

CAMILLA ASTLEY AMARAL PEDROSO

**Efeitos do treinamento físico na inflamação sistêmica e da parede
arterial na arterite de Takayasu juvenil: estudo controlado e
randomizado**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Bruno Gualano

Versão corrigida. Resolução CoPGr nº 6018,
de 13 de outubro de 2011. A versão original
está disponível na Biblioteca FMUSP

São Paulo

2020

CAMILLA ASTLEY AMARAL PEDROSO

**Efeitos do treinamento físico na inflamação sistêmica e da parede
arterial na arterite de Takayasu juvenil: estudo controlado e
randomizado**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Bruno Gualano

Versão corrigida. Resolução CoPGr nº 6018,
de 13 de outubro de 2011. A versão original
está disponível na Biblioteca FMUSP

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Pedroso, Camilla Astley Amaral
Efeitos do treinamento físico na inflamação
sistêmica e da parede arterial na arterite de
Takayasu juvenil : estudo controlado e randomizado
/ Camilla Astley Amaral Pedroso. -- São Paulo, 2020.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético.
Orientador: Bruno Gualano.

Descritores: 1.Arterite de Takayasu 2.Atividade
física 3.Exercício 4.Inflamação 5.Saúde cardiovascular
6.Reumatologia pediátrica

USP/FM/DBD-086/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: Pedroso, Camilla Astley Amaral

Título: Efeitos do treinamento físico na inflamação sistêmica e da parede arterial na arterite de Takayasu juvenil: estudo controlado e randomizado

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Aprovado em:

Banca examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os pesquisadores da Faculdade de Medicina que muito colaboraram com o desenvolvimento desse projeto. Em especial a Dra. Rosa e ao Dr. Marcos que sempre estiveram disponíveis para me auxiliar e sanar todas minhas dúvidas.

Agradeço aos ambulatórios de reumatologia pediátrica da UNIFESP e do instituto da criança do HC-FMUSP pela colaboração multicêntrica.

Um agradecimento especial ao meu orientador Bruno, pela paciência e pelos ensinamentos durante esses anos. Obrigada por confiar em mim na realização desse projeto.

Agradeço a todos os colegas do Laboratório de avaliação e condicionamento em Reumatologia (LACRE) Igor, Carlos, Wagner, Rafa, Ana Jéssica e as Dras. Ana e Fernanda. Um agradecimento especial ao meu amigo Saulo, que teve toda a paciência do mundo em me ensinar e auxiliar em todas as etapas da pós-graduação. Obrigada pelos conselhos e por estar ao meu lado nesses momentos.

Agradeço a todos os técnicos do LIM-17, da medicina nuclear, da faculdade de medicina, do LACRE e do Hospital das Clínicas por possibilitarem a realização de todos os procedimentos e análises contidas nessa dissertação. Sem vocês nada seria possível.

Agradeço a minha família e principalmente a minha irmã Vitória, que me acolheu calorosamente quando decidi me mudar para São Paulo em busca de novos objetivos.

Agradeço a todos os pacientes que contribuíram com o desenvolvimento deste projeto. Obrigado por me ensinarem sobre humildade, perseverança e força de vontade. Foi através de vocês que obtive a certeza que estou seguindo o caminho certo.

Agradeço à fundação de amparo à pesquisa do estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão da bolsa de mestrado, (Convênio FAPESP/CAPES processo: 2017/07358-9). Através do auxílio, obtive plenas condições de concluir esse projeto e este ciclo.

Agradeço à minha avó (Mi), que em meio à tantos desafios não mediu esforços para me proporcionar uma boa educação. Ao escrever essa página de agradecimentos muitas coisas surgem em minha memória, pois nunca me imaginei chegar até aqui. Aprendi, errei e continuo aprendendo durante todo esse processo. Gostaria de parafrasear o mestre Jigoro Kano, que me acompanha nesses quinze anos de prática de judô: *“Somente se aproxima da perfeição quem a procura com constância, sabedoria e, sobretudo humildade.”* Por fim, gostaria de agradecer a todos que contribuíram de alguma forma para meu aprendizado.

“Goals without action aren’t goals, they’re just dreams”.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

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

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

LISTA DE ABREVIACÕES

AT	Arterite de Takayasu
ATJ	Arterite de Takayasu juvenil
AVE	Acidente vascular encefálico
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor alfa</i>
PCR	Proteína C reativa
VHS	Velocidade de hemossedimentaco
DMARDs	Drogas antirreumáticas modificadoras de doença
18 F FDG	<i>18 Fluor-Fludeoxyglucose</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
MRI	<i>Magnetic resonance image</i>
SUV	<i>Standard uptake value</i>
ITAS	<i>Indian Takayasu Arteritis Score</i>
TNFR1	Receptor do fator de necrose tumoral 1
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
NK	<i>Natural Killers</i>
IFN- γ	<i>Interferon gamma</i>
TRLs	Receptores do tipo <i>Tolls</i>
IL-8	Interleucina 8
IL-9	Interleucina 9
IL-17	Interleucina 17
IL-18	Interleucina 18

EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
IL-1ra	Receptor antagonista de interleucina 1
sTNFR- α	Receptor solúvel de TNF- α
GLUT-4	Transportador de glicose 4
IRS-1	<i>Insulin receptor soluble</i>
Hsp72	<i>Heat shock protein 72</i>
IL-1 β	Interleucina 1 beta
DMO	Densidade mineral óssea
AJ	Artrite idiopática juvenil
LESJ	Lúpus eritematoso sistêmico juvenil
DMJ	Dermatomiosite juvenil
FMJ	Fibromialgia juvenil
IL-10	Interleucina 10
IL-1ra	Receptor antagonista de interleucina 1
VEGF	Fator de crescimento do endotélio vascular
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
VLDL	<i>Very-low-density lipoprotein</i>
DXA	Absorciometria por dupla fonte de raios-X
MVPA	<i>Moderate-vigorous physical activity</i>
FC	Frequência cardíaca
PA	Pressão arterial
VO ₂	Consumo de oxigênio

1-RM	Teste de uma repetição máxima
TS	<i>Timed-stands</i>
TUG	<i>Timed-up-and-go</i>
PVAS	<i>The Paediatric Vasculitis Activity Score</i>
VDI	<i>Vasculitis Damage Index</i>
SF-36	<i>Short Form Healthy Survey</i>
CHAQ	<i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>
FSS	<i>Fatigue Severity Scale</i>
95% IC	Intervalo de confiança de 95%
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>

LISTA DE TABELAS

- TABELA 1 Características demográficas dos grupos experimentais.
- TABELA 2 Características basais dos grupos experimentais.
- TABELA 3 Características basais dos grupos arterite de Takayasu juvenil e grupo controle saudável.
- TABELA 4 Efeito de 12 semanas de treinamento físico nos valores de $[SUV_{\text{méd}}]$, avaliado pela $[^{18}\text{F}]$ FDG-PET/RM em pacientes com arterite de Takayasu juvenil.
- TABELA 5 Efeito de 12 semanas de treinamento físico no perfil inflamatório, composição corporal, níveis de atividade física, capacidade aeróbica e fatores de risco cardiometabólicos em pacientes com arterite de Takayasu juvenil.

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 Classificação da arterite de Takayasu de acordo com os achados angiográficos (Hata et al., 1996).
- FIGURA 2 Desenho experimental do estudo.
- FIGURA 3 Fluxograma.
- FIGURA 4 Caso ilustrativo de um exame de ^{18}F FDG-PET/MRI positivo de uma paciente com 17 anos de idade no período PRÉ. Esquerda: Angioressonância da aorta e seus ramos após administração intravenosa de gadolínio. As setas indicam uma oclusão na terceira porção do tronco braquiocefálico. Direita: Exame de ^{18}F FDG-PET/MRI revelando inflamação arterial no tronco braquiocefálico de grau III ($\text{SUV}_{\text{máx}} = 2,38$).
- FIGURA 5 Painel A: Distribuição das artérias classificadas como grau III ($\text{SUV}_{\text{máx}} > \text{SUV fígado}$). Painel B: Imagem ilustrativa de um exame de ^{18}F FDG-PET/MRI de uma paciente com 20 anos de idade.
- FIGURA 6 Principais achados do estudo após 12 semanas de treinamento físico em casa em pacientes com arterite de Takayasu juvenil. Nota-se que a melhora induzida pelo exercício na inflamação arterial de grau III foi refletida por reduções nos níveis de gordura visceral, de IL-1 β (tendência à significância) e aumentos nos níveis de atividade física.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 Critérios de classificação da arterite de Takayasu de acordo com o Colégio Americano de Reumatologia, 1990.

QUADRO 2 Critérios de classificação da arterite de Takayasu na faixa etária pediátrica (Ozen et al. 2010).

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO II Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE I Artigo submetido para publicação na revista *Rheumatology*

APÊNDICE II CONSORT *check-list*

RESUMO

Pedroso CAA. *Efeitos do treinamento físico na inflamação sistêmica e da parede arterial na arterite de Takayasu juvenil: estudo controlado e randomizado* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: A arterite de Takayasu de início juvenil (ATJ) é uma vasculite inflamatória crônica que afeta artérias de grande e médio calibres predispondo esses pacientes a um elevado risco cardiovascular. Sabe-se que o exercício físico é capaz de melhorar a inflamação e a saúde cardiovascular em uma variedade de doenças, entretanto, estudos controlados e randomizados avaliando esses possíveis efeitos na ATJ são escassos. O principal objetivo deste estudo foi investigar os potenciais efeitos terapêuticos do exercício na ATJ. **Métodos:** Este estudo foi dividido em duas grandes partes. Em um primeiro momento, comparamos transversalmente pacientes com ATJ vs. controles saudáveis. Para o estudo longitudinal, foram recrutados 17 pacientes diagnosticados com ATJ atendidos regularmente em três ambulatorios de reumatologia pediátrica da cidade de São Paulo. Os pacientes foram avaliados no período pré e após 12 semanas de um programa de treinamento físico (TF) realizado em casa. Os desfechos primários foram: avaliar a inflamação sistêmica através das concentrações séricas de marcadores pró e anti-inflamatórios e avaliar a inflamação da parede arterial através da [^{18}F] fluoro- deoxy-D-glucose positron emission tomography/magnetic resonance imaging [FDG- PET/MRI]). Composição corporal, avaliação clínica global, capacidade aeróbia, força e funcionalidade, qualidade de vida e nível de atividade física foram avaliados como desfechos secundários. Este estudo foi registrado e aprovado na plataforma *ClinicalTrials*, sob o número NCT03494062. **Resultados:** Transversalmente, os pacientes com ATJ apresentaram piora da capacidade aeróbica, função autonômica, baixos níveis de atividade física, valores maiores de massa gorda, redução da massa magra e óssea, piora da sensibilidade à insulina e qualidade de vida quando comparadas a seus pares saudáveis (todos, $P \leq 0,05$). Após o período de 12 semanas, houve uma redução na distribuição de artérias classificadas como grau III (*i.e.*, inflamação grave), enquanto que o grupo sem treinamento físico demonstrou um aumento da frequência das artérias classificadas no mesmo grau ($P = 0,014$). Também houve diminuição da inflamação no arco aórtico ($P = 0,002$) e na artéria subclávia esquerda ($P = 0,029$) foi mais acentuada nos pacientes treinados vs. não treinados. Além disso, pacientes do grupo TF apresentaram redução da gordura visceral, melhora da força muscular, funcionalidade e vitalidade, avaliada pelo SF-36 (todos $P \leq 0,05$). **Conclusão:** Os pacientes com ATJ apresentaram uma piora geral de fatores relacionados à saúde, entretanto, o exercício físico foi capaz de contrapor muitos desses malefícios, melhorando a inflamação arterial, a gordura visceral, os níveis de atividade física, a funcionalidade e a vitalidade. O exercício físico emerge como uma estratégia importante para o tratamento de pacientes com ATJ.

Descritores: Arterite de Takayasu; Atividade física; Exercício; Inflamação; Saúde cardiovascular; Reumatologia pediátrica.

ABSTRACT

Pedroso CAA. *Effects of exercise training on systemic and arterial wall inflammation in childhood-onset Takayasu arteritis: a randomized, multicenter, controlled trial study* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

Background: Childhood-onset Takayasu arteritis (c-TA) is an inflammatory vasculitis predisposing to a high risk of morbidity and mortality. No randomized controlled trial has been conducted in c-TA, precluding evidence-based treatment recommendations. Exercise has the potential to improve inflammation and cardiovascular health, but evidence remains scant in c-TA. The main objective of this study was to investigate the potential therapeutic effects of exercise in c-TA. **Methods:** This is a two-part study involving a cross-sectional comparison between c-TA and healthy controls, followed by a 12-week, multicenter, randomized controlled trial conducted in Sao Paulo (Brazil), between November 2017 and March 2019, to test the effects of a home-based, exercise intervention vs. standard of care in patients with c-TA (n = 17). The primary outcomes were arterial inflammation, assessed by [¹⁸F] fluoro- deoxy-D-glucose positron emission tomography/magnetic resonance imaging [FDG-PET/MRI]) and systemic inflammatory markers. Secondary outcomes included body composition, physical activity levels, physical capacity, cardiometabolic risk factors, disease-related parameters, and quality of life. This trial was registered at ClinicalTrials.gov number NCT03494062. **Findings:** In the cross-sectional comparison, c-TA patients showed worse physical capacity, physical activity levels, autonomic function, fat, lean and bone mass, insulin sensitivity, and quality of life vs. controls ($P \leq 0,05$). Findings from randomized clinical trial showed that exercised patients experienced a reduction in the frequency of vessel segments with severe inflammation, whereas the non-exercised patients had an opposite response ($P = 0,007$). Decreased inflammation in aortic arch ($P = 0,002$) and left subclavian artery ($P = 0,029$) were more pronounced in the exercised vs. non-exercised patients. Greater improvements in visceral fat, steps per day, muscle function, strength, and vitality were also observed in the exercised vs. no exercised patients (all $P \leq 0,05$). **Interpretation:** c-TA patients showed worse overall health-related factors, but exercise improved arterial inflammation, visceral fat, physical activity levels, functionality, and vitality. Exercise arises as a valuable, evidence-based intervention to treat c-TA patients.

Descriptors: Takayasu arteritis; Physical activity; Exercise; Fitness; Inflammation; Cardiovascular health; Pediatric rheumatology.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
2. REVISÃO DE LITERATURA	24
2.1. Epidemiologia da AT	24
2.2. Etiologia, fisiopatologia e atividade da doença na arterite e Takayasu	28
2.3. Arterite de Takayasu juvenil.....	31
2.4. Exercício físico e inflamação	35
2.5. Exercício físico nas doenças inflamatórias sistêmicas.....	38
3. OBJETIVOS.....	41
3.1. Objetivos primários	41
3.2. Objetivos secundários.....	41
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	42
4.1. Delineamento experimental e randomização	42
4.2. Recrutamento e seleção dos pacientes	43
4.3. Treinamento físico.....	44
4.4. Inflamação arterial avaliada pela [¹⁸ F] FDG-PET/MRI.....	45
4.5. Coleta sanguínea	48
4.6. Composição corporal	48
4.7. Nível de atividade física	49
4.8. Teste ergoespiométrico.....	50

4.9. Teste de força e funcionalidade.....	51
4.10. Parâmetros da doença e qualidade de vida.....	52
4.11. Equipe local da execução do estudo.....	53
4.12. Análise estatística	53
5. RESULTADOS.....	54
5.1. Participantes	54
5.1.1. Comparação transversal entre ATJ e controles saudáveis.....	63
5.2. Efeitos do treinamento físico na arterite de Takayasu juvenil.....	67
6. DISCUSSÃO.....	79
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	87
8. APÊNDICES.....	106
9. ANEXOS	116

1. INTRODUÇÃO

A arterite de Takayasu (AT) é uma doença inflamatória crônica que afeta artérias de grande calibre, com predomínio pela aorta e seus ramos principais (Alabrawi et al., 2008; Alibaz-oner et al., 2014). Suas manifestações clínicas se dividem em duas fases, sendo que na fase aguda, grande parte das manifestações são inespecíficas, como por exemplo cefaleia, mialgia, artralgia, febre e perda de peso (Cakar et al., 2008; Brunner et al., 2010). A progressão para a fase crônica é caracterizada por sinais e sintomas sugestivos de isquemias e oclusões arteriais (Espinoza et al. 2018).

O sexo feminino é mais acometido pela AT, chegando a uma proporção de 3,2 para cada 1 homem (Mwipatayi et al., 2005; Cakar et al., 2008; Szugye, Zeft e Spalding, 2014), entretando, tem crescido o número de casos na faixa etária pediátrica (Clemente et al. 2014, 2016; Goel et al. 2014; Eleftheriou et al. 2015; Misra et al. 2015; Aeschlimann et al. 2017; Sahin et al. 2018). A AT de início juvenil (ATJ) é a vasculite granulomatosa de grandes vasos mais frequente na faixa etária pediátrica. Na fase inicial, crianças apresentam sintomas inespecíficos como febre, perda de peso e cefaleia mais prolongados que nos adultos (Brunner et al. 2010), o que contribui para o atraso do diagnóstico nessa faixa etária. A progressão para a segunda fase resulta em sinais e sintomas mais específicos como: dor abdominal, dor torácica, acidente vascular encefálico (AVE), claudicação de extremidades, redução de pulso periférico e hipertensão arterial, estando presente em 83-93% dos casos (Park et al. 1992; Mwipatayi et al. 2005; Clemente et al. 2014). A prevalência de insuficiência cardíaca, resultado da hipertensão arterial ou regurgitação aórtica (Ishikawa 1978; Subramanyan et al. 1989) são as principais causas de morte prematura na AT, apresentando uma taxa de mortalidade de 35-40% em cinco anos de doença (Morales et al. 1991; Tann et al.

2008; Eleftheriou et al. 2015). No Brasil, observa-se mortalidade de 7%, onde a falência cardíaca, insuficiência renal e complicações cirúrgicas estão entre as principais causas de óbito (Clemente et al. 2016).

A etiologia da AT permanece indefinida, porém discute-se fatores genéticos, da autoimunidade e da infecção na patogenia da doença. Pacientes com AT apresentam um aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6) nos tecidos aórticos (Seko et al. 1994), superexpressão do fator de necrose tumoral- α (TNF- α) nas células mononucleares do sangue periférico (Tripathy et al. 2004), além do aumento das proteínas de fase aguda (*i.e.*, proteína C reativa [PCR] e velocidade de hemossedimentação [VHS]) (Tripathy, Gupta e Nityanand, 2006; Verma et al., 2005). O aumento circulante dessas citocinas na AT (*e.g.*, TNF- α e IL-6) pode refletir a presença de um processo inflamatório persistente e se correlacionam com a atividade da doença, diminuindo significativamente em resposta a terapias biológicas (Tamura et al. 2017).

