M.; SPIEGELHALTER, D. J. *et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. **Lancet**, 340, n. 8828, p. 1111-1115, Nov 7 1992.

CHAMBLESS, L. E.; HEISS, G.; FOLSOM, A. R.; ROSAMOND, W. *et al.* Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. **Am J Epidemiol**, 146, n. 6, p. 483-494, Sep 15 1997.

CHAMPION, R. B.; SMITH, L. R.; SMITH, J.; HIRLAV, B. *et al.* Reducing prolonged sedentary time using a treadmill desk acutely improves cardiometabolic risk markers in male and female adults. **J Sports Sci**, 36, n. 21, p. 2484-2491, Nov 2018.

CHARANSONNEY, O. L. Physical activity and aging: a life-long story. **Discov Med**, 12, n. 64, p. 177-185, Sep 2011.

CHARANSONNEY, O. L.; DESPRES, J. P. Disease prevention--should we target obesity or sedentary lifestyle? **Nat Rev Cardiol**, 7, n. 8, p. 468-472, Aug 2010.

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**, 53, n. 6, p. 370-376, Mar 2019.

CHATTERJEE ADHIKARI, M.; GUIN, A.; CHAKRABORTY, S.; SINHAMAHAPATRA, P. *et al.* Subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis as evidenced by measurement of carotid intima-media thickness and flow-mediated vasodilatation: an observational study. **Semin Arthritis Rheum**, 41, n. 5, p. 669-675, Apr 2012.

CHEN, Y.; DAWES, P. T.; PACKHAM, J. C.; MATTEY, D. L. Interaction between smoking and polymorphism in the promoter region of the VEGFA gene is associated with ischemic heart disease and myocardial infarction in rheumatoid arthritis. **J Rheumatol**, 38, n. 5, p. 802-809, May 2011.

CHUNG, C. P.; OESER, A.; SOLUS, J. F.; AVALOS, I. *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. **Atherosclerosis**, 196, n. 2, p. 756-763, Feb 2008.

CLARK, B. K.; SUGIYAMA, T.; HEALY, G. N.; SALMON, J. *et al.* Validity and reliability of measures of television viewing time and other non-occupational sedentary behaviour of adults: a review. **Obes Rev**, 10, n. 1, p. 7-16, Jan 2009.

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.

COONEY, J. K.; LAW, R. J.; MATSCHKE, V.; LEMMEY, A. B. *et al.* Benefits of exercise in rheumatoid arthritis. **J Aging Res**, 2011, p. 681640, Feb 13 2011.

COSTENBADER, K. H.; FESKANICH, D.; MANDL, L. A.; KARLSON, E. W. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. **Am J Med**, 119, n. 6, p. 503 e501-509, Jun 2006.

CROWSON, C. S.; LIAO, K. P.; DAVIS, J. M., 3rd; SOLOMON, D. H. *et al.* Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. **Am Heart J**, 166, n. 4, p. 622-628 e621, Oct 2013.

CUSH, J. J. Rheumatoid Arthritis: Early Diagnosis and Treatment. **Rheum Dis Clin North Am**, 48, n. 2, p. 537-547, May 2022.

DAIBER, A.; STEVEN, S.; WEBER, A.; SHUVAEV, V. V. *et al.* Targeting vascular (endothelial) dysfunction. **Br J Pharmacol**, 174, n. 12, p. 1591-1619, Jun 2017.

DAR, L.; TIOSANO, S.; WATAD, A.; BRAGAZZI, N. L. *et al.* Are obesity and rheumatoid arthritis interrelated? **Int J Clin Pract**, 72, n. 1, Jan 2018.

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. **Revista Brasileira De Reumatologia**, 53, n. 1, p. 57-65, Jan-Feb 2013.

DAVIS, J. M., 3rd; ROGER, V. L.; CROWSON, C. S.; KREMERS, H. M. *et al.* The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population. **Arthritis Rheum**, 58, n. 9, p. 2603-2611, Sep 2008.

DE GROOT, L.; JAGER, N. A.; WESTRA, J.; SMIT, A. J. *et al.* Does reduction of disease activity improve early markers of cardiovascular disease in newly

diagnosed rheumatoid arthritis patients? **Rheumatology (Oxford)**, 54, n. 7, p. 1257-1261, Jul 2015.

DEL RINCON, I.; WILLIAMS, K.; STERN, M. P.; FREEMAN, G. L. *et al.* Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. **Arthritis Rheum**, 48, n. 7, p. 1833-1840, Jul 2003.

DEL RINCON, I. D.; WILLIAMS, K.; STERN, M. P.; FREEMAN, G. L. *et al.* High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. **Arthritis Rheum**, 44, n. 12, p. 2737-2745, Dec 2001.

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.

DESPRES, J. P.; LAMARCHE, B.; MAURIEGE, P.; CANTIN, B. *et al.* Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. **N Engl J Med**, 334, n. 15, p. 952-957, Apr 11 1996.

DESSEIN, P. H.; JOFFE, B. I. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, 54, n. 9, p. 2765-2775, Sep 2006.

DI MINNO, M. N.; AMBROSINO, P.; LUPOLI, R.; DI MINNO, A. *et al.* Clinical assessment of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of literature studies. **Eur J Intern Med**, 26, n. 10, p. 835-842, Dec 2015.

DIMITROULAS, T.; HODSON, J.; SANDOO, A.; SMITH, J. *et al.* Endothelial injury in rheumatoid arthritis: a crosstalk between dimethylarginines and systemic inflammation. **Arthritis Res Ther**, 19, n. 1, p. 32, Feb 10 2017.

DROSOS, A. A.; LANCHBURY, J. S.; PANAYI, G. S.; MOUTSOPOULOS, H. M. Rheumatoid arthritis in Greek and British patients. A comparative clinical, radiologic, and serologic study. **Arthritis Rheum**, 35, n. 7, p. 745-748, Jul 1992.

DUBREUIL, M.; RHO, Y. H.; MAN, A.; ZHU, Y. *et al.* Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study. 53, n. 2, p. 346-352, 2014.

DUNSTAN, D. W.; BARR, E. L.; HEALY, G. N.; SALMON, J. *et al.* Television viewing time and mortality: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). **Circulation**, 121, n. 3, p. 384-391, Jan 26 2010.

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.

EKELUND, U.; TARP, J.; FAGERLAND, M. W.; JOHANNESSEN, J. S. *et al.* Joint associations of accelero-meter 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. l4570, Aug 21 2019.

ELKS, C. M.; FRANCIS, J. Central adiposity, systemic inflammation, and the metabolic syndrome. **Curr Hypertens Rep**, 12, n. 2, p. 99-104, Apr 2010.