Deste modo, o tratamento anti-inflamatório é uma estratégia promissora na prevenção e diminuição da mortalidade e prevenção do risco cardiovascular na AT, principalmente a de início precoce (Lee et al. 2012). Apesar da escassez de dados referentes a progressão e patogênese da ATJ, o tratamento precoce e agressivo parece influenciar na redução das complicações da doença (Ohigashi et al. 2012). A terapêutica com glicocorticoides pode suprimir os sinais e sintomas sistêmicos, estabilizar e até reduzir o processo de lesão vascular na fase inicial da AT (Ashard et al. 1999). Os tratamentos mais convencionais (*i.e.*, uso de corticosteroides, ciclofosfamida e metotrexato) visam atenuar a inflamação. Entretanto, aproximadamente 25% dos pacientes não respondem às terapias convencionais (Brunner et al. 2010; Abisror et al. 2013).

Observa-se um aumento do risco cardiovascular em doenças inflamatórias sistêmicas, incluindo a AT (Lee et al. 2012). Recentemente, Benatti e Pedersen (2014) definiram como círculo vicioso da inflamação como o aumento circulante de citocinas inflamatórias e sua relação com a inatividade física nas doenças reumáticas, o que poderia predispor esses pacientes à um pior prognóstico. O exercício físico emerge como uma importante estratégia não farmacológica, capaz de proporcionar diminuição do risco cardiovascular e reduzir a inflamação sistêmica em diversas doenças, incluindo o diabetes tipo II (Balducci et al. 2010), síndrome do ovário policístico (Dantas et al. 2019), doença coronariana (Conraads et al. 2002; Gielen et al. 2003; Goldhammer et al. 2005) e lúpus eritematoso sistêmico (Perandini et al. 2014). Esses efeitos ocorrem através de três mecanismos associados à redução da gordura visceral, pela secreção transitória de citocinas anti-inflamatórias como a IL-6, IL-1ra, IL-10, sem o aumento do TNF- α (Gleeson et al. 2011). Em um estudo quasi-experimental envolvendo pacientes adultos com AT, foi demonstrado que um programa de treinamento físico de 12 semanas reduz os níveis séricos de TNF- α e aumenta o receptor do fator de necrose tumoral 1 (TNFR1), acompanhados pela melhora da força e função muscular (Oliveira et al. 2017).

A falta de ensaios clínicos controlados e randomizados na ATJ torna o manejo clínico desses pacientes um grande desafio, principalmente no que se diz respeito a prática de exercício físico nesta população. Nesse sentido, devido à escassez de dados, realizamos uma comparação transversal entre pacientes com ATJ vs. controles saudáveis pareados por idade e sexo, com a hipótese de que nossos pacientes apresentariam um quadro clínico e físico prejudicado. Em seguida, como parte principal do estudo, realizamos um ensaio clínico randomizado investigando os possíveis efeitos de um programa de treinamento físico em casa sobre a inflamação

arterial e sistêmica como desfecho primário e sobre a composição corporal, nível de atividade física, força muscular e funcionalidade, aptidão aeróbica, parâmetros relacionados à doença, fatores de risco cardiometabólicos e qualidade de vida como desfechos secundários. Nossa hipótese é que o exercício físico seja capaz de atenuar a inflamação através da melhora de parâmetros clínicos e físicos doravante mencionados.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Epidemiologia da AT

A AT se insere no grupo de vasculites primárias sistêmicas compreendido por um conjunto heterogêneo de doenças caracterizadas pela inflamação e necrose fibrinóide da parede dos vasos sanguíneos. A apresentação clínica da vasculite primária é variável, determinada principalmente pelo tamanho e localização dos vasos acometidos, natureza do processo inflamatório e efeitos sistêmicos desencadeados pela doença (Arantes et al. 2002). Sua classificação é feita de acordo com os critérios ilustrados no Quadro 1 do *American College of Rheumatology* (ACR) (Arend et al. 1990).

A AT é uma doença frequentemente encontrada na população asiática (Al abrawi et al. 2008) tendo a maior prevalência já relatada no Japão de 40 casos por milhão de habitantes (Koide 1992). Sua incidência mundial chega a ser de 0,4 a 2,6 casos/ano por milhões de habitantes (Serra et al. 2016a). No Reino Unido, a prevalência anual é de 4,7 e incidência de 0,8 por milhão de habitantes (Watts et al. 2009). Já na Turquia, a prevalência anual estimada é de 12,8 por milhão em mulheres, 8,8 por milhão em pessoas com idade >40 anos e incidência de 1,11 por milhão de

habitantes (Birlik et al. 2016). Um estudo recente do sudeste da Noruega relatou uma incidência de 1,4 por milhão baseado nos critérios de classificação do ACR, 1990 e 1,5 por milhão de acordo com os Critérios de Ishikawa (Gudbrandsson et al. 2016). Na Turquia, Saritas colaboradores (2016) relataram uma incidência de 3,4 e prevalência de 33 por milhão de habitantes baseado na população acima de 16 anos de idade. As divergências na prevalência e incidência da AT deriva-se das diferenças geográficas e genéticas entre as populações estudadas assim como as diferenças nas estratégias de busca e variabilidade de casos reportados.

A predominância do sexo feminino na AT é indiscutível e consistente entre os estudos (Onen e Akkoc 2017). As proporções chegam a ser de 8 a 12 casos para cada homem (Mwipatayi et al. 2005; Cakar et al. 2008; Lee et al. 2012; Szugye et al. 2014; Gudbrandsson et al. 2016). Mwipatayi e colaboradores (2005), analisaram 272 pacientes diagnosticados com AT. A predominância do sexo feminino foi de 75% com idade média de 25 anos.

Dentre as manifestações clínicas mais relevantes, 77% apresentaram hipertensão arterial, consequência da estenose nas artérias renais, seguidos por insuficiência cardíaca e claudicação das extremidades. Lee e colaboradores (2012), descrevem os principais sintomas vasculares da AT. Dos 204 pacientes coreanos analisados, 39% apresentaram claudicação e tontura. Sintomas sistêmicos e inflamatórios foram menos recorrentes, apenas 3,4% apresentaram febre e 3% sintomas de artralgia. A hipertensão arterial foi a doença coexistente mais prevalente (69%), seguidos por dislipidemia (36,5%), insuficiência cardíaca (13,2%), eventos cerebrais (17,6%) e diabetes mellitus (5,9%). A classificação angiográfica mais comum foi a do tipo V.

O elevado risco cardiovascular nos pacientes com AT se faz principalmente pela elevada prevalência de doenças cardiovasculares nessa população. Lupi-Herrera e colaboradores (1977) reportaram retrospectivamente uma taxa de mortalidade de 15% em um seguimento de 19 anos. Recentemente, a taxa de mortalidade na AT é de 3,0 (n=126) (Schmidt et al. 2013) e 2,7 (n=318) (Mirouse et al. 2018) vezes maior quando comparados a seus pares saudáveis. As taxas de mortalidade podem variar de acordo com as diferenças étnicas, por exemplo, nos indianos chega a ser de 11,8% (n=88) (Subramanyan et al. 1989), nos americanos 2,7 (n=75) (Maksimowicz-McKinnon et al. 2007), nos japoneses 2,8% (n=106) (Ohigashi et al. 2012) e nos chineses 1,5% (n=814) (Li et al. 2016). Aproximadamente metade dos óbitos dos estudos destacados foram causados por algum acometimento cardiovascular, tendo a insuficiência cardíaca congestiva, isquemias e aneurismas as mais prevalentes entre os estudos.

Quadro 1. Critérios de classificação da arterite de Takayasu de acordo com o Colégio Americano de Reumatologia, 1990.

Critério	Definição
Idade início < 40 anos	Início dos sinais ou sintomas sugestivos da AT em idade <40 anos.
Claudicação de extremidades	Surgimento ou exacerbação da fadiga e desconforto na musculatura de uma ou mais extremidades, principalmente em membros inferiores.
Diminuição do pulso das artérias braquiais	Diminuição do pulso em uma ou mais artérias braquiais
Diferença de pressão arterial > 10 mmHg	Diferença da PAS em 10 mmHg nos membros superiores
Sopro em subclávia ou aorta abdominal	Sopro observado à ausculta de uma ou de ambas as artérias subclávias ou na aorta abdominal
Achados arteriográficos	Estreitamento ou obstrução da aorta e seus ramos primários, ou de grandes artérias proximais dos membros superiores e inferiores, excluindo aterosclerose, displasia, fibromuscular e causas semelhantes. As alterações são geralmente focais ou segmentares
PAS (pressão arterial sistólica).	

2.2. Etiologia, fisiopatologia e atividade da doença na arterite e Takayasu

Apesar de não ser completamente compreendida, a etiologia da AT parece estar associada à um processo inflamatório causado por uma desordem autoimune. Basicamente, o sistema imunológico controla a tendência de produzir auto anticorpos por uma rede de controle de feedback dos linfócitos T e B. Os linfócitos B são inibidos a partir da diferenciação terminal pelas células T supressoras, falta de células T auxiliares ou ambos esses fatores. Em alguns distúrbios autoimunes, um desequilíbrio entre as células T pode desestabilizar a rede imunorreguladora ativando células B autorreativas. Histologicamente, as lesões vasculares presentes na AT podem afetar as três camadas do vaso, com predominância da túnica média e adventícia. O processo inflamatório leva a danos na parede do vaso com necrose laminar e fragmentação da fibra elástica (*i.e.*, *elasticphagia*), resultando na substituição de estruturas arteriais por fibrose e neovascularização da camada íntima para a adventícia (Hotchi 1992).

Estudos imuno-histoquímicos avaliando as células do tecido aórtico de pacientes com AT mostraram infiltrações por macrófagos, células CD4+, células CD8+, linfócitos T, neutrófilos e células *Natural Killers* (NK) (Seko et al. 1994). As células CD4+ iniciam a formação de granulomas pela secreção do interferon-gama (IFN- γ) (Wagner et al. 1996). A formação do granuloma é dependente das células CD4+ em liberar a célula T (Sneller 2002). O IFN- γ é responsável pela formação das células gigantes e ativação dos macrófagos que liberam VEGF (do inglês: *vascular endothelial growth factor*) que resulta no aumento da neovascularização e o PDGF (do inglês: *platelet-derived growth factor*), que atua na migração de células musculares lisas e proliferação de células na camada íntima do vaso (Kaiser et al. 1999; Weyand

e Goronzy 2003). A proporção das células CD4⁺ e CD8⁺, bem como o aumento dos linfócitos B favorecem os distúrbios da autoimunidade na AT (Sagar et al. 1992).

As manifestações clínicas decorrentes do processo inflamatório podem ser divididas em duas fases, distinguidas por um período agudo, chamado pré-oclusivo e de uma fase crônica oclusiva caracterizada por eventos isquêmicos e sistêmicos importantes. Ambas as fases podem ser separadas por um período assintomático ou estarem sobrepostas (Weyand e Goronzy 2003).

Na fase aguda da AT ocorre o espessamento reativo da túnica íntima (Sharma et al. 1998) pela infiltração de células inflamatórias como os linfócitos T, células *Natural Killers* (NK) e macrófagos. A liberação e produção de TNF- α e IFN- γ pelas células T promove a ativação prolongada dos monócitos e formação de granulomas (Espinoza et al. 2018). A resposta inflamatória persistente pode ser iniciada e propagada pelo produto derivado de bactéria (*e.g.*, LPS), que induz a expressão e ativação dos receptores do tipo *Tolls* (TRLs) nas células dendríticas e nos monócitos. A IL-6, secretada pelas células imunes e endoteliais ativadas, desempenha um papel crucial na fibrose tecidual, resultado da manutenção de um processo inflamatório.

Elevados níveis séricos de citocinas inflamatórias como IL-6, IL-8, IL-9, IL-17, IL-18 são frequentemente observados em pacientes com AT (Alibaz-Oner et al. 2015; Pan et al. 2016). Destaca-se o TNF- α e a IL-6 que são frequentemente correlacionadas com atividade da doença (Tamura et al. 2017) e diminuem significativamente em resposta às terapias biológicas (Tombetti et al. 2014; Novikov et al. 2018).

A avaliação da atividade da doença na AT é baseada principalmente no aparecimento de novas manifestações clínicas relacionadas à doença, alterações no

exame físico e elevados níveis de reagentes na fase aguda. Estudos avaliando a inflamação da parede arterial são controversos devido às divergências e critérios adotados, visto que não há uma medida confiável que possa refletir a inflamação da parede vascular em andamento.

Alguns estudos analisaram associações entre os níveis plasmáticos e séricos de citocinas e quimiocinas com a atividade da doença na AT (Monach 2014). O desenvolvimento de novas lesões vasculares é observado mesmo em pacientes com AT assintomáticos (Maksimowicz-McKinnon et al. 2007), onde 61% de 34 pacientes com AT em remissão clínica desenvolveram novas lesões vasculares em artérias previamente não afetadas (Kerr et al. 1994). Maksimowicz-McKinnon e colaboradores (2007) avaliaram 75 pacientes com AT onde a recidiva da doença foi associada a novas lesões vasculares e elevados níveis de reagentes de fase aguda em 81% dos pacientes.

A frequência elevada de pacientes em remissão clínica pelos escores de atividade da doença pode, em parte, ser explicada pelo longo tratamento medicamentoso e pelo uso atual de medicação imunossupressora. Portanto, o controle da condição inflamatória arterial precisa ser continuamente monitorado, principalmente na população pediátrica.

O ^{18}F FDG-PET (do inglês: *18 Fluor-Fludeoxyglucose – Positron Emission Tomography*) é uma modalidade de imagem que avalia a atividade metabólica dos leucócitos infiltrados na parede das grandes artérias através do aumento da captação de ^{18}F -Fluordesoxiglicose (um análogo da glicose). O grau de realce do ^{18}F FDG pelas células metabolicamente ativas (*i.e.*, macrófagos e monócitos), podem estimar a extensão e intensidade da inflamação dos vasos na AT (Sun et al. 2018), tornando-se um método mais sensível para monitorar a inflamação vascular (Danve e O'Dell 2015). A análise qualitativa tem sido comumente usada com a comparação visual da

captação arterial à um tecido de atividade metabólica normal como a do fígado, utilizando uma escala de 4 pontos (Grayson et al. 2018).

Pacientes considerados inativos pelos critérios do *National institute of health* (NIH) apresentaram captação intensa de FDG na parede vascular (Standard Uptake Value; $SUV_{máx}$ 2,88) (Han et al. 2018; Lee et al. 2012). Assim, o $^{18}[F]$ FDG-PET CT/MRI surge como modalidade de imagem promissora para avaliar o processo inflamatório da AT através da análise morfológica e metabólica das artérias, expondo os pacientes pediátricos a uma menor dose de radiação quando comparada a outros métodos tradicionais de angioressonância, principalmente nos pacientes que estão em remissão da doença pelos scores clássicos de atividade da doença (*e.g.*, *Indian Takayasu Arteritis Score*; ITAS) e por apresentarem baixos níveis de marcadores de inflamação sistêmica (Mathew et al. 2016).

2.3. Arterite de Takayasu juvenil

Critérios de classificação da AT exclusivos para a faixa etária pediátrica incluindo pacientes com idade até 18 anos foram elaborados em 2008, o que facilitou a inclusão de crianças em estudos clínicos (Ozen et al. 2010). Os critérios mandatórios de classificação para a AT pediátrica são caracterizados por alterações angiográficas nas artérias de grande calibre, associado a um dos demais critérios, após exclusão de outras doenças, como exposto no quadro 2.

A AT de início juvenil é a vasculite granulomatosa de grandes vasos mais comum na infância em todo mundo (Aeschlimann et al. 2017) com uma taxa de mortalidade próxima a 35% (Eleftheriou et al. 2015). As manifestações clínicas são dependentes da severidade e do envolvimento vascular de cada paciente. O atraso no

diagnóstico faz com que esses pacientes progridam para a fase crônica e apresentem sintomas mais específicos e irreversíveis, como: aneurismas, acidente vascular cerebral, isquemias, falência de órgãos, hemorragias e regurgitação aórtica (Serra et al. 2016).

A manutenção e progressão para a fase crônica pode gerar envolvimento vasculares e manifestações cardíacas mais graves (Brunner et al., 2010). A hipertensão arterial é a doença mais prevalente na ATJ (Cakar et al., 2008; Clemente et al., 2014), que ocorre principalmente pela estenose, estreitamento ou fibrose das artérias renais (Serra et al, 2016). Os valores médios de pressão nos quatro membros estão entre 140/80 mm Hg a 200/180 mm Hg (Cakar et al. 2008; Goel et al. 2014). A classificação angiográfica foi definida por Hata e colaboradores (1996) e representa o tipo de acometimento vascular na AT. Na ATJ, os tipos IV e V (ilustrados na figura 1) são os mais prevalentes (Clemente et al. 2014; Goel et al. 2014). As artérias mais envolvidas por estenoses e oclusões são as artérias renais, carótidas e subclávias (Misra et al. 2015; Aeschlimann et al. 2017).

Enquanto que a incidência da AT nos adultos chega a ser de 0,4 a 2,6 casos/ano por milhões de habitantes (Reinhold-Keller et al. 2005; Serra et al. 2016), este número permanece desconhecido na ATJ. Park e colaboradores (2006) avaliaram 108 pacientes coreanos com AT e apenas 7 tinham menos de 10 anos de idade e 21 tinham entre 10 e 20 anos de idade no início da doença. Outros estudos apontam uma frequência entre 20% e 32% de pacientes com idade inferior a 20 anos (Kerr et al. 1994; Park et al. 2006).

De acordo com o *European League Against Rheumatism* (EULAR), o tratamento da AT inclui altas doses de corticosteroides e agentes imunossupressores. A administração de glicocorticoides é a primeira linha de tratamento na ATJ

(Aeschlimann et al. 2017; Ohigashi et al. 2017), sendo eficazes em controlar a inflamação (Shiff et al. 2013) e a atividade da doença na população pediátrica (Cakar et al. 2008). Dentre os efeitos colaterais associados ao uso contínuo e prolongado dessas medicações, destacam-se a diminuição da densidade mineral óssea e aumento no risco de fraturas. Essas manifestações clínicas influenciam a inibição do crescimento, podendo assumir caráter permanente e culminar em sequelas orgânicas e psicológicas para crianças e adolescentes em tratamento farmacológico contínuo (Allen 1996; Huber e Ward 2016). De exemplo, em uma amostra de 11 pacientes com ATJ em uso de corticosteroides, 25% apresentaram osteoporose e 12,5% algum tipo de fratura esquelética (Eleftheriou et al., 2015).

Quadro 2. Critérios de classificação da arterite de Takayasu na faixa etária pediátrica (Ozen et al. 2010).