EVANS, M. R.; ESCALANTE, A.; BATTAFARANO, D. F.; FREEMAN, G. L. *et al.* Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, 63, n. 5, p. 1211-1220, May 2011.

FAN, C. Y.; ZHANG, Z. Y.; MEI, Y. F.; WU, C. J. *et al.* Impaired brachial artery flow-mediated dilation and increased carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis patients. **Chin Med J (Engl)**, 125, n. 5, p. 832-837, Mar 2012.

FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. **J Allergy Clin Immunol**, 115, n. 5, p. 911-919; quiz 920, May 2005.

FENTON, S. A.; KITAS, G. D. Rheumatoid arthritis: Sedentary behaviour in RA - a new research agenda. **Nat Rev Rheumatol**, 12, n. 12, p. 698-700, Dec 2016.

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.; DUDA, J. L.; METSIOS, G. S. *et al.* Sedentary behaviour in rheumatoid arthritis: definition, measurement and implications for health. **Rheumatology (Oxford)**, 57, n. 2, p. 213-226, Feb 1 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.

FIGUS, F. A.; PIGA, M.; AZZOLIN, I.; MCCONNELL, R. *et al.* Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. **Autoimmun Rev**, 20, n. 4, p. 102776, Apr 2021.

FINCKH, A.; GILBERT, B.; HODKINSON, B.; BAE, S. C. *et al.* Global epidemiology of rheumatoid arthritis. **Nat Rev Rheumatol**, 18, n. 10, p. 591-602, Oct 2022.

FORESTIER, R.; ANDRE-VERT, J.; GUILLEZ, P.; COUDEYRE, E. *et al.* Non-drug treatment (excluding surgery) in rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines. **Joint Bone Spine**, 76, n. 6, p. 691-698, Dec 2009.

FORSTERMANN, U.; MUNZEL, T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. **Circulation**, 113, n. 13, p. 1708-1714, Apr 4 2006.

FORSTERMANN, U.; XIA, N.; LI, H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. **Circ Res**, 120, n. 4, p. 713-735, Feb 17 2017.

FRAENKEL, L.; BATHON, J. M.; ENGLAND, B. R.; ST CLAIR, E. W. *et al.* 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, 73, n. 7, p. 924-939, Jul 2021.

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.

GARCIA-HERMOSO, A.; MARTINEZ-VIZCAINO, V.; RECIO-RODRIGUEZ, J. I.; SANCHEZ-LOPEZ, M. *et al.* Sedentary behaviour patterns and carotid intima-media thickness in Spanish healthy adult population. **Atherosclerosis**, 239, n. 2, p. 571-576, Apr 2015.

GIBOFSKY, A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. **Am J Manag Care**, 18, n. 13 Suppl, p. S295-302, Dec 2012.

GIERACH, G. L.; CHANG, S. C.; BRINTON, L. A.; LACEY, J. V., Jr. *et al.* Physical activity, sedentary behavior, and endometrial cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. **Int J Cancer**, 124, n. 9, p. 2139-2147, May 1 2009.

GILES, J. T.; BARTLETT, S. J.; ANDERSEN, R. E.; FONTAINE, K. R. *et al.* Association of body composition with disability in rheumatoid arthritis: impact of appendicular fat and lean tissue mass. **Arthritis Rheum**, 59, n. 10, p. 1407-1415, Oct 15 2008.

GOLDBERG, I. J.; BORNFELDT, K. E. Lipids and the endothelium: bidirectional interactions. **Curr Atheroscler Rep**, 15, n. 11, p. 365, Nov 2013.

GONZALEZ-GAY, M. A.; GONZALEZ-JUANATEY, C.; LOPEZ-DIAZ, M. J.; PINEIRO, A. *et al.* HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, 57, n. 1, p. 125-132, Feb 15 2007.

GONZALEZ-JUANATEY, C.; LLORCA, J.; MARTIN, J.; GONZALEZ-GAY, M. A. Carotid intima-media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. **Semin Arthritis Rheum**, 38, n. 5, p. 366-371, Apr 2009.

GONZALEZ-JUANATEY, C.; TESTA, A.; GARCIA-CASTELO, A.; GARCIA-PORRUA, C. *et al.* Echocardiographic and Doppler findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. **Semin Arthritis Rheum**, 33, n. 4, p. 231-238, Feb 2004.

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.

GRAVES; MURPHY; SHEPHERD; CABOT *et al.* Evaluation of sit-stand workstations in an office setting: a randomised controlled trial. **BMC Public Health**, 15, p. 1145, Nov 19 2015.

GREEN, D. J.; DAWSON, E. A.; GROENEWOUD, H. M.; JONES, H. *et al.* Is flow-mediated dilation nitric oxide mediated?: A meta-analysis. **Hypertension**, 63, n. 2, p. 376-382, Feb 2014.

GREEN, D. J.; SWART, A.; EXTERKATE, A.; NAYLOR, L. H. *et al.* Impact of age, sex and exercise on brachial and popliteal artery remodelling in humans. **Atherosclerosis**, 210, n. 2, p. 525-530, Jun 2010.

GREENE, B. L.; HALDEMAN, G. F.; KAMINSKI, A.; NEAL, K. *et al.* Factors affecting physical activity behavior in urban adults with arthritis who are predominantly African-American and female. **Phys Ther**, 86, n. 4, p. 510-519, Apr 2006.

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.

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**, 55, n. 3, p. 144-154, Feb 2021.

HAMILTON, M. T.; HAMILTON, D. G.; ZDERIC, T. W. Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. **Diabetes**, 56, n. 11, p. 2655-2667, Nov 2007.

HAMILTON, M. T.; HEALY, G. N.; DUNSTAN, D. W.; ZDERIC, T. W. *et al.* Too Little Exercise and Too Much Sitting: Inactivity Physiology and the Need for New Recommendations on Sedentary Behavior. **Curr Cardiovasc Risk Rep**, 2, n. 4, p. 292-298, Jul 2008.

HANLEY, A. J.; WILLIAMS, K.; STERN, M. P.; HAFFNER, S. M. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. **Diabetes Care**, 25, n. 7, p. 1177-1184, Jul 2002.

HANNAWI, S.; HALUSKA, B.; MARWICK, T. H.; THOMAS, R. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. **Arthritis Res Ther**, 9, n. 6, p. R116, 2007.

HANNAWI, S.; MARWICK, T. H.; THOMAS, R. Inflammation predicts accelerated brachial arterial wall changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. **Arthritis Res Ther**, 11, n. 2, p. R51, 2009.

HANSSON, G. K.; ROBERTSON, A. K.; SODERBERG-NAUCLER, C. Inflammation and atherosclerosis. **Annu Rev Pathol**, 1, p. 297-329, 2006.

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.

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.

HEBER, D. An integrative view of obesity. **Am J Clin Nutr**, 91, n. 1, p. 280S-283S, Jan 2010.

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.

HITCHON, C. A.; EL-GABALAWY, H. S. Oxidation in rheumatoid arthritis. **Arthritis Res Ther**, 6, n. 6, p. 265-278, 2004.

HOWARD, B. J.; BALKAU, B.; THORP, A. A.; MAGLIANO, D. J. *et al.* Associations of overall sitting time and TV viewing time with fibrinogen and C reactive protein: the AusDiab study. **Br J Sports Med**, 49, n. 4, p. 255-258, Feb 2015.

HU, F. B.; LEITZMANN, M. F.; STAMPFER, M. J.; COLDITZ, G. A. *et al.* Physical activity and television watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men. **Arch Intern Med**, 161, n. 12, p. 1542-1548, Jun 25 2001.

HUYNH, Q. L.; BLIZZARD, C. L.; SHARMAN, J. E.; MAGNUSSEN, C. G. *et al.* The cross-sectional association of sitting time with carotid artery stiffness in young adults. **BMJ Open**, 4, n. 3, p. e004384, Mar 6 2014.

IKDAHL, E.; ROLLEFSTAD, S.; WIBETOE, G.; OLSEN, I. C. *et al.* Predictive Value of Arterial Stiffness and Subclinical Carotid Atherosclerosis for Cardiovascular Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. **J Rheumatol**, 43, n. 9, p. 1622-1630, Sep 2016.

IKONOMIDIS, I.; LEKAKIS, J.; VAMVAKOU, G.; ANDREOTTI, F. *et al.* Cigarette smoking is associated with increased circulating proinflammatory and

procoagulant markers in patients with chronic coronary artery disease: effects of aspirin treatment. **Am Heart J**, 149, n. 5, p. 832-839, May 2005.

IRACE, C.; MANCUSO, G.; FIASCHI, E.; MADIA, A. *et al.* Effect of anti TNFalpha therapy on arterial diameter and wall shear stress and HDL cholesterol. **Atherosclerosis**, 177, n. 1, p. 113-118, Nov 2004.

IUCHI, T.; AKAIKE, M.; MITSUI, T.; OHSHIMA, Y. *et al.* Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction. **Circ Res**, 92, n. 1, p. 81-87, Jan 10 2003.

JOANNIDES, R.; HAEFELI, W. E.; LINDER, L.; RICHARD, V. *et al.* Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. **Circulation**, 91, n. 5, p. 1314-1319, Mar 1 1995.

KARATAS, F.; OZATES, I.; CANATAN, H.; HALIFEOGLU, I. *et al.* Antioxidant status & lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis. **Indian J Med Res**, 118, p. 178-181, Oct 2003.

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.

KIECHL, S.; LEE, T.; SANTER, P.; THOMPSON, G. *et al.* Asymmetric and symmetric dimethylarginines are of similar predictive value for cardiovascular risk in the general population. **Atherosclerosis**, 205, n. 1, p. 261-265, Jul 2009.

KIM, Y.; WILKENS, L. R.; PARK, S. Y.; GOODMAN, M. T. *et al.* Association between various sedentary behaviours and all-cause, cardiovascular disease and cancer mortality: the Multiethnic Cohort Study. **Int J Epidemiol**, 42, n. 4, p. 1040-1056, Aug 2013.

KLARENBEEK, N. B.; VAN DER KOOIJ, S. M.; HUIZINGA, T. J.; GOEKOOP-RUITERMAN, Y. P. *et al.* Blood pressure changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis treated with four different treatment strategies: a post hoc analysis from the BeSt trial. **Ann Rheum Dis**, 69, n. 7, p. 1342-1345, Jul 2010.

KLIMEK, E.; SKALSKA, A.; KWASNY-KROCHIN, B.; SURDACKI, A. *et al.* Differential associations of inflammatory and endothelial biomarkers with disease activity in rheumatoid arthritis of short duration. **Mediators Inflamm**, 2014, p. 681635, 2014.

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.

KOZAKOVA, M.; PALOMBO, C.; MORIZZO, C.; NOLAN, J. J. *et al.* Effect of sedentary behaviour and vigorous physical activity on segment-specific carotid

wall thickness and its progression in a healthy population. **Eur Heart J**, 31, n. 12, p. 1511-1519, Jun 2010.

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.

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

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.

LIAO, K. P.; SOLOMON, D. H. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)**, 52, n. 1, p. 45-52, Jan 2013.

LITTLEJOHN, E. A.; MONRAD, S. U. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Prim Care**, 45, n. 2, p. 237-255, Jun 2018.

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.

LOPEZ, P.; RODRIGUEZ-CARRIO, J.; MARTINEZ-ZAPICO, A.; CAMINAL-MONTERO, L. *et al.* Circulating microparticle subpopulations in systemic lupus erythematosus are affected by disease activity. **Int J Cardiol**, 236, p. 138-144, Jun 1 2017.

LORENZ, M. W.; MARKUS, H. S.; BOTS, M. L.; ROSVALL, M. *et al.* Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. **Circulation**, 115, n. 4, p. 459-467, Jan 30 2007.

LOVREN, F.; VERMA, S. Evolving role of microparticles in the pathophysiology of endothelial dysfunction. **Clin Chem**, 59, n. 8, p. 1166-1174, Aug 2013.

LU, B.; HIRAKI, L. T.; SPARKS, J. A.; MALSPEIS, S. *et al.* Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study. **Ann Rheum Dis**, 73, n. 11, p. 1914-1922, Nov 2014.

MANTEL, Ä.; HOLMQVIST, M.; JERNBERG, T.; WÅLLBERG-JONSSON, S. *et al.* Rheumatoid arthritis is associated with a more severe presentation of acute coronary syndrome and worse short-term outcome. 36, n. 48, p. 3413-3422, 2015.

MANZI, S.; WASKO, M. C. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. **Ann Rheum Dis**, 59, n. 5, p. 321-325, May 2000.

MARADIT-KREMERS, H.; NICOLA, P. J.; CROWSON, C. S.; BALLMAN, K. V. *et al.* Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. **Arthritis Rheum**, 52, n. 3, p. 722-732, Mar 2005.

MARCUCCI, E.; BARTOLONI, E.; ALUNNO, A.; LEONE, M. C. *et al.* Extra-articular rheumatoid arthritis. **Reumatismo**, 70, n. 4, p. 212-224, Dec 20 2018.