Critério	Definição
Alteração angiográfica (critério mandatório)	Anormalidades na angiografia (convencional, tomografia computadorizada e ressonância magnética) da aorta, seus ramos e das artérias pulmonares (dilatação, aneurisma, estenose, oclusão e espessamento da parede arterial), excluindo outras causas para a anormalidade angiográfica.
Redução do pulso periférico e claudicação de extremidades	Perda, redução ou desigualdade de pulsos Dor muscular focal induzida pelo exercício
Diferença de pressão arterial	Diferença da PAS em 10 mmHg nos membros
Sopro	Sopro audível ou frêmito palpável sobre as grandes artérias
Hipertensão arterial	Pressão arterial >95 d percentil para a altura
Elevação dos reagentes de fase aguda	Elevação do VHS e/ou PCR
VHS (velocidade de hemossedimentação); PCR (proteína C reativa).	

2.4. Exercício físico e inflamação

Atualmente, o exercício físico é visto como uma estratégia não-farmacológica capaz de aliviar a inflamação em uma variedade de doenças (Conraads et al. 2002; Gielen et al. 2003; Balducci et al. 2010; Perandini et al. 2014; Dantas et al. 2019). Esses efeitos ocorrem por meio de mecanismos, entre outros, associados à redução da gordura visceral e pela secreção de “miocinas” (*i.e.*, citocinas e peptídeos que são produzidos e liberados pelas fibras musculares) de ação anti-inflamatória (Gleeson et al. 2011a), entre as quais destaca-se a IL-6, que possui ações fisiológicas distintas da secretada por macrófagos em condições de inflamação sustentada (Nielsen e Pedersen 2007).

Após uma sessão aguda de exercício físico, há um aumento de citocinas pró e anti-inflamatórias, assim como no modelo de sepse, retornando aos valores basais algumas horas após o término do esforço (Steensberg et al. 2003; Watt et al. 2005; Mathur e Pedersen 2008). A principal diferença entre a sepse é que quando liberada em resposta a contração muscular, os níveis IL-6 aumentam de forma exponencial (cerca de 100 vezes), diminuindo ao longo do período de recuperação ao esforço (Nielsen e Pedersen 2007) e induzindo a liberação de miocinas anti-inflamatórias como o receptor antagonista de IL-1 (IL-1ra), IL-10 e receptor solúvel de TNF- α (sTNFR- α), ao contrário do processo inflamatório comumente visto na sepse pelo aumento significativo de TNF- α .

Embora o aumento agudo e transitório da IL-6 seja capaz de aumentar a oxidação de gorduras e melhorar a resistência à insulina, algumas patologias, incluindo a AT, associam seu aumento crônico com atividade da doença (Noris et al. 1999; Saadoun et al. 2015). Nieto-Vazquez e colaboradores (2008) avaliaram o impacto da exposição aguda e crônica à IL-6 no musculoesquelético de ratos. Foi observado um

efeito dual na ação da insulina quando as células foram expostas à citocina. Agudamente, houve um aumento da captação de glicose e da sensibilidade à insulina; entretanto, a exposição crônica à IL-6 prejudicou a translocação intracelular do transportador de glicose 4 (GLUT-4) e a sinalização da insulina através do substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1). Em um ambiente pró-inflamatório, células incubadas com IL-6 apresentaram diminuição da expressão gênica de GLUT-4, IRS-1 e redução significativa no transporte de glicose estimulado pela insulina (Rotter et al. 2003).

Sendo assim, seu aumento agudo e transitório ocorre apenas após o exercício, com retorno aos valores basais em duas ou três horas (Nielsen e Pedersen 2007). Dessa forma, uma diminuição nas concentrações de citocinas inflamatórias após cada sessão de exercício levaria a uma redução nos níveis basais dessas citocinas após períodos prolongados de treinamento. De maneira crônica, indivíduos fisicamente ativos apresentam concentrações menores de IL-6 quando comparados a sujeitos sedentários (Keller et al. 2005). Os efeitos crônicos do exercício parecem resultar em uma somatória de estímulos à cada sessão. Portanto, sessões agudas de exercício físico realizadas por períodos prolongados estão associadas à redução dos marcadores de inflamação sistêmica crônica (Wilund 2007), além de proporcionar melhorias nos parâmetros clínicos, físicos e de qualidade de vida em diversas populações.

Com o objetivo de avaliar o efeito agudo do exercício aeróbico no perfil de citocinas inflamatórias em mulheres com fibromialgia (FM), Bote e colaboradores (2013) submeteram as pacientes à um protocolo de esforço na bicicleta à 55% da capacidade aeróbica máxima. Quando comparadas a seus pares saudáveis, pacientes com FM apresentaram níveis elevados de IL-18, cortisol e *Heat shock protein 72* (Hsp72). Essas citocinas, liberadas pelos monócitos, induzem o aumento da interleucina 1 beta (IL-1 β), TNF- α e IL-6. Enquanto que nos seus pares saudáveis o

exercício agudo aumentou os níveis circulantes de IL-8, cortisol e Hsp72, voltando a seus valores basais após o término da sessão, o grupo FM apresentou redução dos mesmos biomarcadores inflamatórios.

Os resultados corroboram a hipótese de que apenas uma sessão aguda de exercício físico poderia exercer efeitos pró-inflamatórios em mulheres saudáveis, retornando a seus valores basais após o término da sessão, mas anti-inflamatória em pacientes com inflamação sistêmica persistente no período basal (Bote et al., 2013).

Conraads e colaboradores (2012) avaliaram o efeito de um treinamento combinado (aeróbico e treinamento de força) em pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC) e doença arterial coronariana (DAC). Após 16 semanas de intervenção, os pacientes com DAC apresentaram uma redução nos receptores solúveis de TNF- α e melhora da capacidade aeróbica. Já na ICC, o treinamento aeróbico realizado durante seis meses, foi capaz de diminuir as concentrações de IL-1 β , TNF- α , IL-6 no músculo esquelético (Gielen et al. 2003).

Similarmente a AT, a doença arterial periférica (DAP) é uma doença crônica obstrutiva caracterizada pela elevação dos marcadores inflamatórios (*e.g.*, TNF- α , IL-6 e PCR) (Pande et al. 2015), associados à progressão da oclusão e da estenose das artérias dos membros inferiores e ao aumento no risco de eventos cardiovasculares (Tzoulaki et al. 2005). Para avaliar o efeito do exercício físico na DAP, Goldhammer e colaboradores (2005) realizaram 12 semanas de treinamento aeróbico a 80% da frequência cardíaca máxima. Após a intervenção, os pacientes apresentaram uma redução nas concentrações de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, IFN- γ) e aumento da IL-10. O mesmo foi observado em pacientes com infarto agudo do miocárdio após oito semanas de treinamento aeróbico de intensidade moderada (Ribeiro et al. 2012), sem modificações nos níveis circulantes de IL-6 e PCR.

2.5. Exercício físico nas doenças inflamatórias sistêmicas

Até o final da década de 50, o repouso e a imobilização eram parte do tratamento das doenças reumáticas (Watkins 1959), caracterizadas por quadros de inflamação sistêmica intensa. O exercício físico era proscrito para esses pacientes principalmente pelo receio de agravar o quadro clínico através da exacerbação da inflamação. Sendo assim, o medo da prática da atividade física, somada as manifestações clínicas da doença, levam esses pacientes a adotarem um estilo de vida sedentário, denominado na literatura como círculo vicioso da inatividade física presente nas doenças reumáticas (Gualano et al. 2010; Benatti e Pedersen 2014; Gualano et al. 2017).

Em 1975, Ekblom e colaboradores demonstraram pela primeira vez a segurança e eficácia do treinamento aeróbico e de força na artrite reumatoide (AR). Corroborando esses achados, Häkkinen e colaboradores (2003) submeterem mulheres com AR a 21 semanas de treinamento aeróbico e força. As pacientes obtiveram ganhos na força e capacidade aeróbica máxima, bem como a melhora da capacidade funcional e diminuição do percentual de gordura. Ademais, durante o período de treinamento, as pacientes não apresentaram nenhum quadro de atividade da doença, contrariando a premissa de que o exercício físico não seria seguro para essa população.

Nosso laboratório de avaliação e condicionamento nas doenças reumáticas (LACRE) vem conduzindo diversos estudos sobre os potenciais efeitos terapêuticos do exercício físico nessas populações. De exemplo, Perandini e colaboradores, avaliaram o efeito de 12 semanas de treinamento aeróbico no perfil inflamatório em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). Além de não exacerbar a inflamação característica da doença, houve a diminuição de citocinas como IL-6, TNF- α , sTNFR1 e melhora da capacidade aeróbia e funcional das pacientes. Resultados similares foram

observados na miopatia inflamatória idiopática (Nader et al. 2010; Alexanderson e Lundberg 2012) e na espondilite anquilosante (Shehata et al. 2006).

Ensaio clínico na reumatologia pediátrica são ainda mais escassos. O receio da prática de exercícios físicos pode, em suma, fazer com que esses pacientes se tornem hipoativos, agravando seu quadro clínico através do declínio de suas capacidades físicas e funcionais. As manifestações clínicas comumente encontradas são: fadiga, dor crônica, rigidez e deformidades articulares. Apesar da taxa de sobrevivência e de um prognóstico melhorado ao longo do tempo, cresce a preocupação com eventos adversos decorrentes do tratamento farmacológico ou sobre aspectos que afetam negativamente as capacidades físicas e a qualidade de vida desses pacientes. Sendo assim, a prática regular de exercício físico contrapõe muitos desses efeitos adversos já relatados, como: diminuição dos sintomas de inflamação muscular, aumento da massa muscular e densidade mineral óssea (DMO), melhora da função física, diminuição do percentual de gordura e melhora da capacidade aeróbica (Gualano et al. 2010, 2017).

Pacientes com artrite idiopática juvenil (AIJ) apresentam diminuição da capacidade aeróbia e anaeróbia (Brussel et al., 2007), redução da força isométrica dos membros inferiores (Giannini e Protas 1993), além de baixos níveis de atividade física quando comparado a seus pares saudáveis (Hulsegge et al. 2015). Ao que tudo indica, a fraqueza muscular é consequência da artrite e inflamação sinovial local, agravadas pelo uso de glicocorticoides (Gualano et al. 2010).

Ao investigar o efeito do exercício físico na AIJ, Sandstedt e colaboradores (2012, 2013) demonstraram que exercícios de força realizados em circuito e 8 semanas de treinamento aeróbico foram eficazes, seguros e bem tolerados pelos pacientes. Os programas de treinamento também promoveram aumentos na DMO (Sandstedt et al.

2012), melhora da funcionalidade e do condicionamento aeróbico (Sandstedt et al. 2013). Adicionalmente, exercícios realizados em casa têm demonstrado elevada aderência e segurança na AIJ (van Brussel et al. 2007; Van Oort et al. 2013; Baydogan et al. 2015; Hulsege et al. 2015; Rochette et al. 2015; Olin et al. 2016; Houghton et al. 2018).

Assim como na AIJ, pacientes com lúpus eritematoso juvenil (LESJ), dermatomiosite juvenil (DMJ) e fibromialgia juvenil (FMJ) apresentam redução da capacidade aeróbica (Takken et al. 2005; Pinto et al. 2016), da força muscular (Sule e Fontaine 2016), dislipidemia, resistência à insulina (Avcin et al. 2008), fadiga (Park et al. 2000) e disfunção autonômica (Prado et al. 2013; Maia et al. 2016). Muitos trabalhos têm demonstrado de forma robusta os efeitos do exercício físico na reumatologia infantil. Prado e colaboradores (2013) conduziram um ensaio clínico randomizado avaliando o efeito de 12 semanas de treinamento aeróbico no LESJ. Após a intervenção, os pacientes apresentaram melhora da aptidão cardiorrespiratória através do aumento no consumo máximo de oxigênio, tempo de teste e uma resposta melhorada da frequência cardíaca de recuperação, revertendo a disfunção autonômica apresentada inicialmente pelos pacientes.

Na DMJ, 12 semanas de treinamento físico foram eficazes em melhorar a força e função muscular, a capacidade aeróbia e a qualidade de vida (Omori et al. 2012; Munters et al. 2013). Já na FMJ, há relatos que o exercício físico atua na melhora da função física, da qualidade de vida atenuando os sintomas clínicos da doença (Stephens et al. 2008; Sherry et al. 2015; Tran et al. 2017).

A raridade dessas doenças, a falta de estudos e de padronização na avaliação, diagnóstico e tratamento, dificultam a tomada de decisão do médico reumatologista e de outras profissionais da área da saúde. Frente a todos os benefícios especificados da

terapêutica com exercício físico no tratamento dessas doenças e a frequente preocupação com eventos adversos de curto, médio e longo prazo decorrentes do tratamento farmacológico ou da doença *per se*, faz com haja a necessidade de estudos que avaliem os possíveis efeitos terapêuticos à longo prazo do exercício físico e do tratamento farmacológico nas populações citadas.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos primários

Investigar o efeito do treinamento físico na inflamação da parede arterial através da [^{18}F] FDG-PET/MR e nas concentrações plasmáticas de citocinas pró e anti-inflamatórias (*i.e.*, IFN- γ , IL-10, IL-12p70, IL-1ra, IL-1 β , IL-6, TNF- α , VEGF e PDFG).

3.2. Objetivos secundários

Investigar o efeito do treinamento físico na composição corporal, na força e funcionalidade, na aptidão aeróbia, nos parâmetros da doença e na qualidade de vida em pacientes com ATJ.

Comparar pacientes com ATJ vs. controles saudáveis pareados por sexo e idade para composição corporal, aptidão aeróbia, nível de atividade física, fatores de risco cardiometabólicos, perfil inflamatório sistêmico e qualidade de vida.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. Delineamento experimental e randomização

Este projeto foi conduzido no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE) do Serviço de Reumatologia, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, Brasil, durante o período de novembro de 2017 a março de 2019. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa local CAPPesq (HC-FMUSP) sob o número 2.166.951 e registrado na plataforma *Clinical Trials* (registro NCT03494062). Todos os voluntários e seus responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes do início das avaliações.

Para uma análise transversal, recrutamos voluntários saudáveis, fisicamente ativos, pareados por idade e sexo com o grupo ATJ com o objetivo de compará-los para as variáveis de composição corporal, aptidão aeróbica, nível de atividade física, fatores de risco cardiometabólicos, perfil inflamatório e qualidade de vida. Após a triagem e a finalização das avaliações iniciais, os pacientes foram randomizados em dois grupos em uma razão de 2:1, sendo 2 para o grupo treinamento físico (ATJ + TF) e 1 para o grupo não-treinamento físico (ATJ). Todos os pacientes foram avaliados no período PRÉ e 12 semanas (PÓS) após a intervenção. O desenho experimental do estudo está ilustrado na figura 1.

Em seguida, foi realizado um ensaio clínico randomizado avaliando os efeitos do treinamento físico na ATJ. Como desfecho primário, a inflamação da parede arterial foi avaliada pela técnica [^{18}F] FDG-PET/RMI e a inflamação sistêmica pelos marcadores inflamatórios de IFN- γ , IL-10, IL-12p70, IL-1ra, IL-1 β , IL-6, TNF- α e na angiogênese através do VEGF e PDGF. Como desfecho secundário, foi avaliado a

composição corporal, nível de atividade física, força muscular e funcionalidade, aptidão física, fatores de risco cardiometabólicos, parâmetros clínicos específicos da doença e qualidade de vida.

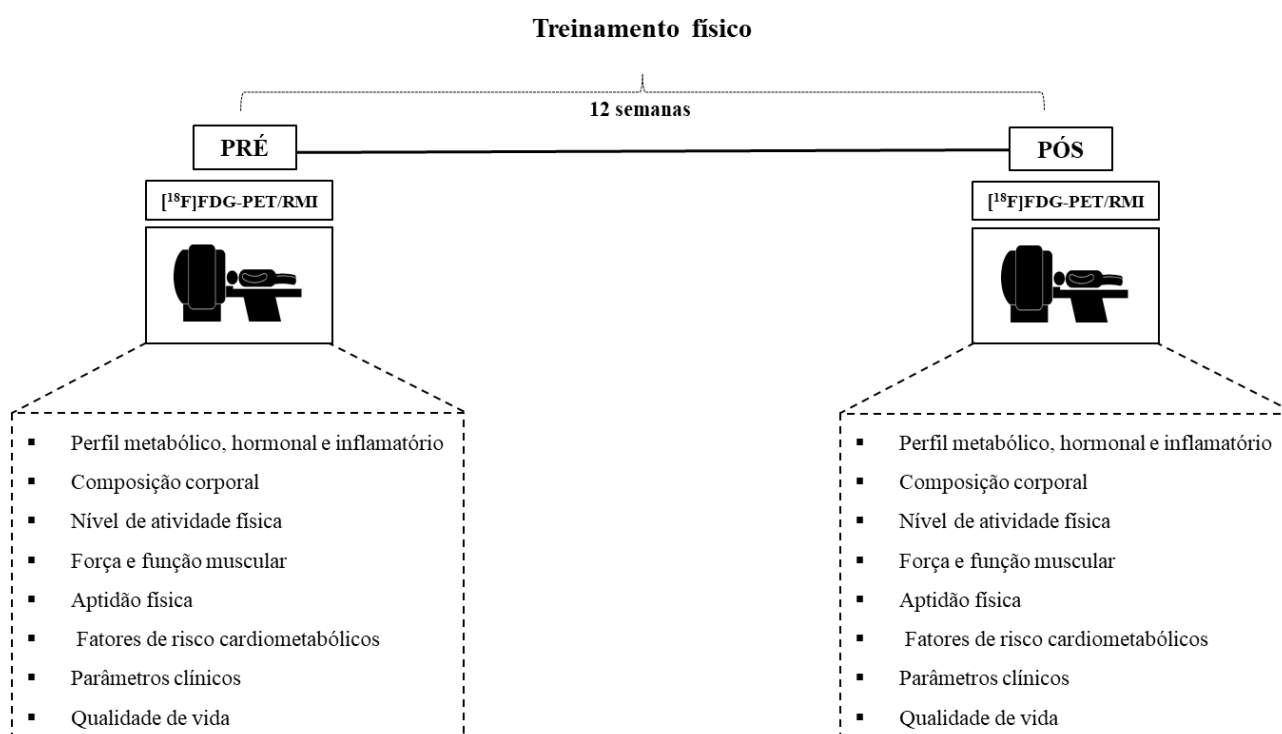


Figura 1. Desenho experimental do estudo.

4.2. Recrutamento e seleção dos pacientes

O recrutamento e seleção dos pacientes foi realizado nos ambulatórios de Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria, da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), no Instituto da Criança da Universidade de São Paulo (ICr HC-FMUSP) e na Unidade de Vasculites do Serviço de Reumatologia (HC-FMUSP). Os pacientes foram classificados de acordo com os critérios de AT para a faixa etária

pediátrica (Ozen et al. 2010), diagnosticados até os 18 anos de idade e ter entre 12 a 25 anos na época de início do estudo. Os critérios de exclusão foram: 1) Insuficiência Cardíaca; 2) Insuficiência renal aguda; 3) Comprometimento cardíaco, pulmonar ou musculoesquelético que contraindique a prática de exercícios; 4) Desordens metabólicas não controladas; 5) Quaisquer limitações ou transtornos físicos que impeçam a execução dos testes de esforço e do próprio treinamento; 6) Presença de doença crônica associada em atividade nos últimos 6 meses e presença de infecção aguda nos últimos 30 dias. Um grupo controle saudável, fisicamente ativo e pareado por sexo e idade foi recrutado na unidade do serviço de medicina esportiva do HC-FMUSP à posteriori para as futuras comparações.