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.; COHEN, S. S.; FOWKE, J. H.; HAN, X. *et al.* Physical activity, sedentary behavior, and cause-specific mortality in black and white adults in the Southern Community Cohort Study. **Am J Epidemiol**, 180, n. 4, p. 394-405, Aug 15 2014.

MAZZETTI, I.; GRIGOLO, B.; BORZI, R. M.; MELICONI, R. *et al.* Serum copper/zinc superoxide dismutase levels in patients with rheumatoid arthritis. **Int J Clin Lab Res**, 26, n. 4, p. 245-249, 1996.

MCCARTHY, E. M.; WILKINSON, F. L.; PARKER, B.; ALEXANDER, M. Y. Endothelial microparticles: Pathogenic or passive players in endothelial dysfunction in autoimmune rheumatic diseases? **Vascul Pharmacol**, 86, p. 71-76, Nov 2016.

MESSNER, B.; BERNHARD, D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 34, n. 3, p. 509-515, Mar 2014.

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.

METSIOS, G. S.; STAVROPOULOS-KALINOGLU, A.; VELDHUIJZEN VAN ZANTEN, J. J.; TREHARNE, G. J. *et al.* Rheumatoid arthritis, cardiovascular disease and physical exercise: a systematic review. **Rheumatology (Oxford)**, 47, n. 3, p. 239-248, Mar 2008.

MOOBERRY, M. J.; KEY, N. S. Microparticle analysis in disorders of hemostasis and thrombosis. **Cytometry A**, 89, n. 2, p. 111-122, Feb 2016.

MORISHIMA, T.; RESTAINO, R. M.; WALSH, L. K.; KANALEY, J. A. *et al.* Prolonged sitting-induced leg endothelial dysfunction is prevented by fidgeting. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 311, n. 1, p. H177-182, Jul 1 2016.

MOTTILLO, S.; FILION, K. B.; GENEST, J.; JOSEPH, L. *et al.* The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. **J Am Coll Cardiol**, 56, n. 14, p. 1113-1132, Sep 28 2010.

NICOLA, P. J.; MARADIT-KREMERS, H.; ROGER, V. L.; JACOBSEN, S. J. *et al.* The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. **Arthritis Rheum**, 52, n. 2, p. 412-420, Feb 2005.

O'LEARY, D. H.; POLAK, J. F.; KRONMAL, R. A.; MANOLIO, T. A. *et al.* Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. **N Engl J Med**, 340, n. 1, p. 14-22, Jan 7 1999.

OWEN, N.; HEALY, G. N.; MATTHEWS, C. E.; DUNSTAN, D. W. Too much sitting: the population health science of sedentary behavior. **Exerc Sport Sci Rev**, 38, n. 3, p. 105-113, Jul 2010.

PADILLA, J.; SHELDON, R. D.; SITAR, D. M.; NEWCOMER, S. C. Impact of acute exposure to increased hydrostatic pressure and reduced shear rate on conduit artery endothelial function: a limb-specific response. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 297, n. 3, p. H1103-1108, Sep 2009.

PADYUKOV, L.; SILVA, C.; STOLT, P.; ALFREDSSON, L. *et al.* A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, 50, n. 10, p. 3085-3092, Oct 2004.

PANOULAS, V. F.; DOUGLAS, K. M.; MILIONIS, H. J.; STAVROPOULOS-KALINGLOU, A. *et al.* Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)**, 46, n. 9, p. 1477-1482, Sep 2007.

PAPADOPOULOS, N. G.; ALAMANOS, Y.; VOULGARI, P. V.; EPAGELIS, E. K. *et al.* Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? **Clin Exp Rheumatol**, 23, n. 6, p. 861-866, Nov-Dec 2005.

PARKER, B.; AL-HUSAIN, A.; PEMBERTON, P.; YATES, A. P. *et al.* Suppression of inflammation reduces endothelial microparticles in active systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis**, 73, n. 6, p. 1144-1150, Jun 2014.

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.

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.

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.

PEDERSEN, M.; JACOBSEN, S.; KLARLUND, M.; PEDERSEN, B. V. *et al.* Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. **Arthritis Res Ther**, 8, n. 4, p. R133, 2006.

PELLEGRINO, T.; STORTO, G.; FILARDI, P. P.; SORRENTINO, A. R. *et al.* Relationship between brachial artery flow-mediated dilation and coronary flow reserve in patients with peripheral artery disease. **J Nucl Med**, 46, n. 12, p. 1997-2002, Dec 2005.

PETERS, M. J.; VAN HALM, V. P.; VOSKUYL, A. E.; SMULDERS, Y. M. *et al.* Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. **Arthritis Rheum**, 61, n. 11, p. 1571-1579, Nov 15 2009.

PI-SUNYER, F. X. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. **Obes Res**, 10 Suppl 2, p. 97S-104S, Dec 2002.

PI, H.; ZHOU, H.; JIN, H.; NING, Y. *et al.* Abnormal Glucose Metabolism in Rheumatoid Arthritis. **Biomed Res Int**, 2017, p. 9670434, 2017.

PINGIOTTI, E.; CIPRIANI, P.; MARRELLI, A.; LIAKOULI, V. *et al.* Surface expression of fractalkine receptor (CX3CR1) on CD4+/CD28 T cells in RA patients and correlation with atherosclerotic damage. **Ann N Y Acad Sci**, 1107, p. 32-41, Jun 2007.

PINTO, A. J.; MEIRELES, K.; PECANHA, T.; MAZZOLANI, B. C. *et al.* Acute cardiometabolic effects of brief active breaks in sitting for patients with rheumatoid arthritis. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 321, n. 6, p. E782-E794, Dec 1 2021.

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**, 16, n. 7, p. 667-674, Jul 2017.

PRATI, C.; DEMOUGEOT, C.; GUILLOT, X.; GODFRIN-VALNET, M. *et al.* Endothelial dysfunction in joint disease. **Joint Bone Spine**, 81, n. 5, p. 386-391, Oct 2014.

PRETE, M.; RACANELLI, V.; DIGIGLIO, L.; VACCA, A. *et al.* Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. **Autoimmun Rev**, 11, n. 2, p. 123-131, Dec 2011.

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.

PRIMATESTA, P.; POULTER, N. R. Improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2003. **J Hypertens**, 24, n. 6, p. 1187-1192, Jun 2006.

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.

PROTOGEROU, A. D.; PANAGIOTAKOS, D. B.; ZAMPELI, E.; ARGYRIS, A. A. *et al.* Arterial hypertension assessed "out-of-office" in a contemporary cohort of rheumatoid arthritis patients free of cardiovascular disease is characterized by high prevalence, low awareness, poor control and increased vascular damage-associated "white coat" phenomenon. **Arthritis Res Ther**, 15, n. 5, p. R142, Oct 2 2013.

RAS, R. T.; STREPPPEL, M. T.; DRAIJER, R.; ZOCC, P. L. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. **Int J Cardiol**, 168, n. 1, p. 344-351, Sep 20 2013.

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.

REILLY, P. A.; COSH, J. A.; MADDISON, P. J.; RASKER, J. J. *et al.* Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 year prospective study of 100 patients. **Ann Rheum Dis**, 49, n. 6, p. 363-369, Jun 1990.

RESTAINO, R. M.; HOLWERDA, S. W.; CREDEUR, D. P.; FADEL, P. J. *et al.* Impact of prolonged sitting on lower and upper limb micro- and macrovascular dilator function. **Exp Physiol**, 100, n. 7, p. 829-838, Jul 1 2015.

RESTAINO, R. M.; WALSH, L. K.; MORISHIMA, T.; VRANISH, J. R. *et al.* Endothelial dysfunction following prolonged sitting is mediated by a reduction in shear stress. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 310, n. 5, p. H648-653, Mar 1 2016.

RODRIGUEZ-CARRIO, J.; ALPERI-LOPEZ, M.; LOPEZ, P.; ALONSO-CASTRO, S. *et al.* Altered profile of circulating microparticles in rheumatoid arthritis patients. **Clin Sci (Lond)**, 128, n. 7, p. 437-448, Apr 2015.

ROJAS-VILLARRAGA, A.; ORTEGA-HERNANDEZ, O. D.; GOMEZ, L. F.; PARDO, A. L. *et al.* Risk factors associated with different stages of atherosclerosis in Colombian patients with rheumatoid arthritis. **Semin Arthritis Rheum**, 38, n. 2, p. 71-82, Oct 2008.

ROUBILLE, C.; RICHER, V.; STARNINO, T.; MCCOURT, C. *et al.* The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. **Ann Rheum Dis**, 74, n. 3, p. 480-489, Mar 2015.

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.

SAFIRI, S.; KOLAH, A. A.; HOY, D.; SMITH, E. *et al.* Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. **Ann Rheum Dis**, 78, n. 11, p. 1463-1471, Nov 2019.

SANDOO, A.; DIMITROULAS, T.; HODSON, J.; SMITH, J. P. *et al.* Cumulative inflammation associates with asymmetric dimethylarginine in rheumatoid arthritis: a 6 year follow-up study. **Rheumatology (Oxford)**, 54, n. 7, p. 1145-1152, Jul 2015.

SANDOO, A.; VAN ZANTEN, J. J.; METSIOS, G. S.; CARROLL, D. *et al.* The endothelium and its role in regulating vascular tone. **Open Cardiovasc Med J**, 4, p. 302-312, Dec 23 2010.

SARLI, B.; BAKTIR, A. O.; CEBICCI, M.; DOGAN, Y. *et al.* Predictors of endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. **Angiology**, 65, n. 9, p. 778-782, Oct 2014.

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.

SCHMID, D.; LEITZMANN, M. F. Television viewing and time spent sedentary in relation to cancer risk: a meta-analysis. **J Natl Cancer Inst**, 106, n. 7, Jul 2014.

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

SEDENTARY BEHAVIOUR RESEARCH, N. Letter to the editor: standardized use of the terms "sedentary" and "sedentary behaviours". **Appl Physiol Nutr Metab**, 37, n. 3, p. 540-542, Jun 2012.

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

SHECHTER, M.; ISSACHAR, A.; MARAI, I.; KOREN-MORAG, N. *et al.* Long-term association of brachial artery flow-mediated vasodilation and cardiovascular events in middle-aged subjects with no apparent heart disease. **Int J Cardiol**, 134, n. 1, p. 52-58, May 1 2009.

SHERER, Y.; SHOENFELD, Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. **Nat Clin Pract Rheumatol**, 2, n. 2, p. 99-106, Feb 2006.

SHIN, J. H.; LEE, Y.; KIM, S. G.; CHOI, B. Y. *et al.* The beneficial effects of Tai Chi exercise on endothelial function and arterial stiffness in elderly women with rheumatoid arthritis. **Arthritis Res Ther**, 17, p. 380, Dec 24 2015.

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**, 53, n. 19, p. 1206-1213, Oct 2019.

SIBAL, L.; AGARWAL, S. C.; HOME, P. D.; BOGER, R. H. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease. **Curr Cardiol Rev**, 6, n. 2, p. 82-90, May 2010.

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

SINGH, A. S.; ATAM, V.; PATEL, M. L.; CHAUDHARY, S. C. *et al.* Carotid Intima Media Thickness as a Reflection of Generalized Atherosclerosis is Related to Body Mass Index in Ischemic Stroke Patients. **N Am J Med Sci**, 5, n. 3, p. 228-234, Mar 2013.

SINGH, J. A. Treatment Guidelines in Rheumatoid Arthritis. **Rheum Dis Clin North Am**, 48, n. 3, p. 679-689, Aug 2022.

SINGH, J. A.; SAAG, K. G.; BRIDGES, S. L., Jr.; AKL, E. A. *et al.* 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, 68, n. 1, p. 1-25, Jan 2016.

SINGH, R. B.; MENGI, S. A.; XU, Y. J.; ARNEJA, A. S. *et al.* Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. **Exp Clin Cardiol**, 7, n. 1, p. 40-53, Spring 2002.

SKEOCH, S.; BRUCE, I. N. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? **Nat Rev Rheumatol**, 11, n. 7, p. 390-400, Jul 2015.

SMILDE, T. J.; VAN DEN BERKMORTEL, F. W.; BOERS, G. H.; WOLLERSHEIM, H. *et al.* Carotid and femoral artery wall thickness and stiffness in patients at risk for cardiovascular disease, with special emphasis on hyperhomocysteinemia. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 18, n. 12, p. 1958-1963, Dec 1998.

SMITH, H. S.; SMITH, A. R.; SEIDNER, P. Painful rheumatoid arthritis. **Pain Physician**, 14, n. 5, p. E427-458, Sep-Oct 2011.

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

SMOLEN, J. S.; BREEDVELD, F. C.; SCHIFF, M. H.; KALDEN, J. R. *et al.* A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. **Rheumatology (Oxford)**, 42, n. 2, p. 244-257, Feb 2003.