4.3. Treinamento físico

Os pacientes alocados no grupo ATJ + TF realizaram três sessões semanais de exercícios físicos em casa ao longo de 12 semanas seguindo as recomendações da *Canadian Society for Exercise Physiology Recommendations* (Behm et al. 2008), enquanto que o grupo ATJ recebeu tratamento padrão.

Após as avaliações iniciais e a respectiva alocação dos pacientes no grupo ATJ + TF, foi realizado uma sessão de exercício físico supervisionada no LACRE HC-FMUSP. A sessão ocorreu antes do início da intervenção e a cada 4 semanas completas com o objetivo de avaliar o andamento e a progressão dos pacientes à intervenção. Os pacientes receberam um vídeo e uma cartilha contendo todas as informações referentes à intervenção. Os pais ou seus responsáveis receberam a mesma instrução e foram orientados a fornecer motivação para seus filhos. Além disso, os pacientes receberam

chamadas telefônicas e/ou mensagens de texto a cada duas semanas para elucidar possíveis dúvidas relacionadas ao protocolo de treinamento.

As sessões realizadas em casa foram iniciadas por um aquecimento geral de 5- a 10-minutos composta por exercícios dinâmicos com o objetivo de aumentar a frequência cardíaca e prepará-los para os exercícios posteriores. A parte principal foi composta por exercícios para os principais grupos musculares (*i.e.*, agachamentos, flexões de braço, abdominais, avanços e exercícios isométricos). Os exercícios deveriam ser realizados dentro de 3-4 séries, de 8-12 repetições, com um intervalo de descanso entre 60-90 segundos entre os exercícios e séries. Ademais, os pacientes e seus responsáveis deveriam relatar a adesão às sessões de exercício em um respectivo diário inserido na cartilha. A adesão ao programa foi calculada pelo número total de sessões realizadas dividida pelo número de sessões prescritas. Eventos adversos e possíveis sintomas relacionados ao treinamento deveriam ser registrados no diário ao final da sessão e reportado aos pesquisadores. A cartilha e o diário do programa prescrito aos pacientes está detalhada no APENDICE IV.

4.4. Inflamação arterial avaliada pela [^{18}F] FDG-PET/MRI

Os pacientes foram submetidos ao exame de [^{18}F] FDG-PET/MRI para avaliar sinais de atividade inflamatória na parede arterial das artérias e o tipo angiográfico foi definido pela imagem de angiorressonância (aRM) de acordo com a classificação de Hata (Hata et al. 1996)

As imagens foram adquiridas em um dispositivo híbrido PET / MRI (GE healthcare Signa PET / RM 3Tesla), que permite a avaliação simultânea de imagens de RM com o PET. Os pacientes foram instruídos a realizar jejum de 6 horas antes da

injeção do [^{18}F] FDG. A glicemia foi obtida em todos os pacientes antes do início do exame. Após a injeção de 185 a 370 MBq de [^{18}F] FDG, os pacientes ficaram em repouso por cerca de 60 minutos antes do exame. Após o planejamento do número e localização das diferentes posições de mesa (PM) pelas imagens localizadoras, iniciou a aquisição combinada do PET / MRI, com tempo de aquisição estimada de 2 a 4 minutos por PM. Os exames envolveram desde o topo do crânio até os joelhos. Em cada PM, uma sequência T1 volumétrica (LAVA FLEX®) foi obtida (tempo de repetição / tempo de eco (TR / TE) de 4 ms / 1,7 ms, espessura de corte de 5,2 mm, matriz 256×128], utilizada para a correção de atenuação dos resultados de PET. Também foram realizadas as seguintes sequências: T2 (STIR) com supressão de gordura (TR / TE / tempo de inversão (TI) 12000 ms / 42 ms / 190 ms, 8 mm de espessura de corte, 380×224 matriz), para avaliar a extensão do edema na parede do vaso e potencial espessamento da parede; difusão axial com valores de b de 0, 400 e 1000 s / mm² (Matriz de 160×160 e 5 mm de espessura); Sequências volumétricas T1 (LAVA®) antes e após 15 min de injeção de contraste, para avaliar a espessura da parede do vaso.

Realizou-se a angiografia dinâmica envolvendo desde os vasos cervicais até as artérias ilíacas comuns (FOV longitudinal de 50 cm), utilizando a técnica do tempo resolvido (TRICKS®), antes e após a injeção do contraste no plano coronal. Esta técnica permite a avaliação morfológica dinâmica dos vasos, com múltiplas aquisições em altíssima resolução temporal, com todas as aquisições volumétricas (TR / TE mínimo e 3,9 ms / espessura de corte: 3 mm / Matriz: 384×192 mm). Imagens de ressonância magnética foram avaliadas por um radiologista abdominal experiente (HL), e as imagens do PET foram avaliadas por um médico experiente em medicina nuclear (ML). Ambos estavam cegos para a intervenção.

As áreas mais proeminentes de espessamento da aorta e dos vasos foram avaliadas morfológica e funcionalmente. Os seguintes parâmetros foram obtidos: a maior espessura da embarcação, através de imagens digitais PACS; Valores de ADC por regressão monoexponencial da sequência de difusão, com regiões de interesse posicionadas nas áreas de maior espessura; a avaliação do sinal da sequência STIR, que foi realizada de forma subjetiva e correlacionada com a musculatura adjacente; e o grau de realce da parede na área de espessura na série tardia após o contraste, após a normalização com a mesma região na fase de pré-contraste, usando a equação:

$$(EPos - EPre) / (EPre)$$

onde EPos é o sinal em fase e EPre é o sinal na fase de pré-contraste.

A análise visual foi realizada nos seguintes segmentos: artéria carótida direita e esquerda, artéria vertebral direita e esquerda, aorta ascendente, arco aórtico, aorta descendente, artéria braquiocefálica, artéria subclávia direita e esquerda, tronco pulmonar, tronco celíaco, artéria mesentérica superior, aorta, artéria renal direita e esquerda, artéria mesentérica inferior e artéria ilíaca direita e esquerda. A captação vascular de [¹⁸F] FDG foi avaliada através do *Standard Uptake Value* máximo (SUV_{máx}) definido como a razão captação da atividade de [¹⁸F] FDG injetada e normalizada pela massa corporal. Regiões de interesse (ROIs) em 3-D ao redor da parede do vaso em cortes axiais, sagitais e coronais foram aplicados manualmente e o SUV_{máx} foi calculado para cada segmento doravante mencionado e comparado entre os respectivos grupos.

A fim de avaliarmos o efeito do exercício físico na inflamação arterial, os valores de delta (*i.e.*, PÓS – PRÉ) do SUV_{máx} foi visualmente classificado em uma

escala de 3 graus, onde: 1 - realce menor que o fígado; 2 - realce semelhante ao fígado; 3 - realce maior que o fígado. A distribuição percentual dos segmentos de vasos em cada série foi comparada entre os grupos pelo teste de Fisher.

4.5. Coleta sanguínea

Para determinação das concentrações dos marcadores inflamatórios de IFN- γ , IL-10, IL-12p70, IL-1ra, IL-1 β , IL-6, TNF- α , VEGF e PDGF, amostras de plasma foram colhidas e preparadas em uma placa de 96 poços utilizando um kit Bio-plex Human Cytokine 27-plex Assay (Bio-rad, Hercules, Califórnia) e Milliplex MAP Human MMP Painel 2 (Millipore Corp., Billerica, MA) seguindo os protocolos específicos dos kits fornecidos pela Millipore. Os analitos foram quantificados utilizando um leitor de microesferas Magpix, que utiliza a tecnologia xMAP, perfil de múltiplos analitos, (Luminex Corp., Austin, TX) e o software xPONENT 4.2 (Luminex).

Para avaliação do metabolismo lipídico, foram determinadas em amostras de soro com as concentrações de colesterol total HDL (*high-density lipoprotein*), LDL (*low-density lipoprotein*), VLDL (*very-low-density lipoprotein*) e triglicerídeos por meio de métodos enzimáticos colorimétricos.

4.6. Composição corporal

Todos os participantes foram pesados em balança digital. A altura foi determinada com o auxílio de um estadiômetro. Essas medidas foram utilizadas para o cálculo de índice de massa corporal (IMC). A composição corporal (*i.e.*, massa

magra, massa gorda, porcentagem de gordura, área total do tecido adiposo visceral e quantidade total do tecido adiposo visceral) foram avaliadas por meio da absorptiometria por dupla fonte de raios-X (DXA) utilizando o densitômetro *Hologic Discovery*. O tecido adiposo visceral (TAV) também foi avaliado por DXA utilizando um software específico (GE Healthcare®, WI, USA).

4.7. Nível de atividade física

O nível de atividade física dos participantes foi medido através do uso do acelerômetro triaxial Actigraph GT3x® (Actigraph®). O acelerômetro deveria ser utilizado por dez dias consecutivos, com o mínimo de 7 dias válidos e com tempo válido de registro maior do que 10 horas por dia. Antes da utilização do acelerômetro, os pacientes assinaram um termo de responsabilidade assegurando a devolução do aparelho e receberam as instruções para o uso do mesmo. Durante os dez dias, o acelerômetro deveria ficar posicionado por meio de uma cinta elástica na altura da crista ilíaca e na linha axilar direita. O acelerômetro deveria ser retirado enquanto os participantes estivessem dormindo e durante atividades aquáticas. Adicionalmente, os voluntários deveriam preencher um diário de uso do aparelho, constando os dias e horários de colocação e retirada do mesmo.

Os dados coletados foram descarregados no computador através do software ActiLife versão 6.11.2. Os sinais coletados pelo aparelho foram convertidos para “counts” de atividade, os quais eram registrados a cada 60 segundos, para a descrição e análise. Foram reportados os seguintes dados: 1) o tempo gasto em atividades sedentárias, leves, moderadas, vigorosas e moderadas a vigorosas (MVPA; *moderate to vigorous physical activity*; soma do tempo gasto em atividades moderadas e em

atividades vigorosas); 2) número de passos dados por dia (razão entre o número de passos total pelo número de dias em que o aparelho foi utilizado). Apesar dos participantes terem utilizado o dispositivo por 10 dias, apenas os primeiros 7 dias válidos foram utilizados para análise.

4.8. Teste ergoespirométrico

O local das avaliações é climatizado (20-22°C), e a umidade relativa percentual do ar e a pressão barométrica são monitoradas continuamente durante a realização das avaliações. Todos os participantes foram orientados a não ingerir bebidas cafeinadas e a não realizar atividade física vigorosa nas 24 horas antecedentes ao exame.

Durante o teste de esforço, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado através de eletrocardiógrafo, com 12 derivações simultâneas. A frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial (PA) foram registradas em repouso, ao final de cada minuto do teste de esforço e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto de recuperação. A avaliação da capacidade aeróbia máxima foi feita através da medida direta do consumo de oxigênio no pico do exercício ($\text{VO}_2 \text{ PICO}$). A avaliação da potência aeróbia máxima foi avaliada através da medida direta $\text{VO}_2 \text{ MÁX}$ através de um sistema de sensor que permite a mensuração da ventilação pulmonar (VE) a cada expiração (Metalyzer modelo III b/ breath- by- breath). A partir das análises da VE e das concentrações dos gases expirados, foram calculados o consumo de oxigênio (VO_2) e a produção de dióxido de carbono (VCO_2). O $\text{VO}_2 \text{ PICO}$ foi considerado como a média dos valores nos últimos 30 segundos de esforço. O término do teste ocorreu quando o indivíduo atingiu a exaustão máxima, avaliada pela escala de Borg, ou interrupção médica quando necessário. Para confirmar a ocorrência do $\text{VO}_2 \text{ PICO}$, deveria ser observado pelo menos dois dos três critérios a seguir: (1) incidência de um platô no VO_2 ; (2) razão de trocas

respiratórias acima de 1,10; e/ou (3) frequência cardíaca maior que 90% do máximo predito para a idade (Heubert et al. 2005). Os limiares metabólicos foram determinados por um único avaliador experiente. Todos os testes foram conduzidos com a supervisão de um médico. A resposta cronotrópica foi calculada através da seguinte fórmula: $[(HR_{peak} - HR_{rest} / 220 - age - HR_{rest}) \times 100]$.

4.9. Teste de força e funcionalidade

A força muscular de membros inferiores e superiores foram avaliadas através do teste de uma repetição máxima (1-RM) nos exercícios de *leg-press* 45° e supino reto (Nakagym, modelo NK5970, SP, Brasil), respectivamente. Os pacientes foram submetidos a duas sessões de familiarização, e uma sessão de teste, separadas por pelo menos, 48h entre cada. O protocolo de 1-RM consistiu em um aquecimento de 8 repetições a 50% de 1-RM estimado, com um intervalo de 2 minutos de descanso. Após isso, 3 repetições a 70% de 1-RM estimado com um intervalo de 3 minutos. Para determinar o 1-RM, foram feitas 5 tentativas, com um intervalo de 3 minutos entre cada, e o maior valor registrado foi considerado a carga máxima (Brown e Weir 2001).

Para a avaliação da funcionalidade foi utilizado o teste “*Timed-stands*” (TS), no qual se determina o maior número de vezes em que o indivíduo senta e levanta de uma cadeira por 30 segundos. A mobilidade funcional foi avaliada pelo teste “*Timed-up-and-go*” (TUG), no qual se avalia o tempo necessário para que o paciente se levante de uma cadeira, caminhe três metros, dê uma volta de 180 graus, e retorne à cadeira.

A força de preensão manual (*Hand-grip*) foi avaliada por meio de um dinamômetro de mão (Takei A5001, Takei Scientific Instruments Co., Ltd., Tóquio,

Japão). O teste foi realizado em ambas as mãos dos participantes. Durante a execução do teste, o participante deve se manter em posição ereta e com o braço estendido ao longo do corpo. O teste consiste em o participante realizar o máximo de força de preensão manual no aparelho por 5 segundos. Foi considerado o maior valor obtido dentre as três tentativas. Todos os voluntários passaram por uma sessão de familiarização, realizada pelo menos 48h antes do teste, a fim de garantir a confiabilidade dos dados.

4.10. Parâmetros da doença e qualidade de vida

As informações específicas da doença (idade de início, tempo de doença desde o diagnóstico e uso medicamentoso) foram obtidas através de revisão de prontuários, questionários e entrevista. A avaliação da atividade da doença dos pacientes foi realizada através dos seguintes critérios clínicos: *Indian Takayasu's Arteritis Activity Score 2010* (ITAS2010) (Misra et al. 2013); *The Paediatric Vasculitis Activity Score* (PVAS) (Dolezalova et al. 2013) e avaliação de dano da doença através do *Vasculitis Damage Index* (VDI) (Exley et al. 1997).

A avaliação da qualidade de vida foi realizada através do *Short Form Healthy Survey* (SF-36). Trata-se de um questionário genérico, multidimensional, formado por 36 itens que podem ser agrupados em nove domínios. Os resultados são transformados em uma escala de 0 a 100, cujo zero corresponde ao pior estado geral de saúde e 100 ao melhor estado de saúde para cada domínio. A funcionalidade também foi avaliada através do *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ), um questionário autoaplicável composto por 20 perguntas do cotidiano do paciente, divididas em oito

domínios, avaliando aspectos funcionais específicos para pacientes com doenças reumáticas. A avaliação da fadiga foi feita pela *Fatigue Severity Scale* (FSS).

4.11. Equipe local da execução do estudo

O presente projeto foi conduzido no HC-FMUSP, que possui toda estrutura plena para sua realização. O recrutamento e seleção dos pacientes foi realizado com a participação de três centros de referência no tratamento de doenças reumáticas da cidade de São Paulo, SP, Brasil. A Dra. Gleice Clemente e Maria Teresa Terreri, foram as responsáveis pelos pacientes recrutados na Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria, da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). O Dr. Clóvis Silva, Dra. Nádia Aikawa e Lúcia Arruda Campos foram os responsáveis pelo Instituto da Criança da Universidade de São Paulo (ICr HC-FMUSP) e a Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira, Nádia Aikawa pela Unidade de Vasculites do Serviço de Reumatologia (HC-FMUSP). O teste ergoespirométrico foi supervisionado pela Dra. Ana Lúcia de Sá-Pinto e pela Dra. Natalia Rodrigues. A avaliação da inflamação arterial foi realizada no instituto de medicina nuclear (INRAD), HC-FMUSP pelo Dr. Marcos S. Lima e Dr. Hilton Leão. A avaliação da composição corporal foi realizada no laboratório de investigação médica (LIM-17), sob a supervisão da Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira. A aluna Camilla Astley participou de todas etapas experimentais do projeto, sob supervisão do Prof. Dr. Bruno Gualano (Departamento de Clínica Médica, FMUSP).

4.12. Análise estatística

Devido à falta de evidências disponíveis para determinação do tamanho amostral, os pacientes foram selecionados de acordo com a disponibilidade em participar de todos os procedimentos experimentais.

Os dados estão apresentados em média $\pm$ DP, mediana e intervalo interquartil (IIQ 25-75), variação delta (Δ) e intervalo de confiança de 95% (95% IC), salvo indicação do contrário. O teste T não pareado ou o teste U de Mann-Whitney foram usados para comparar os grupos experimentais no início do estudo. Realizamos a análise de casos completos utilizando os valores de delta (*i.e.*, PÓS - PRÉ). Possíveis diferenças entre os grupos foram testadas usando teste T não pareado ou teste U de Mann-Whitney. Possíveis diferenças entre os grupos na frequência do grau de inflamação arterial foram testadas pelo teste de Fisher. Parâmetros relacionados à doença e qualidade de vida foram analisados pelo teste de Friedman para medidas repetidas, seguido pelo teste de Wilcoxon. A análise dos dados foi realizada utilizando o SAS software versão 9.1 para Windows. O nível de significância estabelecido foi de $P \leq 0.05$.

5. RESULTADOS

5.1. Participantes

Os pacientes foram recrutados no período de novembro de 2017 a agosto de 2018. Dos 37 pacientes com ATJ atendidos nos três centros de referência em reumatologia de São Paulo, 17 não atingiam os critérios de elegibilidade, 3 não tiveram interesse em participar e 17 foram alocados no seguimento. Adicionalmente, 17 voluntários saudáveis e fisicamente ativos, pareados por sexo e idade foram recrutados para posteriores comparações. Durante o seguimento houveram três desistências no

grupo ATJ + TF. Sendo assim, 17 pacientes com ATJ (71.4% do sexo feminino) com idade entre 12 a 25 anos foram recrutados. Destes, cinco foram alocados aleatoriamente para o grupo ATJ e nove do grupo ATJ + TF. O fluxograma está ilustrado na figura 3.