SMOLEN, J. S.; LANDEWE, R.; BREEDVELD, F. C.; BUCH, M. *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. **Ann Rheum Dis**, 73, n. 3, p. 492-509, Mar 2014.

SODERGREN, A.; KARP, K.; BOMAN, K.; ERIKSSON, C. *et al.* Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness. **Arthritis Res Ther**, 12, n. 4, p. R158, 2010.

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.

SOLOMON, D. H.; GOODSON, N. J.; KATZ, J. N.; WEINBLATT, M. E. *et al.* Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, 65, n. 12, p. 1608-1612, Dec 2006.

SOLOMON, D. H.; KARLSON, E. W.; RIMM, E. B.; CANNUSCIO, C. C. *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. **Circulation**, 107, n. 9, p. 1303-1307, Mar 11 2003.

SOLTESZ, P.; KEREKES, G.; DER, H.; SZUCS, G. *et al.* Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment. **Autoimmun Rev**, 10, n. 7, p. 416-425, May 2011.

STEIN, J. H.; KORCARZ, C. E.; HURST, R. T.; LONN, E. *et al.* Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular

disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. **J Am Soc Echocardiogr**, 21, n. 2, p. 93-111; quiz 189-190, Feb 2008.

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.

STEVENS, R. J.; DOUGLAS, K. M.; SARATZIS, A. N.; KITAS, G. D. Inflammation and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. **Expert Rev Mol Med**, 7, n. 7, p. 1-24, May 6 2005.

SUGIYAMA, D.; NISHIMURA, K.; TAMAKI, K.; TSUJI, G. *et al.* Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. **Ann Rheum Dis**, 69, n. 1, p. 70-81, Jan 2010.

SURDACKI, A.; MARTENS-LOBENHOFFER, J.; WLOCH, A.; MAREWICZ, E. *et al.* Elevated plasma asymmetric dimethyl-L-arginine levels are linked to endothelial progenitor cell depletion and carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, 56, n. 3, p. 809-819, Mar 2007.

SYMMONS, D. P.; JONES, M. A.; SCOTT, D. L.; PRIOR, P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. **J Rheumatol**, 25, n. 6, p. 1072-1077, Jun 1998.

TEIXEIRA, A. L.; PADILLA, J.; VIANNA, L. C. Impaired popliteal artery flow-mediated dilation caused by reduced daily physical activity is prevented by increased shear stress. **J Appl Physiol (1985)**, 123, n. 1, p. 49-54, Jul 1 2017.

TERAGAWA, H.; KATO, M.; KUROKAWA, J.; YAMAGATA, T. *et al.* Usefulness of flow-mediated dilation of the brachial artery and/or the intima-media thickness of the carotid artery in predicting coronary narrowing in patients suspected of having coronary artery disease. **Am J Cardiol**, 88, n. 10, p. 1147-1151, Nov 15 2001.

THIJSSSEN, D. H.; BLACK, M. A.; PYKE, K. E.; PADILLA, J. *et al.* Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 300, n. 1, p. H2-12, Jan 2011.

THIJSSSEN, D. H. J.; BRUNO, R. M.; VAN MIL, A.; HOLDER, S. M. *et al.* Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. **Eur Heart J**, 40, n. 30, p. 2534-2547, Aug 7 2019.

THOMSEN, T.; AADAHL, M.; AABO, M. R.; BEYER, N. *et al.* Participant evaluation of a behavioral intervention targeting reduction of sedentary behavior in patients with rheumatoid arthritis: a mixed methods study. **Disabil Rehabil**, 44, n. 21, p. 6382-6393, Oct 2022.

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.; MCNAUGHTON, S. A.; OWEN, N.; DUNSTAN, D. W. Independent and joint associations of TV viewing time and snack food consumption with the metabolic syndrome and its components; a cross-sectional study in Australian adults. **Int J Behav Nutr Phys Act**, 10, p. 96, Aug 9 2013.

THOSAR, S. S.; BIELKO, S. L.; MATHER, K. J.; JOHNSTON, J. D. *et al.* Effect of prolonged sitting and breaks in sitting time on endothelial function. **Med Sci Sports Exerc**, 47, n. 4, p. 843-849, Apr 2015.

THOSAR, S. S.; BIELKO, S. L.; WIGGINS, C. C.; KLAUNIG, J. E. *et al.* Antioxidant vitamin C prevents decline in endothelial function during sitting. **Med Sci Monit**, 21, p. 1015-1021, Apr 7 2015.

THOSAR, S. S.; BIELKO, S. L.; WIGGINS, C. C.; WALLACE, J. P. Differences in brachial and femoral artery responses to prolonged sitting. **Cardiovasc Ultrasound**, 12, p. 50, Dec 15 2014.

TIERNEY, M.; FRASER, A.; KENNEDY, N. Physical activity in rheumatoid arthritis: a systematic review. **J Phys Act Health**, 9, n. 7, p. 1036-1048, Sep 2012.

TREHARNE, G. J.; DOUGLAS, K. M.; IWASZKO, J.; PANOULAS, V. F. *et al.* Polypharmacy among people with rheumatoid arthritis: the role of age, disease duration and comorbidity. **Musculoskeletal Care**, 5, n. 4, p. 175-190, Dec 2007.

TREHARNE, G. J.; LYONS, A. C.; HALE, E. D.; DOUGLAS, K. M. *et al.* Predictors of medication adherence in people with rheumatoid arthritis: studies are necessary but non-validated measures of medication adherence are of concern. **Rheumatology (Oxford)**, 44, n. 10, p. 1330; author reply 1331, Oct 2005.

TURESSON, C. Endothelial expression of MHC class II molecules in autoimmune disease. **Curr Pharm Des**, 10, n. 2, p. 129-143, 2004.

TURESSON, C. Extra-articular rheumatoid arthritis. **Curr Opin Rheumatol**, 25, n. 3, p. 360-366, May 2013.

TURESSON, C.; EBERHARDT, K.; JACOBSSON, L. T.; LINDQVIST, E. Incidence and predictors of severe extra-articular disease manifestations in an early rheumatoid arthritis inception cohort. **Ann Rheum Dis**, 66, n. 11, p. 1543-1544, Nov 2007.

TURESSON, C.; JACOBSSON, L.; BERGSTROM, U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. **Rheumatology (Oxford)**, 38, n. 7, p. 668-674, Jul 1999.

TURESSON, C.; MCCLELLAND, R. L.; CHRISTIANSON, T. J.; MATTESON, E. L. No decrease over time in the incidence of vasculitis or other extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis: results from a community-based study. **Arthritis Rheum**, 50, n. 11, p. 3729-3731, Nov 2004.