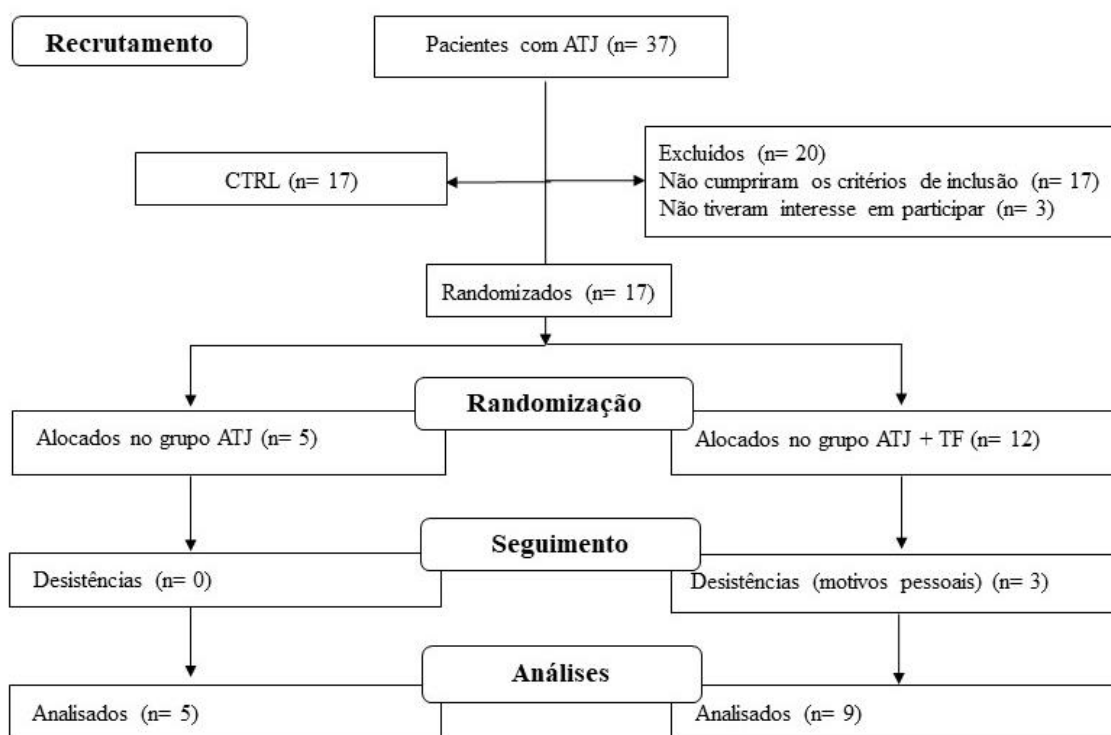


Figura 3. Fluxograma

A figura 4 ilustra o exame de $[^{18}\text{F}]$ FDG-PET/MRI em uma paciente de 17 anos com ATJ em seu momento PRÉ. As setas indicam uma oclusão na terceira porção do tronco braquiocefálico, com valores de $\text{SUV}_{\text{máx}} = 2,38$ e grau inflamação correspondente a III. Os dados referentes a caracterização dos pacientes estão ilustrados na tabela 1. O tempo de doença foi maior para o grupo ATJ quando comparado com o grupo ATJ + TF ($P = 0,027$). Apesar dos pacientes apresentarem escores de atividade da doença bem controlados (baseado no ITAS, PVAS e VDI), 14

(82,3%) dos 17 pacientes apresentaram SUV grau III em pelo menos um dos 19 seguimentos avaliados.

A tabela 2 apresenta a comparação entre as variáveis dependentes do estudo. Ao compararmos os dados referentes a inflamação arterial no período PRÉ, 51% das artérias do grupo ATJ foram classificadas com grau I, 43% com grau II e 6% como grau III. Já no grupo ATJ + TF, 30% das artérias foram classificadas com grau I, 57% como grau II e 13% como grau III. Ademais, o grupo ATJ apresentou valores maiores de DMO no fêmur ($P = 0,038$), porcentagem de massa gorda ($P = 0,013$), VO_{2LA} ($P = 0,013$) e aparência física avaliada pelo SF-36 ($P = 0,05$) quando comparada ao grupo ATJ + TF. Outros parâmetros clínicos relacionados a doença, medicação, inflamação arterial, perfil inflamatório, composição corporal, aptidão aeróbica, nível de atividade física, força e função muscular, fatores de risco cardiometabólicos e qualidade de vida foram semelhantes entre os grupos (todos $P > 0,05$).

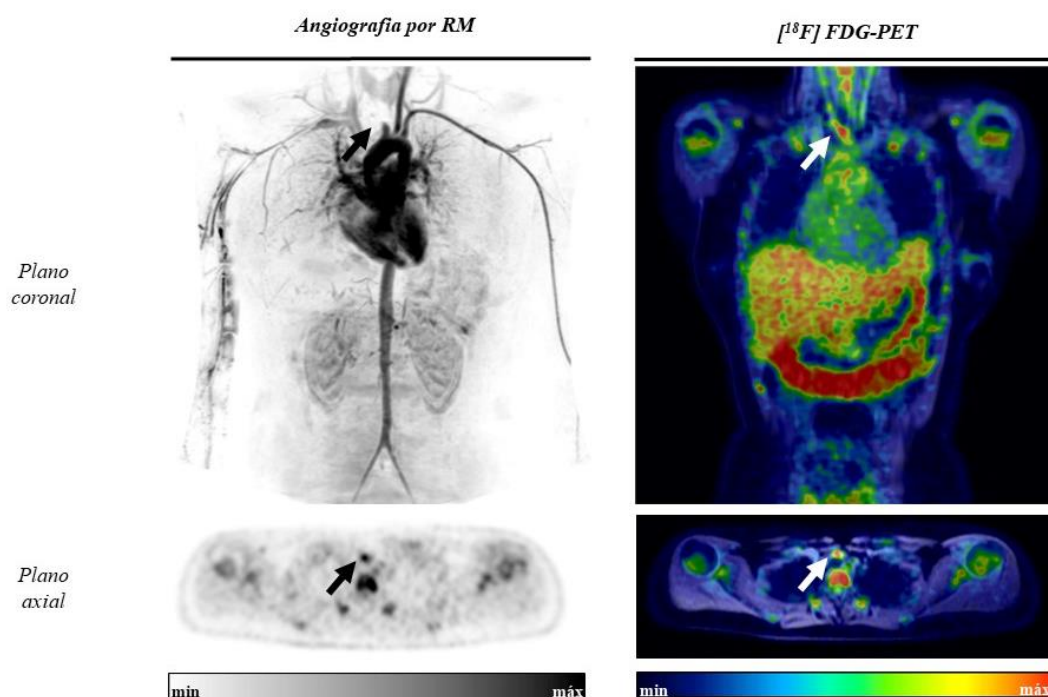


Figura 4. Caso ilustrativo de um exame de ^{18}F FDG-PET/MRI positivo de uma paciente com 17 anos de idade no período PRÉ. Esquerda: Angioressonância da aorta e seus ramos após administração intravenosa de gadolínio. As setas indicam uma oclusão na terceira porção do tronco braquiocefálico. Direita: Exame de ^{18}F FDG-PET/MRI revelando inflamação arterial no tronco braquiocefálico de grau III ($\text{SUV}_{\text{máx}} = 2,38$).

Tabela 1. Características demográficas dos grupos experimentais.

	ATJ (n=05)	ATJ + TF (n=12)	<i>P</i>
Parâmetros da doença			
Idade (anos)	20,4 ± 3,21	17,3 ± 3,29	0.116
Sexo feminino, n (%)	3 (60)	9 (75)	0.0341
Tempo de doença (anos)	12,6 ± 2,97	8,00 ± 3,72	0.027*
Tempo de diagnóstico (anos)	7,80 ± 5,07	9,92 ± 4,29	0.392
Hipertensos, n (%)	3 (60)	11 (92)	0.190
Tipo angiográfico, n (%)			
Tipo I	1 (20)	0 (0)	1.000
Tipo IV	2 (40)	3 (25)	0.600
Tipo V	2 (40)	9 (75)	<0.001*
ITAS score	0,00 (0,00- 0,00)	0,00 (0,00 - 0,00)	0.347
PVAS score	0,00 (0,00 - 1,00)	0,00 (0,00 - 0,00)	0.751
VDI score	2,00 (1,50 – 2,00)	2,00 (1,00 - 2,00)	0.770
PCR (mg/L)	4,72 ± 7,61	4,88 ± 6,53	0.895
VHS (mm/h)	4,40 ± 2,07	11,1 ± 10,3	0.175
Terapia biológica, n (%)			
Infliximabe	0 (0)	2 (16,6)	1.000
Leflunomide	2 (40)	1 (8,3)	0.191
Adalimumabe	1 (20)	1 (8,3)	0.514
Terapia não-biológica, n (%)			
Metotrexato	1 (20)	7 (58,5)	0.294

Prednisona	1 (20)	3 (25)	1.000
------------	--------	--------	-------

Dados expressos em média $\pm$ DP, mediana (IIQ 25-75) ou n (%). ITAS (*indian takayasu's arteritis activity score 2010*), PVAS (*vascular disease assessment score*), VDI (*vasculitis damage index*), PCR (proteína C reativa), VHS (velocidade de hemossedimentação).

Tabela 2. Características basais dos grupos experimentais.

	ATJ (n=5)	ATJ + TF (n=12)	<i>P</i>
Perfil inflamatório			
IFN- γ (pg/mL)	1,38 $\pm$ 1,01	10,3 $\pm$ 14,9	0,211
IL-10 (pg/mL)	16,1 $\pm$ 21,9	14,3 $\pm$ 14,0	0,836
IL-12p70 (pg/mL)	2,76 $\pm$ 0,49	6,59 $\pm$ 3,97	0,052*
IL-1ra (pg/mL)	110,8 $\pm$ 173,5	128,9 $\pm$ 264,9	0,890
IL1- β (pg/mL)	1,78 $\pm$ 0,56	2,92 $\pm$ 1,39	0,103
IL-6 (pg/mL)	13,0 $\pm$ 18,0	25,4 $\pm$ 36,7	0,486
TNF- α (pg/mL)	15,8 $\pm$ 8,30	14,8 $\pm$ 7,20	0,800
VEGF (pg/mL)	5,50 $\pm$ 9,04	1,77 $\pm$ 0,71	0,157
PDGF (pg/mL)	44,5 $\pm$ 44,8	776,7 $\pm$ 1479,0	0,294
DMO e composição corporal			
Massa corporal (kg)	55,0 $\pm$ 9,07	58,7 $\pm$ 13,5	0,535
IMC (kg/m ²)	20,5 $\pm$ 1,96	22,2 $\pm$ 3,40	0,309
DMO (L1-L4) (g/cm ²)	1,02 $\pm$ 0,04	0,86 $\pm$ 0,16	0,114
DMO fêmur (g/cm ²)	1,04 $\pm$ 0,11	0,85 $\pm$ 0,14	0,038*
CMO corpo total (g/cm ²)	2,20 $\pm$ 0,42	1,71 $\pm$ 0,43	0,060
DMO corpo total (g/cm ²)	1,12 $\pm$ 0,08	1,01 $\pm$ 0,14	0,128
Massa gorda (kg)	13,0 $\pm$ 5,30	18,1 $\pm$ 5,72	0,114
Massa gorda (%)	22,2 $\pm$ 6,30	32,6 $\pm$ 7,30	0,013*
Massa magra (kg)	43,4 $\pm$ 10,1	35,2 $\pm$ 7,01	0,066
Gordura visceral (g)	0,242 $\pm$ 0,165	0,274 $\pm$ 0,124	0,665

Aptidão aeróbica

VO ₂ PICO (mL/kg/min)	25,9 ± 3,88	24,8 ± 5,35	0,685
VO ₂ PCR (mL/kg/min)	23,7 ± 3,83	20,2 ± 5,0	0,188
VO ₂ LA (mL/kg/min)	18,9 ± 2,81	13,9 ± 3,61	0,013*
FC PICO (bpm/min)	179,0 ± 27,1	164,1 ± 25,2	0,293
FCR 60-segundos (bpm/min)	155,0 ± 30,9	134,8 ± 25,4	0,460
FCR 120-segundos (bpm/min)	136,4 ± 25,2	119,0 ± 23,9	0,178
Resposta cronotrópica (%)	81,6 ± 22,7	72,1 ± 15,9	0,336

Nível de atividade física

Comportamento sedentário (hora/dia)	10,9 ± 1,70	9,47 ± 1,69	0,127
Comportamento sedentário (%/dia)	75,0 ± 8,71	71,4 ± 9,64	0,482
AF leve-moderada (hora/dia)	3,08 ± 1,26	3,56 ± 1,25	0,487
AF leve-moderada (%/dia)	22,1 ± 8,15	24,6 ± 8,62	0,650
MVPA (min/dia)	23,2 ± 15,3	39,0 ± 31,3	0,305
MVPA (%/dia)	0,52 ± 0,38	0,69 ± 0,50	0,494
Número de passos (passos/dia)	7,299 ± 4,257	7,744 ± 4,627	0,824

Força muscular e funcionalidade

1-RM <i>leg-press</i> (kg)	158,3 ± 52,1	115,5 ± 33,0	0,060
1-RM supino (kg)	44,0 ± 17,4	32,8 ± 10,6	0,120
<i>Timed up-and-go</i> (seg)	5,40 ± 0,40	5,60 ± 0,40	0,378
<i>Timed-stands</i> (reps)	16,2 ± 2,00	17,0 ± 1,91	0,446

Fatores de risco cardiometabólicos

PAS (mmHg)	118,8 ± 23,3	116,2 ± 16,6	0,799
PAD (mmHg)	68,8 ± 9,70	60,5 ± 16,9	0,331

Glicemia (mg/dL)	79,4 ± 9,70	84,7 ± 8,21	0,269
Insulina (mg/dL)	12,7 ± 7,40	14,4 ± 11,0	0,759
HOMA-IR	2,55 ± 1,54	3,02 ± 2,35	0,691
Colesterol total (mg/dL)	142,2 ± 20,7	148,8 ± 33,2	0,724
HDL colesterol (mg/dL)	47,4 ± 10,9	58,9 ± 15,3	0,150
LDL colesterol (mg/dL)	79,2 ± 24,8	77,2 ± 24,2	0,877
VLDL colesterol (mg/dL)	15,6 ± 2,73	15,9 ± 3,22	0,849
Triglicerídeos (mg/dL)	67,0 ± 23,5	73,1 ± 26,6	0,664

Qualidade de vida

SF-36 Capacidade funcional	75,0 (65,0 - 97,5)	80,0 (47,5 - 95,0)	0,638
SF-36 Aparência física	60,0 (60,0 - 60,0)	50,0 (37,5 - 65,0)	0,160
SF-36 Dor	80,0 (65,0 - 90,0)	70,0 (60,0 - 100,0)	1,000
SF-36 Estado de saúde geral	70,0 (47,5 - 82,0)	60,0 (40,0 - 85,0)	1,000
SF-36 Vitalidade	55,0 (37,5 - 85,0)	100,0 (81,5 - 100,0)	0,840
SF-36 Aspecto social	100,0 (75,0 - 100,0)	100,0 (81,0 - 100,0)	0,881
SF-36 Aspecto emocional	100,0 (66,5 - 100,0)	67,0 (33,0 - 100,0)	0,265
SF-36 Saúde mental	84,0 (48,0 - 90,0)	80,0 (56,0 - 86,0)	0,685
FSS (0-63)	28,0 (15,0 - 39,0)	39,0 (20,0 - 53,0)	0,206
CHAQ (0-3)	0,0 (0,0 - 0,68)	0,08 (0,0 - 0,5)	0,781

Dados expressos em média ± DP ou mediana (IIQ 25-75). Teste T não pareado ou teste de U Mann-Whitney foi usado para calcular as diferenças entre os grupos ATJ vs. ATJ + TF * $P \leq 0,05$. IFN- γ (*interferon gamma*), IL-10 (*interleukin 10*), IL-12p70 (*interleukin 12p70*), IL-1ra (*interleukin 1 receptor antagonist*), IL-1 β (*interleukin beta*), IL-6 (*interleukin 6*), TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*), VEGF (*vascular endothelial growth factor*), PDGF (*platelet-derived growth factor*), DXA (*dual-energy x-ray absorptiometry*), IMC (índice de massa corporal), DMO (densidade mineral óssea), CMO (conteúdo mineral ósseo), AF (atividade física), MVPA (*moderate-vigorous physical activity*), 1-RM (uma repetição máxima), $\text{VO}_2 \text{ PICO}$ (consumo máximo de oxigênio), $\text{VO}_2 \text{ PCR}$ (ponto de compensação respiratória), $\text{VO}_2 \text{ LA}$ (limiar anaeróbico), FC (frequência cardíaca), FCR (frequência cardíaca de recuperação), PAS (pressão arterial sistólica), PAD (pressão arterial diastólica),

HOMA-IR (*homeostase model assesement for insulin resistance*), HDL (*high-density lipoprotein*), LDL (*low-density lipoprotein*), VLDL (*very-low-density lipoprotein*), SF-36 (*short form 36 health survey scores*), FSS (*fatigue severity scale*), CHAQ (*childhood health assessment questionnaire*).

5.1.1. Comparação transversal entre ATJ e controles saudáveis

Os resultados referentes as comparações iniciais entre os pacientes com ATJ vs. os controles saudáveis estão apresentados na tabela 3. Em relação a idade e ao IMC, pacientes e controles apresentaram valores semelhantes ($P > 0,05$). Ao compararmos os dados referentes à aptidão aeróbica como o VO_2 PICO (diferença entre médias: -9,00; 95%IC: -5,01, -12,9 ml/kg/min; $P < 0,001$), VO_2 PCR (diferença entre médias: -7,70; 95%IC: -3,93, -11,4 ml/kg/min; $P < 0,001$) e VO_2 LA (diferença entre médias: -4,10; 95%IC: 0,40, -7,80 ml/kg/min; $P = 0,033$), o grupo ATJ apresentou valores reduzidos quando comparado ao grupo CTRL, assim como os valores de FCR PICO (diferença entre médias: -15,2; 95%IC: -2,48, -27,2 bpm/min; $P = 0,028$), FCR 60-segundos (diferença entre médias: -20,4; 95%IC: -, -3,41, -37,3 bpm/min; $P = 0,029$) e resposta cronotrópica (diferença entre médias: -13,5; 95%IC: -, -3,82, -23,1 %; $P = 0,012$).