TURESSON, C.; MCCLELLAND, R. L.; CHRISTIANSON, T. J.; MATTESON, E. L. Multiple extra-articular manifestations are associated with poor survival in patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, 65, n. 11, p. 1533-1534, Nov 2006.

TURESSON, C.; MCCLELLAND, R. L.; CHRISTIANSON, T. J.; MATTESON, E. L. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, 66, n. 1, p. 70-75, Jan 2007.

TURESSON, C.; O'FALLON, W. M.; CROWSON, C. S.; GABRIEL, S. E. *et al.* Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. **J Rheumatol**, 29, n. 1, p. 62-67, Jan 2002.

TURNER, E.; DISHY, V.; CHUNG, C. P.; HARRIS, P. *et al.* Endothelial function in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity, cardiovascular risk factors, corticosteroid therapy, and coronary calcification. **Vasc Health Risk Manag**, 1, n. 4, p. 357-360, 2005.

VAN BREUKELLEN-VAN DER STOEP, D. F.; VAN ZEBEN, D.; KLOP, B.; VAN DE GEIJN, G. J. *et al.* Marked underdiagnosis and undertreatment of hypertension and hypercholesterolaemia in rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)**, 55, n. 7, p. 1210-1216, Jul 2016.

VAN DOORNUM, S.; MCCOLL, G.; WICKS, I. P. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? **Arthritis Rheum**, 46, n. 4, p. 862-873, Apr 2002.

VAN HALM, V. P.; PETERS, M. J.; VOSKUYL, A. E.; BOERS, M. *et al.* Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. **Ann Rheum Dis**, 68, n. 9, p. 1395-1400, Sep 2009.

VANDHUICK, T.; ALLANORE, Y.; BORDERIE, D.; LOUVEL, J. P. *et al.* Early phase clinical and biological markers associated with subclinical atherosclerosis measured at 7 years of evolution in an early inflammatory arthritis cohort. **Clin Exp Rheumatol**, 34, n. 1, p. 58-67, Jan-Feb 2016.

VASQUEZ-VIVAR, J.; KALYANARAMAN, B.; MARTASEK, P.; HOGG, N. *et al.* Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: the influence of cofactors. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 95, n. 16, p. 9220-9225, Aug 4 1998.

VAUDO, G.; MARCHESI, S.; GERLI, R.; ALLEGRUCCI, R. *et al.* Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. **Ann Rheum Dis**, 63, n. 1, p. 31-35, Jan 2004.

VESELINOVIC, M.; BARUDZIC, N.; VULETIC, M.; ZIVKOVIC, V. *et al.* Oxidative stress in rheumatoid arthritis patients: relationship to diseases activity. **Mol Cell Biochem**, 391, n. 1-2, p. 225-232, Jun 2014.

VESELINOVIC, M. V.; ZIVKOVIC, V. I.; TONCEV, S.; TASIC, N. *et al.* Carotid artery intima-media thickness and brachial artery flow-mediated vasodilatation in patients with rheumatoid arthritis. **Vasa**, 41, n. 5, p. 343-351, Sep 2012.

WALTER, M. F.; JACOB, R. F.; DAY, C. A.; DAHLBORG, R. *et al.* Sulfone COX-2 inhibitors increase susceptibility of human LDL and plasma to oxidative modification: comparison to sulfonamide COX-2 inhibitors and NSAIDs. **Atherosclerosis**, 177, n. 2, p. 235-243, Dec 2004.

WARREN, T. Y.; BARRY, V.; HOOKER, S. P.; SUI, X. *et al.* Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. **Med Sci Sports Exerc**, 42, n. 5, p. 879-885, May 2010.

WHO. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. **Geneva: World Health Organization**, 2020.

WINYARD, P. G.; RYAN, B.; EGGLETON, P.; NISSIM, A. *et al.* Measurement and meaning of markers of reactive species of oxygen, nitrogen and sulfur in healthy human subjects and patients with inflammatory joint disease. **Biochem Soc Trans**, 39, n. 5, p. 1226-1232, Oct 2011.

WOLFE, F.; MITCHELL, D. M.; SIBLEY, J. T.; FRIES, J. F. *et al.* The mortality of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, 37, n. 4, p. 481-494, Apr 1994.

WONG, M.; JIANG, B. Y.; MCNEILL, K.; FARISH, S. *et al.* Effects of selective and non-selective cyclo-oxygenase inhibition on endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. **Scand J Rheumatol**, 36, n. 4, p. 265-269, Jul-Aug 2007.

WRAY, D. W.; WITMAN, M. A.; IVES, S. J.; MCDANIEL, J. *et al.* Does brachial artery flow-mediated vasodilation provide a bioassay for NO? **Hypertension**, 62, n. 2, p. 345-351, Aug 2013.

XIE, Y. J.; STEWART, S. M.; LAM, T. H.; VISWANATH, K. *et al.* Television viewing time in Hong Kong adult population: associations with body mass index and obesity. **PLoS One**, 9, n. 1, p. e85440, 2014.

YANG, X.; CHANG, Y.; WEI, W. Endothelial Dysfunction and Inflammation: Immunity in Rheumatoid Arthritis. **Mediators Inflamm**, 2016, p. 6813016, 2016.

YNDESTAD, A.; DAMAS, J. K.; OIE, E.; UELAND, T. *et al.* Role of inflammation in the progression of heart failure. **Curr Cardiol Rep**, 9, n. 3, p. 236-241, May 2007.

YOUNG, C. N.; DEO, S. H.; PADILLA, J.; LAUGHLIN, M. H. *et al.* Pro-atherogenic shear rate patterns in the femoral artery of healthy older adults. **Atherosclerosis**, 211, n. 2, p. 390-392, Aug 2010.

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, Mar 13 2015.

YUSUF, S.; HAWKEN, S.; OUNPUU, S.; DANS, T. *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **Lancet**, 364, n. 9438, p. 937-952, Sep 11-17 2004.

ZAMUDIO-CUEVAS, Y.; MARTINEZ-FLORES, K.; MARTINEZ-NAVA, G. A.; CLAVIJO-CORNEJO, D. *et al.* Rheumatoid Arthritis and Oxidative Stress. **Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)**, 68, n. 6, p. 174-184, Jun 30 2022.

ZEGKOS, T.; KITAS, G.; DIMITROULAS, T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. **Ther Adv Musculoskelet Dis**, 8, n. 3, p. 86-101, Jun 2016.

ZHANG, N.; ANDRESEN, B. T.; ZHANG, C. Inflammation and reactive oxygen species in cardiovascular disease. **World J Cardiol**, 2, n. 12, p. 408-410, Dec 26 2010.