Em relação aos níveis de atividade física, os pacientes com ATJ apresentaram valores menores de MVPA (diferença entre médias: -30,8; 95%IC: 10,1, -51,4 min/dia; $P = 0,008$) e no número de passos (diferença entre médias: -4,558; 95%IC: -752,4, -8,363 passos/dia; $P = 0,017$) quando comparado ao CTRL, enquanto que o tempo gasto em atividades sedentárias foi maior (diferença entre médias: 3,10; 95%IC: 5,29, 0,73 hora/dia; $P = 0,010$) no grupo ATJ.

Apesar dos dados referentes aos fatores de risco cardiometabólicos e ao perfil inflamatório não apresentar nenhuma diferença significativa ($P < 0,05$), pacientes com ATJ apresentaram uma piora na sensibilidade à insulina, baseado nos níveis de insulina

(diferença entre médias: 5,90; 95%IC: 11,3, 0,49 mg/dL; $P = 0,070$) e no índice HOMA-IR (diferença entre médias: 1,40; 95%IC: 2,54, 0,26; $P = 0,032$). Já no perfil inflamatório sistêmico, os pacientes com ATJ apresentaram maiores concentrações de VHS (diferença entre médias: 4,70; 95%IC: -0,16, 9,56 mg/L; $P = 0,076$), IFN- γ (diferença entre médias: 6,00; 95%IC: 12,7, -0,70 pg/mL; $P = 0,078$) e IL-10 (diferença entre médias: 7,40; 95%IC: 15,7, -0,98 pg/mL; $P = 0,081$).

Ao avaliarmos a qualidade de vida através do SF-36, os pacientes com ATJ apresentaram piores escores nas subescalas de capacidade funcional ($P = 0,001$), aparência física ($P < 0,001$), estado geral de saúde ($P = 0,014$) e aspecto emocional ($P = 0,030$), enquanto que os escores de funcionalidade avaliados pelo CHAQ foram maiores no grupo ATJ ($P = 0,002$).

Tabela 3. Características basais dos grupos ATJ e grupo controle saudável.

	ATJ (n=17)	CRTL (n=17)	95% IC ATJ vs. CTRL	<i>P</i>
DMO e composição corporal				
Idade (anos)	18,4 ± 3,41	18,4 ± 3,61	0,00 (2,45 a -2,45)	0,985
Massa corporal (kg)	56,1 ± 10,7	61,1 ± 13,6	-5,00 (3,55 a -13,5)	0,266
BMI (kg/m ²)	17,7 ± 2,60	18,3 ± 3,70	-0,60 (1,63 a -2,83)	0,603
DMO (L1-L4) (g/cm ²)	0,89 ± 0,16	1,06 ± 0,19	-0,20 (-0,05 a -0,29)	0,021
DMO fêmur (g/cm ²)	0,89 ± 0,17	1,01 ± 0,17	-0,10 (0,00 a -0,24)	0,082
CMO corpo total (g/cm ²)	1,86 ± 0,48	2,36 ± 0,67	-0,50 (-0,09 a -0,91)	0,033
DMO corpo total (g/cm ²)	1,03 ± 0,12	1,15 ± 0,16	-0,10 (-0,02 a -0,22)	0,038
Massa gorda (kg)	17,1 ± 5,76	14,6 ± 7,68	2,50 (-2,24 a 7,24)	0,367
Massa gorda (%)	30,1 ± 8,30	22,1 ± 9,10	8,00 (1,92 a 14,1)	0,025
Massa magra (kg)	37,9 ± 8,69	46,6 ± 12,9	-8,70 (-1,02 a -16,4)	0,045
Gordura visceral (g)	0,275 ± 0,129	0,203 ± 0,104	0,70 (-0,10 a 1,54)	0,136
Aptidão aeróbica				
VO ₂ PICO (mL/kg/min)	25,1 ± 4,91	34,1 ± 6,31	-9,00 (-5,06 a -12,9)	<0,001*
VO ₂ PCR (mL/kg/min)	21,2 ± 4,82	28,9 ± 5,82	-4,10 (-0,47 a -7,73)	<0,001*
VO ₂ LA (mL/kg/min)	15,4 ± 4,11	19,5 ± 6,10	-7,70 (-3,98 a -11,4)	0,033*
FC PICO (bpm/min)	171,6 ± 22,4	186,8 ± 11,3	-15,2 (-2,81 a -25,6)	0,028*
FCR 60-segundos (bpm/min)	140,7 ± 27,8	161,1 ± 18,9	-20,4 (-3,79 a -37,0)	0,029*
FCR 120-segundos (bpm/min)	124,2 ± 24,9	131,2 ± 18,4	-7,00 (8,30 a -22,3)	0,385
Resposta cronotrópica (%)	74,9 ± 17,9	88,4 ± 6,50	-13,5 (-4,09 a -22,9)	0,012*
Nível de atividade física				
Comp. sedentário (hora/dia)	9,91 ± 1,80	6,90 ± 4,22	3,01 (5,29 a 0,73)	0,010*
Comportamento sedentário (%/dia)	72,5 ± 9,31	66,5 ± 8,32	6,00 (12,2 a -0,17)	0,082
AF leve-moderada (hora/dia)	3,05 ± 1,40	2,7 ± 1,80	0,40 (1,48 a -0,78)	0,618

AF leve-moderada (%/dia)	24,1 ± 8,30	25,7 ± 5,30	-1,60 (3,29 a -6,49)	0,546
MVPA (min/dia)	34,4 ± 28,1	65,2 ± 30,1	-30,8 (-10,4 a -51,4)	0,008*
MVPA (%/dia)	0,61 ± 0,50	1,31 ± 0,62	-0,70 (-0,31 a -1,09)	0,002*
Número de passos (passos/dia)	7,889 ± 4,237	12,447 ± 6,377	-4,558 (-775,6 a -8,340)	0,017*

Fatores de risco cardiometabólicos

PAS (mmHg)	110,9 ± 15,3	104,8 ± 8,12	6,10 (-2,45 a 14,6)	0,225
PAD (mmHg)	64,4 ± 9,30	68,3 ± 8,20	-3,90 (2,23 a -10,0)	0,251
Glicose (mg/dL)	83,1 ± 8,71	82,4 ± 5,02	0,70 (5,66 a -4,26)	0,774
Insulina (mg/dL)	13,9 ± 9,80	8,00 ± 3,90	5,90 (11,1 a 0,69)	0,070
HOMA-IR	2,90 ± 2,10	1,50 ± 0,80	1,40 (2,51 a 0,29)	0,032*
Colesterol total (mg/dL)	151,2 ± 19,5	156,2 ± 18,9	-5,00 (8,65 a -18,6)	0,478
HDL colesterol (mg/dL)	53,4 ± 13,6	66,1 ± 14,1	-12,7 (-3,02 a -22,4)	0,017*
LDL colesterol (mg/dL)	82,0 ± 17,0	75,6 ± 13,9	6,40 (17,2 a -4,45)	0,270
VLDL colesterol (mg/dL)	15,8 ± 3,01	14,5 ± 3,20	1,30 (3,47 a -0,87)	0,242
Triglicerídeos (mg/dL)	71,3 ± 25,2	59,2 ± 16,1	12,1 (26,9 a -2,67)	0,131

Perfil inflamatório

PCR (mg/L)	4,80 ± 6,60	1,80 ± 1,60	3,00 (6,36 a -0,36)	0,128
VHS (mm/h)	9,20 ± 9,20	4,50 ± 2,50	4,70 (9,41 a -0,01)	0,076
IFN-γ (pg/mL)	7,70 ± 13,1	1,70 ± 0,90	6,00 (12,5 a -0,49)	0,078
IL-10 (pg/mL)	14,9 ± 16,0	7,50 ± 3,80	7,40 (15,5 a -0,72)	0,081
IL-12p70 (pg/mL)	5,50 ± 3,80	4,80 ± 1,90	0,70 (2,78 a -1,38)	0,551
IL-1ra (pg/mL)	123,6 ± 236,3	34,80 ± 15,20	88,8 (205,7 a -28,2)	0,143
IL1-β (pg/mL)	2,50 ± 1,30	2,20 ± 0,40	0,30 (0,97 a -0,37)	0,237
IL-6 (pg/mL)	21,7 ± 32,3	15,2 ± 28,5	6,50 (27,7 a -14,7)	0,542
TNF-α (pg/mL)	15,1 ± 7,30	13,2 ± 6,60	1,90 (6,76 a -2,96)	0,443
VEGF (pg/mL)	2,86 ± 4,89	1,75 ± 0,60	1,11 (-1,32 a 3,54)	0,337
PDGF (pg/mL)	561,5 ± 1273,8	766,5 ± 1619,9	-205,0 (812,4 a -1222,4)	0,700

Qualidade de vida

SF-36 Capacidade funcional	75,0 (55,0 – 97,5)	100,0 (95,0 – 100,0)	-	0,001*
SF-36 Aparência física	70,0 (58,7 – 83,1)	86,2 (82,5 – 91,8)	-	>0,001*
SF-36 Dor	80,0 (70,0 – 100,0)	80,0 (60,0 – 80,0)	-	0,183
SF-36 Estado de saúde geral	70,0 (47,5 – 82,0)	85,0 (70,0 – 90,0)	-	0,014*
SF-36 Vitalidade	60,0 (52,5 – 85,0)	70,0 (52,5 – 85,0)	-	0,445
SF-36 Aspecto social	100,0 (81,5 – 100,0)	88,0 (75,0 – 100,0)	-	0,112
SF-36 Aspecto emocional	100,0 (50,0 – 100,0)	100,0 (100,0 – 100,0)	-	0,030*
SF-36 Saúde mental	80,0 (76,0 – 86,0)	84,0 (74,0 – 100,0)	-	0,688
Fatigue severity scale (0-63)	36,0 (18,0 – 49,0)	27,5 (17,5 – 30,2)	-	0,117
CHAQ (0-3)	0,05 (0,00 – 0,50)	0,00 (0,00 – 0,00)	-	0,002*

Dados expressos em média $\pm$ DP ou mediana (IIQ 25-75). Teste T não pareado ou teste de U Mann-Whitney foi usado para calcular as diferenças entre os grupos ATJ vs. CTRL. * $P \leq 0,05$. IMC (índice de massa corporal), DMO (densidade mineral óssea), CMO (conteúdo mineral ósseo), VO_2 PICO (consumo máximo de oxigênio), VO_2 PCR (ponto de compensação respiratória), VO_2 LA (limiar anaeróbico), FC (frequência cardíaca), FCR (frequência cardíaca de recuperação), AF (atividade física), MVPA (*moderate-vigorous physical activity*), PAS (pressão arterial sistólica), PAD (pressão arterial diastólica), HOMA-IR (*homeostase model assesement for insulin resistance*), HDL (*high-density lipoprotein*), LDL (*low-density lipoprotein*), VLDL (*very-low-density lipoprotein*), PCR (proteína C reativa), VHS (velocidade de hemossedimentação), IFN- γ (*interferon gamma*), IL-10 (*interleukin 10*), IL-12p70 (*interleukin 12p70*), IL-1ra (*interleukin 1 receptor antagonist*), IL-1 β (*interleukin beta*), IL-6 (*interleukin 6*), TNF- α (*tumor necrosis factor alfa*), VEGF (*vascular endothelial growth factor*), PDFG (*platelet-derived grown factor*), SF-36 (*short form 36 health survey scores*), CHAQ (*childhood health assessment questionnaire*).

5.2. Efeitos do treinamento físico na arterite de Takayasu juvenil

Os dados referentes a inflamação arterial, avaliados pela [^{18}F] FDG-PET/MRI, estão apresentados na figura 5 e na tabela 4. Após o período de intervenção, o grupo ATJ + TF reduziu a frequência de artérias classificadas como grau III ($\text{SUV}_{\text{máx}} > \text{SUV}_{\text{fígado}}$), enquanto que grupo ATJ aumentou a frequência das artérias do mesmo grau ($P = 0,007$; Figura 5, painel A). Para ilustrar nossos achados, no painel B da figura 5, uma paciente de 20 anos de idade apresentou no período PRÉ um $\text{SUV}_{\text{máx}}$ de 3,41 na

aorta ascendente, com classificação grau III. Após o período de intervenção, houve uma redução $SUV_{\text{máx}}$ para 2,61, classificação grau II.

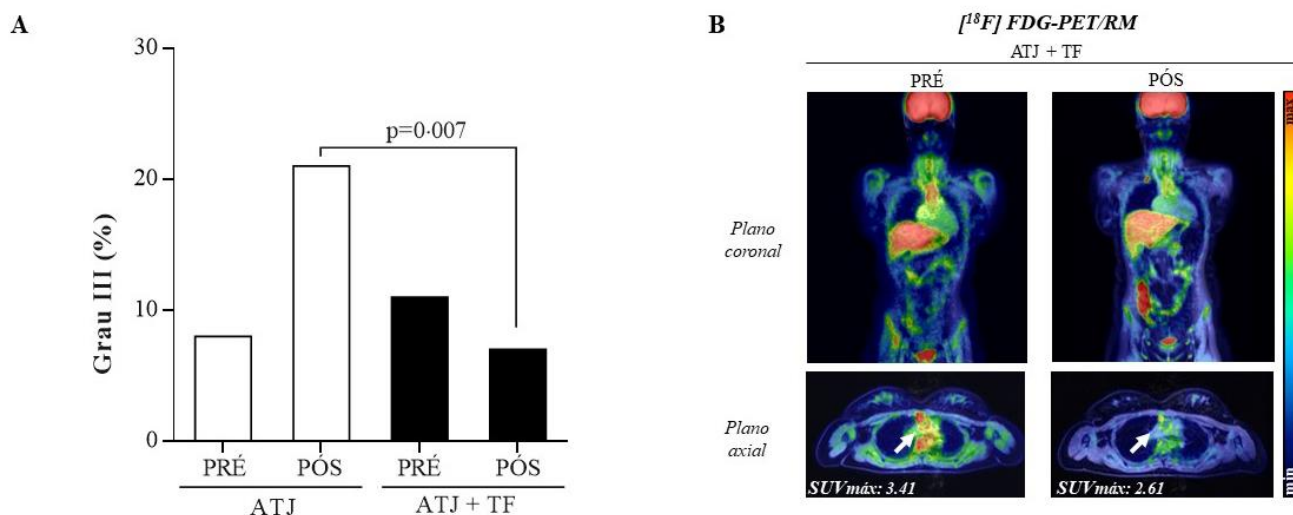


Figura 5. Painel A: Distribuição das artérias classificadas como grau III ($SUV_{\text{máx}} > SUV$ fígado). Painel B: Imagem ilustrativa de um exame de $[^{18}\text{F}] \text{ FDG-PET/MRI}$ de uma paciente com 20 anos de idade.

A tabela 4 apresenta os dados referentes as análises das artérias pelo $SUV_{\text{máx}}$. Houve redução significativa nos valores de $SUV_{\text{máx}}$. Houve apenas uma tendência à diferença no grupo ATJ + TF na artéria carótida direita (diferença média estimada: -0,55; 95%IC: -0,08, -1,18; $P = 0,080$), e na artéria vertebral direita (diferença média estimada: -0,37; 95%IC: -0,04, -0,79; $P = 0,070$). Os outros ramos não apresentaram redução significantes (todos $P > 0,05$).

Tabela 4. Efeito de 12 semanas de treinamento físico nos valores de $[SUV_{\text{máx}}]$, avaliado pela ^{18}F FDG-PET/RM em pacientes com arterite de Takayasu juvenil.

	ATJ (n=05)		ATJ + TF (n=09)		Δ (95% IC) ATJ + TF vs. ATJ)	<i>P</i>
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS		
$SUV_{\text{máx}}$ fígado	2,46 $\pm$ 0,47	2,22 $\pm$ 0,21	2,82 $\pm$ 0,44	2,75 $\pm$ 0,35	0,16 (-0,25 a 0,58)	0,411
Artéria carótida direita	1,82 $\pm$ 0,28	2,20 $\pm$ 0,70	1,91 $\pm$ 0,18	1,73 $\pm$ 0,28	-0,55 (0,08 a -1,18)	0,080
Artéria carótida esquerda	1,99 $\pm$ 0,12	2,45 $\pm$ 1,22	1,76 $\pm$ 0,16	1,72 $\pm$ 0,28	-0,50 (0,45 a -1,46)	0,270
Artéria vertebral direita	1,54 $\pm$ 0,41	1,63 $\pm$ 0,17	1,82 $\pm$ 0,18	1,53 $\pm$ 0,40	-0,37 (0,04 a -0,79)	0,070
Artéria vertebral esquerda	1,68 $\pm$ 0,53	1,64 $\pm$ 0,47	1,68 $\pm$ 0,15	1,67 $\pm$ 0,42	0,01 (-0,65 a 0,69)	0,955
Aorta ascendente	2,39 $\pm$ 0,37	2,47 $\pm$ 0,25	2,73 $\pm$ 0,44	2,64 $\pm$ 0,34	-0,16 (0,43 a -0,75)	0,549
Arco aórtico	1,80 $\pm$ 0,18	1,87 $\pm$ 0,18	2,48 $\pm$ 0,28	2,63 $\pm$ 0,41	0,08 (-0,53 a 0,69)	0,777
Aorta descendente	1,95 $\pm$ 0,33	1,91 $\pm$ 0,16	2,21 $\pm$ 0,29	2,22 $\pm$ 0,27	0,04 (-0,30 a 0,39)	0,798
Artéria braquiocefálica	1,72 $\pm$ 0,27	1,95 $\pm$ 0,35	2,09 $\pm$ 0,40	2,19 $\pm$ 0,35	-0,12 (0,31 a -0,56)	0,538
Artéria subclávia direita	1,33 $\pm$ 0,44	1,48 $\pm$ 0,29	1,63 $\pm$ 0,40	1,74 $\pm$ 0,51	-0,03 (0,68 a -0,76)	0,907

Artéria subclávia esquerda	1,37 ± 0,23	1,74 ± 0,57	1,67 ± 0,40	1,74 ± 0,40	-0,31 (0,35 a -0,97)	0,321
Tronco pulmonar	2,47 ± 0,98	1,88 ± 0,23	2,32 ± 0,67	2,05 ± 0,39	0,31 (-0,73 a 1,36)	0,521
Tronco celíaco	1,38 ± 0,21	1,48 ± 0,14	2,21 ± 0,54	1,99 ± 0,63	-0,31 (0,47 a -1,10)	0,395
Artéria mesentérica superior	1,48 ± 0,18	1,47 ± 0,19	1,69 ± 0,37	1,74 ± 0,36	0,06 (-0,42 a 0,55)	0,769
Aorta abdominal	1,75 ± 0,18	1,67 ± 0,18	2,35 ± 0,45	2,27 ± 0,28	0,01 (-0,33 a 0,34)	0,962
Artéria renal direita	3,58 ± 2,35	3,61 ± 2,19	2,29 ± 1,35	2,36 ± 1,27	0,05 (-2,32 a 2,42)	0,963
Artéria renal esquerda	2,01 ± 0,81	1,99 ± 0,36	2,96 ± 3,25	4,79 ± 5,29	1,85 (1,74 a 5,45)	0,278
Artéria mesentérica inferior	1,30 ± 0,26	1,42 ± 0,26	1,56 ± 0,59	1,50 ± 0,23	-0,17 (0,31 a -0,67)	0,441
Artéria ilíaca direita	1,85 ± 0,62	1,82 ± 0,26	2,44 ± 0,64	1,87 ± 0,45	-0,41 (0,70 a -1,54)	0,419
Artéria ilíaca esquerda	1,55 ± 0,34	1,59 ± 0,34	1,78 ± 0,35	1,72 ± 0,38	-0,03 (0,39 a -0,46)	0,856

Dados expressos em média ± DP, intervalo de confiança estimado do delta (PÓS-PRÉ) (95% intervalo de confiança [95% IC]) e nível de significância (P) ATJ + TF vs. ATJ). * $P < 0,05$. SUV (*standard uptake value*).

Os dados referentes aos marcadores de inflamação sistêmica estão apresentados na tabela 6. O grupo ATJ + TF reduziu os níveis de IL-1 β (diferença média estimada: -1,76; 95%IC: -3,57, 0,03 pg/mL; $P = 0,053$) quando comparado ao grupo ATJ. Nenhuma outra diferença foi observada no perfil de citocinas pró e anti-inflamatórias (todos $P > 0,05$).

Em relação a composição corporal, o grupo ATJ + TF apresentou uma redução da gordura visceral após o período de intervenção (diferença média estimada: -0,22; 95%IC: -0,01, -0,44 g; $P = 0,040$), não havendo nenhuma diferença estatisticamente significativa nas outras variáveis mencionadas (todos $P > 0,050$).

Ainda em relação aos efeitos do treinamento físico, nossos pacientes apresentaram uma redução no comportamento sedentário (%/dia) (diferença média estimada: -7,92; 95%IC: -1,67, -17,5 %/dia; $P = 0,097$) e aumentaram a atividade física leve-moderada (%/dia), assim como o número de passos por dia (diferença média estimada: 6,82; 95%IC: 13,8, -0,22 %/dia; $P = 0,056$ e diferença média estimada: 7,131; 95%IC: 1,117, 2,489 passos/dia; $P = 0,011$) quando comparados ao grupo que não realizou a intervenção. Os dados referentes ao MVPA foram semelhantes entre os grupos ($P > 0,05$).

Os parâmetros de força e funcionalidade estão ilustrados na tabela 5. Os pacientes do grupo ATJ + TF obtiveram aumento nos valores de força máxima avaliados pelo teste de 1-RM no *leg-press* (diferença média estimada: 23,9; 95%IC: 6,44, 41,4 kg; $P = 0,042$) e supino (diferença média estimada: 7,01; 95%IC: 1,56, 12,4 kg; $P = 0,015$) e um melhor desempenho no *Timed-up-and-go* (diferença média estimada: -0,50; 95%IC: -0,17, -0,82 seg; $P = 0,005$) e no *Timed-stands* (diferença média estimada: 2,75; 95%IC: 0,70, 4,80 reps; $P = 0,012$). Não foram encontradas

mudanças na aptidão aeróbica e na força de preensão manual após o período de intervenção (todos $P > 0,050$).

O grupo ATJ + TF apresentou aumento no componente físico do SF-36 ($P=0.012$), o dado está representa no final da tabela 5. Não houveram diferenças nos dados referentes aos parâmetros da doença, fadiga e funcionalidade avaliada pelo CHAQ ao final da intervenção (todos $P > 0,05$).

Tabela 5. Efeito de 12 semanas de treinamento físico no perfil inflamatório, composição corporal, níveis de atividade física, capacidade aeróbica e fatores de risco cardiometabólicos em pacientes com arterite de Takayasu juvenil.

	ATJ (n=05)		ATJ + TF (n=09)		Δ (95% IC)	<i>P</i>
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	ATJ + TF vs. ATJ)	
PCR (mg/mL)	4,72 ± 7,61	4,40 ± 8,77	4,88 ± 6,53	3,52 ± 4,08	-0,52 (3,20 a -4,25)	0,764
VHS (mm/h)	4,40 ± 2,07	3,40 ± 1,14	11,1 ± 10,3	7,37 ± 4,03	-2,33 (7,24 a -11,9)	0,605
IFN-γ (pg/mL)	1,38 ± 1,01	2,20 ± 2,06	10,3 ± 14,9	5,34 ± 8,77	-7,72 (-24,9 a 9,45)	0,346
IL-10 (pg/mL)	16,1 ± 21,9	8,41 ± 4,51	14,3 ± 14,0	9,79 ± 9,12	3,55 (-17,8 a 24,9)	0,723
IL-12p70 (pg/mL)	2,75 ± 0,48	3,73 ± 1,57	6,58 ± 3,96	4,70 ± 3,09	-2,49 (0,99 a -5,98)	0,145
IL-1ra (pg/mL)	110,7 ± 173,4	169,9 ± 294,7	128,9 ± 264,8	50,6 ± 36,7	-61,8 (28,0 a -151,8)	0,159
IL1-β (pg/mL)	1,78 ± 0,56	2,70 ± 2,43	2,86 ± 1,33	2,50 ± 1,17	-1,76 (0,03 a -3,57)	0,053*
IL-6 (pg/mL)	12,9 ± 18,0	19,7 ± 34,0	25,4 ± 36,6	9,72 ± 12,2	8,31 (68,0 a -51,3)	0,766

TNF- α (pg/mL)	15,7 $\pm$ 8,33	13,9 $\pm$ 2,93	14,75 $\pm$ 7,16	11,4 $\pm$ 3,44	1,77 (12,3 a -8,79)	0,720
VEGF (pg/mL)	5,50 $\pm$ 9,04	1,75 $\pm$ 0,94	1,77 $\pm$ 0,71	1,39 $\pm$ 0,45	3,39 (-3,10 a 9,89)	0,277
PDGF (pg/mL)	44,5 $\pm$ 44,8	46,9 $\pm$ 28,8	776,7 $\pm$ 1479,0	381,0 $\pm$ 663,6	-523,2 (1256 a -2,303)	0,533
Massa corporal (kg)	58,7 $\pm$ 13,5	59,1 $\pm$ 14,5	55,0 $\pm$ 9,7	54,5 $\pm$ 8,03	-0,96 (1,27 a -3,20)	0,367
IMC (kg/m ²)	20,4 $\pm$ 1,92	20,4 $\pm$ 2,12	22,2 $\pm$ 3,4	22,0 $\pm$ 3,80	0,03 (1,53 a -1,47)	0,960
DMO (L1-L4) (g/cm ²)	1,02 $\pm$ 0,04	1,02 $\pm$ 0,04	0,86 $\pm$ 0,16	0,92 $\pm$ 0,11	0,03 (0,09 a -0,02)	0,262
DMO fêmur (g/cm ²)	1,04 $\pm$ 0,11	1,02 $\pm$ 0,13	0,85 $\pm$ 0,14	0,85 $\pm$ 0,11	0,03 (0,07 a -0,01)	0,117
CMO corpo total (g/cm ²)	2,20 $\pm$ 0,42	2,22 $\pm$ 0,43	1,71 $\pm$ 0,43	1,71 $\pm$ 0,17	-0,01 (0,05 a -0,06)	0,783
DMO corpo total (g/cm ²)	1,12 $\pm$ 0,08	1,12 $\pm$ 0,08	1,01 $\pm$ 0,14	1,05 $\pm$ 0,11	0,02 (0,10 a -0,05)	0,487
Massa gorda (kg)	13,0 $\pm$ 5,30	13,1 $\pm$ 5,75	18,1 $\pm$ 5,72	19,1 $\pm$ 5,40	-0,53 (2,05 a -3,11)	0,661
Massa gorda (%)	22,2 $\pm$ 6,30	22,0 $\pm$ 5,80	32,6 $\pm$ 7,30	32,4 $\pm$ 7,01	-0,75 (1,57 a -3,07)	0,494
Massa magra (kg)	43,4 $\pm$ 10,1	43,7 $\pm$ 10,3	35,2 $\pm$ 7,01	33,6 $\pm$ 3,50	-0,23 (1,29 a -1,76)	0,746
Gordura visceral (g)	0,242 $\pm$ 0,165	0,243 $\pm$ 0,174	0,274 $\pm$ 0,124	0,266 $\pm$ 0,123	-0,22 (-0,01 a -0,44)	0,040*

Comportamento sedentário (hora/dia)	10,9 ± 1,70	11,1 ± 1,58	9,47 ± 1,69	8,66 ± 1,51	-1,02 (0,25 a -2,30)	0,105
Comportamento sedentário (%/dia)	75,0 ± 8,71	80,7 ± 5,36	71,4 ± 9,64	69,6 ± 12,2	-7,92 (1,67 a -17,5)	0,097
AF leve-moderada (hora/dia)	3,08 ± 1,26	2,38 ± 0,84	3,56 ± 1,25	3,26 ± 1,43	0,43 (1,28 a -0,41)	0,288
AF leve-moderada (%/dia)	22,1 ± 8,15	17,0 ± 5,88	24,6 ± 8,62	25,3 ± 8,89	6,82 (13,8 a -0,22)	0,056*
MVPA (min/dia)	23,2 ± 15,3	22,2 ± 10,7	39,0 ± 31,3	38,0 ± 36,6	-4,16 (13,8 a -22,2)	0,624
MVPA (%/dia)	0,52 ± 0,38	0,49 ± 0,34	0,69 ± 0,50	0,76 ± 0,64	0,02 (0,42 a -0,36)	0,875
Número de passos (passos/dia)	7,299 ± 4,257	6,348 ± 3,097	7,744 ± 4,627	12,890 ± 6,143	7,132 (1,177 a 2,489)	0,011*
1-RM <i>leg-press</i> (kg)	158,3 ± 52,1	165 ± 43,5	115,5 ± 33,0	148,1 ± 40,0	23,9 (6,44 a 41,48)	0,042*
1-RM supino (kg)	44,0 ± 17,4	42,6 ± 13,1	32,8 ± 10,6	38,8 ± 11,8	7,01 (1,56 a 12,45)	0,015*
<i>Timed up-and-go</i> (seg)	5,40 ± 0,40	5,52 ± 0,24	5,60 ± 0,40	5,21 ± 0,25	-0,50 (-0,17 a -0,82)	0,005*
<i>Timed-stands</i> (reps)	16,2 ± 2,00	16,0 ± 1,50	17,0 ± 1,91	19,39 ± 1,36	2,75 (0,70 a 4,80)	0,012*
VO ₂ LA (mL/kg/min)	18,9 ± 2,81	17,5 ± 3,02	13,9 ± 3,61	13,1 ± 4,90	0,37 (-3,12 a 3,87)	0,924
VO ₂ PCR (mL/kg/min)	23,7 ± 3,83	24,2 ± 3,12	20,2 ± 5,0	20,9 ± 7,65	0,21 (-4,59 a 5,01)	0,750

VO ₂ PICO (mL/kg/min)	25,9 ± 3,88	26,4 ± 3,74	24,8 ± 5,35	25,8 ± 8,21	-0,67 (-5,22 a 3,86)	0,819
FC _{pico} (bpm/min)	179,0 ± 27,1	186,4 ± 15,5	164,1 ± 25,2	162,6 ± 22,1	-6,40 (1,79 a -24,5)	0,458
FCR _{60-segundos} (bpm/min)	155,0 ± 30,9	152,8 ± 30,1	134,8 ± 25,4	137,1 ± 28,8	-9,66 (6,30 a -25,6)	0,460
FCR _{120-segundos} (bpm/min)	136,4 ± 25,2	131,6 ± 22,9	119,0 ± 23,9	121,6 ± 25,9	5,97 (-11,1 a 23,0)	0,333
Resposta cronotrópica (%)	81,6 ± 22,7	90,5 ± 15,4	72,1 ± 15,9	70,0 ± 16,7	7,17 (-8,33 a 22,6)	0,211
Glicemia em jejum (mg/dL)	79,4 ± 9,71	80,0 ± 8,80	84,6 ± 8,12	81,4 ± 6,29	-3,26 (3,77 a -10,31)	0,332
Insulina em jejum (mg/dL)	10,3 ± 5,30	13,1 ± 8,11	14,3 ± 10,9	12,4 ± 5,29	-2,27 (2,79 a -7,33)	0,347
HOMA-IR	2,55 ± 1,54	3,07 ± 1,81	3,02 ± 2,35	2,40 ± 1,03	-0,53 (0,49 a -1,57)	0,277
Colesterol total (mg/dL)	142,2 ± 20,6	149,4 ± 18,8	148,0 ± 33,2	140,8 ± 38,3	-12,7 (8,16 a -33,6)	0,208
HDL colesterol (mg/dL)	47,4 ± 10,8	54,5 ± 25,04	55,9 ± 14,2	59,7 ± 15,9	-4,55 (9,26 a -18,3)	0,486
LDL colesterol (mg/dL)	79,2 ± 24,7	76,8 ± 30,27	83,1 ± 12,8	77,0 ± 20,2	-5,26 (13,4 a -23,9)	0,550
VLDL colesterol (mg/dL)	15,6 ± 2,70	18,2 ± 4,10	15,9 ± 3,20	17,7 ± 3,63	0,84 (7,38 a -5,69)	0,783
Triglicerídeos (mg/dL)	4,72 ± 7,61	4,40 ± 8,78	5,21 ± 6,59	2,17 ± 2,65	-13,4 (21,9 a -48,8)	0,422

ITAS score (u.a.)	0,00 (0,00-0,50)	0,00 (0,00-0,50)	0,00 (0,00-0,50)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,157
PVAS score (u.a.)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-0,50)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,0-0,00)	1,000
VDI score (u.a.)	2,00 (2,00-2,50)	2,00 (1,50-2,00)	1,00 (2,00-2,50)	1,00 (1,00-2,50)	1,00 (1,00-2,50)	0,317
Domínio físico SF-36 (u.a.)	70,0 (60,0-82,3)	86,2 (61,8-94,3)	66,2 (51,2-84,3)	85,0 (69,3-86,8)	-	0,012*
Domínio mental SF-36 (u.a.)	82,7 (58,7-92,7)	84,7 (61,7-91,8)	79,7 (53,2-88,1)	67,0 (55,2-85,8)	-	0,575
Fatigue severity scale (0-63) (u.a)	28,0 (15,0 - 39,0)	26,0 (22,0 - 41,0)	39,0 (20,0 - 53,0)	37,0 (24,0 - 42,0)	-	0,763
CHAQ (0-3) (u.a.)	0,0 (0,0 - 0,68)	0,0 (0,0 - 0,56)	0,08 (0,0 - 0,5)	0,00 (0,0 - 0,12)	-	0,102

Dados expressos em média $\pm$ DP, mediana (IIQ 25-75), intervalo de confiança estimado do delta (PÓS-PRÉ) [95% intervalo de confiança (95% IC)] e nível de significância (p) entre delta ATJ + TF vs. ATJ. * $P < 0,05$. PCR (proteína C reativa), VHS (velocidade de hemossedimentação), IFN- γ (*interferon gamma*), IL-10 (*interleukin 10*), IL-12p70 (*interleukin 12p70*), IL-1ra (*interleukin 1 receptor antagonist*), IL-1 β (*interleukin beta*), IL-6 (*interleukin 6*), TNF- α (*tumor necrosis factor alfa*), VEGF (*vascular endothelial growth factor*), PDGF (*platelet-derived grown factor*), DXA (dual-energy x-ray absorptiometry), IMC (índice de massa corporal), DMO (densidade mineral óssea), CMO (conteúdo mineral ósseo), AF (atividade física), MVPA (*moderate-vigorous physical activity*), 1-RM (uma repetição máxima), VO₂ PICO (consumo máximo de oxigênio), VO₂ PCR (ponto de compensação respiratória), VO₂ LA (limiar anaeróbico), FC (frequência cardíaca), FCR (frequência cardíaca de recuperação), HOMA-IR (*homeostase model assesement for insulin resistance*), HDL (*high-density lipoprotein*), LDL (*low-density*

lipoprotein), VLDL (*very-low-density lipoprotein*), ITAS (*indian takayasu's arteritis activity score 2010*), PVAS (*vascular disease assessment score*), VDI (*vasculitis damage index*), SF-36 (*short form 36 health survey scores*), CHAQ (*childhood health assessment questionnaire*).

6. DISCUSSÃO

O monitoramento vascular na ATJ é imprescindível devido as características inflamatórias e progressivas inerentes da doença e suas recidivas. Neste estudo multicêntrico, avaliamos através de métodos padrão-ouro as possíveis variáveis que poderiam ser influenciadas pela prática do exercício físico. Como desfecho primário, avaliamos seus efeitos sobre a inflamação sistêmica e da parede arterial em pacientes com ATJ. Da mesma forma, avaliamos parâmetros secundários (*i.e.*, composição corporal, nível de atividade física, força e função muscular, capacidade aeróbica, fatores de risco cardiometabólicos, parâmetros relacionados à doença e qualidade de vida). Concomitante à essas análises, comparamos nossos pacientes a um grupo controle saudável para composição corporal, aptidão aeróbica, nível de atividade física, fatores de risco cardiometabólicos, perfil inflamatório sistêmico e qualidade de vida.

Na figura 6 podemos visualizar os principais achados deste estudo. Após 12 semanas de treinamento físico em casa, o grupo ATJ + TF apresentou uma redução na distribuição de artérias classificadas como grau III. Adicionalmente, houve redução da gordura visceral, aumento da força, funcionalidade, nível de atividade física espontânea (*i.e.*, número de passos por dia) e melhora da vitalidade, avaliada pelo SF-36 (todos $P < 0,05$).