ZHENG, C.; ZHANG, X.; SHERIDAN, S.; HO, R. S. *et al.* Effect of sedentary behavior interventions on vascular function in adults: A systematic review and meta-analysis. **Scand J Med Sci Sports**, 31, n. 7, p. 1395-1410, Jul 2021.

9. APÊNDICE

9.1. Apêndice 1 – Roteiro inicial da intervenção

Roteiro inicial

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.

9.2. Apêndice 2 - Avaliação da rotina e alocação das horas diárias em cada tipo de atividade

Avaliação da rotina e alocação das horas diárias em cada tipo de atividade

Deve-se iniciar pelo horário que o participante acorda e questionar sobre cada atividade realizada durante um dia comum em uma sequência cronológica até o horário que o participante dorme, bem como questionar se há variações na rotina dos participantes durante os finais de semana. Identificar o contexto em que cada atividade ocorre (refeição, transporte, trabalho, lazer, cuidado pessoal, i.e., *drivers* para comportamento sedentário), classificar cada atividade em “sedentária” (posição sentada, reclinada ou sentada) ou “ativa” (em pé ou em deslocamento), definir duração de cada atividade e questionar sobre a frequência e duração de possíveis interrupções realizadas durante essas atividades.

Deve-se perguntar para o participante:

1. Em um dia comum, que horas você costuma acordar? [*participante tem o hábito de permanecer na cama ou se levanta logo após acordar?*]
2. Qual é a primeira coisa que você faz após acordar?
 - Horário (HH:MM)
 - Qual é a atividade realizada (por exemplo, café da manhã, tomar banho, ir para o trabalho, dormir, etc.);
 - Contexto da tarefa (refeição, transporte, trabalho, lazer, cuidado pessoal, atividade social, etc.)
 - Tipo de atividade (sedentária – posição sentada ou deitada; ativa – em pé, em deslocamento)
 - Duração da atividade

- Interrompe a atividade e motivo da interrupção
- Duração da interrupção

3. Após você concluir essa tarefa, qual é a próxima atividade que você realiza?

- Horário (HH:MM)
- Qual é a atividade realizada (por exemplo, café da manhã, tomar banho, ir para o trabalho, dormir, etc.)
- Contexto da tarefa (refeição, transporte, trabalho, lazer, cuidado pessoal, atividade social, etc.)
- Tipo de atividade (sedentária – posição sentada ou deitada; ativa – em pé, em deslocamento)
- Duração da atividade
- Interrompe a atividade e motivo da interrupção
- Duração da interrupção

4. Repetir a mesma sequência de perguntas para as demais atividades realizadas ao longo do dia até o participante relatar o horário que ele costuma dormir [*checar se participante tem o hábito de dormir assim que se deita para dormir ou se permanece um tempo deitado realizando outras atividades, como assistir TV ou leitura*].

5. Em um dia de final de semana comum, sua rotina é diferente?

Se participante relatar que **sim**: Perguntar o que é diferente na rotina do participante (por exemplo, o participante trabalha 8h nos dias de semana e tem folga nos finais de semana), repetir o histórico do participante para um dia de final de semana comum [*repetir o histórico do dia completo ou do período do dia em que houve a alteração da rotina, a depender do relato do participante*]. Ao final, checar se participante relatou todos os pontos descritos abaixo e finalizar essa parte da sessão.

Se participante relatar que **não**: Recapitular alguns pontos chaves e questionar se ele segue o mesmo padrão durante o final de semana (por exemplo, perguntar se participante acorda e dorme nos mesmos horários, verificar os momentos de maior acúmulo de tempo sedentário e questionar se isso se repete, perguntar se participante pratica atividade física durante o final de semana, etc.). Caso o participante relate alguma alteração com base nessas

perguntas, repetir o histórico do participante para um dia de final de semana comum [*repetir o histórico do dia completo ou do período do dia em que houve a alteração da rotina, a depender do relato do participante*]. Caso contrário, checar se participante relatou todos os pontos descritos abaixo e finalizar essa parte da sessão.

Alguns aspectos podem passar despercebidos na fala do participante. Devemos ter atenção para extrair os seguintes pontos:

- 1. Como o participante realiza seus deslocamentos;*
- 2. Quem realiza as tarefas domésticas;*
- 3. Como é o ambiente de trabalho do participante e quais são suas atividades nesse período;*
- 4. Como são os períodos de lazer do participante e quais são as atividades de sua preferência;*
- 5. Se o participante tem o hábito de utilizar eletrônicos;*
- 6. Se o participante já realiza alguma atividade física;*
- 7. Se o participante tem o hábito de dormir durante o dia;*
- 8. Possui alguma limitação física que imponha determinado comportamento.*

9.4. Apêndice 4 – Metas para reduzir comportamento sedentário

Metas

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.

9.5. Apêndice 5 – Diário de atividades

Nome: _____

Mês: _____

Para saber se você está conseguindo cumprir as metas que propusemos para o seu dia-a-dia, gostaríamos que você anotasse se você conseguiu ou não cumprir as metas propostas ao longo de cada semana. Sugerimos que você deixe esse diário em um lugar que você possa vê-lo, para ficar mais fácil de lembrar de preenchê-lo.

Você deverá marcar com um **(x)** se você **conseguiu** (sim) ou **não conseguiu** (não) cumprir as metas propostas ao longo da semana. Se possível, anote o(s) motivo(s) pelo(s) qual(is) você não conseguiu fazer as metas.

| Metas | Semana 1 | Semana 2 | Semana 3 | Semana 4 | Semana 5 |
|-------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1 | () Sim () Não Motivo: | () Sim () Não Motivo: | () Sim () Não Motivo: | () Sim () Não Motivo: | () Sim () Não Motivo: |
| 2 | () Sim () Não Motivo: | () Sim () Não Motivo: | () Sim () Não Motivo: | () Sim () Não Motivo: | () Sim () Não Motivo: |
| 3 | () Sim () Não Motivo: | () Sim () Não Motivo: | () Sim () Não Motivo: | () Sim () Não Motivo: | () Sim () Não Motivo: |
| 4 | () Sim () Não Motivo: | () Sim () Não Motivo: | () Sim () Não Motivo: | () Sim () Não Motivo: | () Sim () Não Motivo: |
| 5 | () Sim () Não Motivo: | () Sim () Não Motivo: | () Sim () Não Motivo: | () Sim () Não Motivo: | () Sim () Não Motivo: |
| 6 | () Sim () Não Motivo: | () Sim () Não Motivo: | () Sim () Não Motivo: | () Sim () Não Motivo: | () Sim () Não Motivo: |