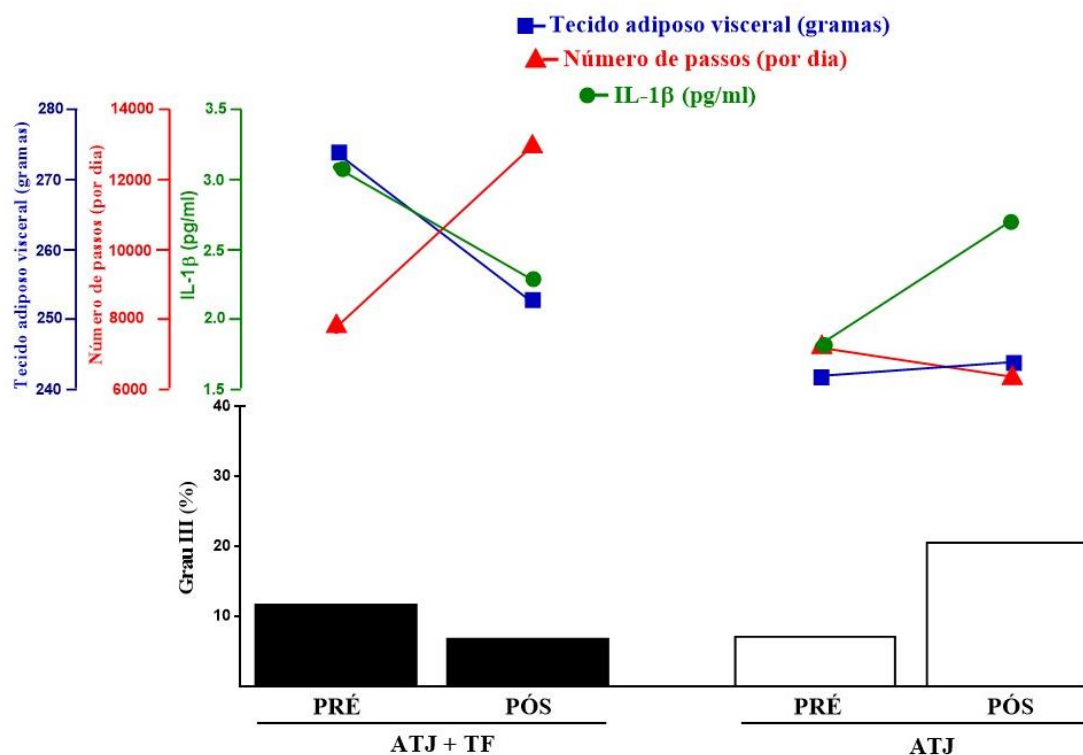


Figura 6. Principais achados do estudo após 12 semanas de treinamento físico em casa em pacientes com arterite de Takayasu juvenil. Nota-se que a melhora induzida pelo exercício na inflamação arterial de grau III foi refletida por reduções nos níveis de gordura visceral, de IL-1 β (tendência à significância) e aumentos nos níveis de atividade física.

As análises transversais revelaram que nossos pacientes apresentaram baixa densidade mineral óssea (DMO) (*i.e.*, DMO L1-L4, DMO fêmur e DMO corpo total), conteúdo mineral ósseo total e maiores quantidades de massa gorda quando comparado a seus pares saudáveis (todos $P < 0,05$). A avaliação da aptidão aeróbica foi realizada através do teste ergoespirométrico máximo em todos os voluntários deste estudo. O grupo ATJ apresentou capacidade aeróbica diminuída (*i.e.*, VO_2 PICO, VO_2 PCR, VO_2 LA, FCR PICO, FCR 60-segundos e resposta cronotrópica; todos $P < 0,05$), baixos níveis de atividade física

(i.e., número de passos por dia, tempo sedentário e MVPA) e baixos escores de qualidade de vida (todos $P < 0,05$).

Nossos achados também são corroborados em outras doenças reumáticas pediátricas como no LESJ (Compeyrot-Lacassagne et al. 2007), DMJ (Stewart et al. 2003) e AIJ (Lien et al. 2003; De Castro et al. 2005). A osteoporose, conhecida pela diminuição da DMO tem sido cada vez mais reportada em crianças nessas condições, principalmente as que são tratadas continuamente com glicocorticoides. A duração, gravidade da doença, dieta e nível de atividade física são fatores de riscos adicionais que juntos, contribuem para a diminuição da DMO, desenvolvimento da osteoporose e aumento no risco de fraturas (Alsufyani et al. 2005).

Dhillon e colaboradores realizaram exames de DXA em 22 pacientes com LES (12 em uso corticosteroides, 10 sem corticosteroides, 14 pacientes em uso de corticosteroides sem LES e 10 controles saudáveis). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos, entretanto, pacientes com LES apresentaram baixa DMO quando comparado ao grupo controle. Apenas dois estudos avaliaram os potenciais fatores de risco para diminuição da DMO no LESJ usando a técnica do DXA. Castro e colaboradores avaliaram a DMO em 16 pacientes com LESJ, não encontrando correlação significativa entre a redução da massa óssea e doses cumulativas de corticosteroides. Trapani e colaboradores relataram uma correlação inversa entre a DMO e a dose cumulativa de corticosteroides, não encontrando correlação significativa entre a DMO e a atividade ou duração da doença. Mesmo que essas crianças não desenvolvam complicações de baixa massa óssea durante a infância ou adolescência, parece possível que muitas delas não atinjam um pico normal de massa óssea no início da vida adulta e, portanto, corram maiores riscos em desenvolver fraturas de quadril e coluna vertebral.

A inatividade física (Bos et al. 2016) e o comportamento sedentário (Ford e Caspersen, 2012) são, em conjunto com a hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade e baixa aptidão cardiorrespiratória preditores independentes para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Myers 2003; Ruiz et al. 2007; So et al. 2013; Bos et al. 2016). Crianças e adolescentes com doenças reumáticas são frequentemente hipoativos (Takken et al. 2005; van Brussel et al. 2007; Hulsege et al. 2015; Pinto et al. 2016), o que em suma, contribui com a piora dos sintomas clínicos da doença e predispõe-os à um estilo de vida inativo (Gualano et al. 2017). Esse círculo vicioso, poderia ser interrompido pelo aumento no nível de atividade física e pela inserção de exercícios físicos na rotina desses pacientes.

Nas doenças reumatológicas pediátricas, a redução da aptidão aeróbia e sinais de disfunção autonômica são preditores independentes de mortalidade (van Brussel et al. 2007; Prado et al. 2013). Pacientes com AT apresentam elevado risco cardiovascular associado à comorbidades como estenose e oclusão vasculares, aneurismas, isquemias, acidente vascular cerebral, hipertensão arterial e insuficiência cardíaca. Transversalmente, observamos que pacientes com ATJ, além de apresentarem capacidade aeróbica prejudicada pela redução do VO_2 PICO, VO_2 VAT, VO_2 PCR, os pacientes também apresentaram uma disfunção autonômica cardíaca caracterizada pela recuperação mais lenta da FC após exercício e menor resposta cronotrópica.

O risco cardiovascular aumentado pode ser ainda mais agravado pela presença da resistência à insulina (*e.g.*, níveis de insulina aumentados) e inflamação sistêmica (*e.g.*, VHS, IFN- γ e IL-10). Importaneamente, pacientes com ATJ apresentaram menores níveis de atividade física (*e.g.*, redução do MVPA e número de passos por dia) e um maior comportamento sedentário comparado aos seus controles saudáveis. Em conjunto, essas

variáveis poderiam contribuir parcialmente para uma piora do prognóstico dos pacientes com ATJ.

Baseado na hipótese de que o exercício físico poderia atuar de maneira benéfica no prognóstico da ATJ, desenvolvemos o primeiro ensaio clínico randomizado que avaliou os efeitos de um programa de treinamento físico à distância em pacientes com ATJ resididos na cidade de São Paulo e região. Nossa principal hipótese foi de que o exercício físico atenuaria a inflamação arterial dos pacientes com ATJ, considerada a principal manifestação clínica fisiopatológica da doença.

82,3% dos nossos pacientes apresentaram uma captação significativa de FDG (grau III) em pelo menos um dos vasos avaliados durante o seguimento, mesmo em pacientes inativos pelos critérios clínico-laboratoriais. Nenhum dos pacientes pontuaram atividade clínica pelos critérios do ITAS2010 e PVAS. Esse achado está de acordo com estudos recentes na população pediátrica onde a maioria dos pacientes apresentaram escores baixos no ITAS2010 e o PVAS durante o seguimento (Misra et al. 2015; Aeschlimann et al. 2017; Sahin et al. 2018). Essa alta frequência de pacientes em remissão pelos escores de atividade clínica pode ser explicada por sua doença de longa data e pelo uso atual de drogas imunossupressoras.

A [^{18}F] FDG PET/CT ou RM é uma avaliação extremamente eficaz em avaliar a atividade e extensão da doença nas vasculites de grandes vasos, além de ser um método de imagem de alta sensibilidade e especificidade para avaliar o grau e a extensão da atividade inflamatória dentro dos vasos (Walter et al. 2005). Este método demonstrou ser altamente sensível em detectar mudanças na atividade da doença na AT, através do realce e da intensidade do [^{18}F] FDG diminuir em resposta ao tratamento medicamentoso (Kobayashi et al. 2005). Isto, torna a [^{18}F] FDG útil em detectar e monitorar a resposta

inflamatória em pacientes com AT, já que em um número substancial de pacientes com AT com sinais e sintomas de doença ativa apresentam nenhuma alteração nos níveis séricos de citocinas inflamatórias e de reagentes de fase aguda (*e.g.*, PCR e VHS), ou nos índices clínicos tradicionalmente usados (*e.g.*, ITAS) (Walter et al. 2005).

Ao utilizarmos esta técnica, demonstramos que o exercício físico foi capaz de reduzir a frequência do número de artérias com inflamação arterial grau III (figura 5, painel A) e atenuar inflamação arterial em alguns segmentos arteriais (ver Figura 5; Painel B para um caso ilustrativo de uma paciente com 20 anos que obteve redução substancial do SUV_{máx} no tronco braquiocefálico após 12 semanas de treinamento físico em casa). Investigações semelhantes demonstraram acúmulo reduzido de [¹⁸F] FDG em pacientes com AT recebendo terapia imunossupressora (*e.g.*, glicocorticoides), entretanto, são estudos com uma casuística de seguimento baixa (Walter et al. 2005; Tezuka et al. 2012), o que dificultaria qualquer comparação da eficácia terapêutica intervencional.

O exercício físico é capaz de promover efeitos anti-inflamatórios no organismo em doenças caracterizadas por um quadro inflamatório sistêmico de baixo grau, que incluem, obesidade (Brochu et al. 2015), diabetes tipo II (Balducci et al. 2010), síndrome do ovário policístico (Dantas et al. 2019), doença coronariana (Conraads et al. 2002), lúpus eritematoso sistêmico (Perandini et al. 2014) e em adultos com AT (Oliveira et al. 2017). Um dos principais mecanismos subjacentes ao efeito anti-inflamatório do exercício físico é por sua ação direta no tecido adiposo e na gordura visceral, induzindo um desequilíbrio pró-inflamatório sistêmico por meio da liberação de citocinas inflamatórias (Wedell-Neergaard et al. 2019). Curiosamente, observamos uma redução na gordura visceral dos pacientes com ATJ após o período de intervenção, que foi acompanhado por uma tendência na diminuição da IL1- β , um importante mediador da resposta inflamatória (Pedersen et al. 2003). A indução da resposta inflamatória através

do exercício físico envolve múltiplos mecanismos, incluindo a secreção de citocinas anti-inflamatórias mediadas pela contração muscular em resposta a uma sessão aguda de exercício físico (Pedersen 2013). Os mecanismos imunomodulatórios exatos resultantes da redução da inflamação arterial nos pacientes com ATJ precisam ser elucidados.

Além da melhora dos parâmetros inflamatórios arteriais e sistêmicos, observamos que o treinamento físico realizado em casa, foi capaz de aumentar a força e funcionalidade muscular e aumentar a atividade física espontânea, caracterizada pelo aumento no número de passos e diminuição no tempo gasto em atividades de caráter sedentário. As melhoras nas capacidades físicas relatadas, poderiam predispor os pacientes com ATJ a um estilo de vida ativo, o que, por sua vez, poderiam exercer um papel importante na melhora de parâmetros como redução da gordura visceral e, como discutido anteriormente, na inflamação sistêmica. Excepcionalmente, houve a melhora do escore de vitalidade, avaliado pelo SF-36 após o período de intervenção. Adicionalmente, os escores clínicos, exames laboratoriais e de imagem não revelaram nenhuma evidência de atividade da doença ou qualquer evento adverso durante o período de intervenção.

Apesar de termos realizado um estudo multicêntrico, devido a raridade e complexidade da doença, a maior limitação deste estudo foi o tamanho amostral e sua heterogeneidade. Optamos pela randomização 2:1 e análises de casos completos a fim de mitigar o poder estatístico inerentes a ensaios clínicos de pequena escala, no entanto, reconhecemos que essas medidas apresentam desvantagens, principalmente quando o mecanismo de dados ausentes não é completamente aleatório. Entendemos que estudos multicêntricos, com maior número amostral e análises de intenção de tratamento seguindo as recomendações do CONSORT devem ser preconizados. Além disso, a intervenção relativamente de curto prazo limita a generalização desses achados, exigindo validação adicional para estudos de longo prazo. Finalmente, o treinamento físico em casa foi

adaptado para a nossos pacientes; portanto, sua replicabilidade transcultural exige cautela e maiores investigações.

Por fim, podemos concluir que 12 semanas de treinamento físico realizados em casa promove uma possível atenuação da inflamação arterial em pacientes com ATJ. Essa resposta anti-inflamatória ou imunomodulatória já bem estabelecida na literatura, pode ser acompanhada pela redução da gordura visceral e melhora da capacidade física sem nenhuma evidência de recidivas da doença. Isso nos fornece evidências de que o exercício físico pode ser considerado uma estratégia terapêutica importante no tratamento de pacientes doenças reumáticas pediátricas, e em específico na ATJ. No entanto, os mecanismos por trás destes efeitos precisam ser elucidados através de estudos longitudinais e randomizados com um grande número amostral que avaliem os potenciais benefícios dessas intervenções nessa população.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abisror N, Mekinian A, Lavigne C, Vandenhende MA, Soussan M, Fain O. Tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: A case series and updated literature review. *Autoimmunity Review*. 2013;12:1143–9.

Al abrawi S, Fouillet-desjonquieres M, David L, Barral X, Cochat P, Cimaz R. Takayasu arteritis in children. *Pediatric Rheumatology*. 2008;5:1–5.

Aeschlimann FA, Eng SWM, Sheikh S, Laxer RM, Hebert D, Noone D, et al. Childhood Takayasu arteritis: Disease course and response to therapy. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):1–10.

Alemo Munters L, Dastmalchi M, Katz A, Esbjörnsson M, Loell I, Hanna B, et al. Improved exercise performance and increased aerobic capacity after endurance training of patients with stable polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Res Ther [Internet]*. 2013;15(4):1-13.

Alexanderson H, Lundberg IE. Exercise as a therapeutic modality in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol [Internet]*. 2012;24(2):201–7.

Alibaz-Oner F, Dede F, Ones T, Turoglu HT, Direskeneli H. Patients with Takayasu's arteritis having persistent acute-phase response usually have an increased major vessel uptake by 18F-FDG-PET/CT. *Mod Rheumatol*. 2015;25(5):752–5.

Alibaz-oner F, Yurdakul S, Aytekin S, Direskeneli H. Impaired endothelial function in patients with Takayasu's arteritis. *Acta Cardiol*. 2014;69(1):45–9.

Allen DB. Growth suppression by glucocorticoid therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am [Internet]*. 1996;25(3):699–717.

Alsufyani KA, Ortiz-alvarez O, Cabral DA, Tucker LB, Petty RE, Malleson PN, et al. Bone Mineral Density in Children and Adolescents with Systemic Lupus Erythematosus, Juvenile Dermatomyositis, and Systemic Vasculitis: Relationship to Disease Duration, Cumulative Corticosteroid Dose, Calcium Intake and Exercise. *Journal of Rheumatology*. 2005;32(4):729–33.

Arantes A, Sato E, MT T, Lean C, Hilário M. Vasculites na infância: Arterite de Takayasu e Poliarterite Nodosa. *Ver Paul Pediatr*. 2002;20(6):294–9.

Arend WP, Michel B a, Block D a. 1990 criteria for the Classification of Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatology*. 1990. 33;1129–34.

Ashard S, Kwan T, Afflu E, Feit A, Clark L. Takayasu's arteritis: An unusual manifestation - A case report. *Angiology*. 1999;50:341–4.

Avcin T, Cimaz R, Silverman E, Cervera R, Attorno M, Garay S. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *An Pediatr*. 2008;58:550–5.

Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20(8):608–17.

Baydogan SN, Tarakci E, Kasapcopur O. Effect of strengthening versus balance-proprioceptive exercises on lower extremity function in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2015;94(6):417–28.

Behm DG, Faigenbaum AD, Falk B, Klentrou P. Position stand/prise de position canadian Society for Exercise Physiology position paper: resistance training in children and adolescents. *British Journal of Sports Medicine*. 2008;561:547–61.

Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases—myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;11(2):86–97.

Birlik M, Kücükayvas Y, Aksu K, Solmaz D, Can G, Taylan A, et al. Epidemiology of Takayasu's arteritis in Turkey. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3).

Bos GJFJ, Lelieveld OTHM, Armbrust W, Sauer PJJ, Geertzen JHB, Dijkstra PU. Physical activity in children with Juvenile Idiopathic Arthritis compared to controls. *Pediatr Rheumatol [Internet]*. 2016;14(1):42.

Bote ME, Garcia JJ, Hinchado MD, Ortega E. Fibromyalgia: Anti-Inflammatory and Stress Responses after Acute Moderate Exercise. *PLoS One*. 2013;8(9).

Brochu M, Malita MF, Messier V. Resistance Training Does Not Contribute to Improving the Metabolic Profile after a 6-Month Weight Loss Program in Overweight and Obese Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;94:3226–33.

Brunner J, Feldman BM, Tyrrell PN, Kuemmerle-deschner JB, Zimmerhackl LB, Gassner I, et al. Review Takayasu arteritis in children and adolescents. 2010;6:1806–14.

Van Brussel M, Lelieveld OTHM, van der Net J, Engelbert RHH, Helders PJM, Takken T. Aerobic and anaerobic exercise capacity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum [Internet]*. 2007;57(6):891–7.

Cakar N, Yalcinkaya F, Duzova A, Caliskan S, Sirin A, Oner A, et al. Takayasu arteritis in children. *J of Rheumatology [Internet]*. 2008;35:913–9.

De Castro TCM, Terreri MTRA, Szejnfeld VL, Len C, Da Fonseca ASM, Hilário MOE, et al. Bone mineral density of girls with juvenile dermatomyositis. *Brazilian J of Medical and Biological Research*. 2005;84:226–3233.

Clemente G, Hilario MOE, Lederman H, Silva CA, Sallum AM, Campos LM, et al. Takayasu arteritis in a Brazilian multicentre study: Children with a longer diagnosis delay than adolescents. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:2–7.

Clemente G, Hilário MO, Len C, Silva CA, Sallum AM, Campos LM, et al. Estudo multicêntrico brasileiro de 71 pacientes com arterite de Takayasu juvenil: características clínicas e angiográficas. *Rev Bras Reumatol [Internet]*. 2016;56(2):145–51.

Compeyrot-Lacassagne S, Tyrrell PN, Atenafu E, Doria AS, Stephens D, Gilday D, et al. Prevalence and etiology of low bone mineral density in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum [Internet]*. 2007;56(6):1966–73.

Conraads VM, Beckers P, Bosmans J, De Clerck LS, Stevens WJ, Vrints CJ, et al. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF- α receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2002;23(23):1854–60.

Dantas W, Gil S, Roberto C, Barcellos G, Patrocínio M, Sá-pinto AL De, et al. Cytokine Exercise-induced anti-inflammatory effects in overweight / obese women with polycystic ovary syndrome. *Cytokine [Internet]*. 2019;120:66–70.

Danve A, O'Dell J. The Role of 18F Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Scanning in the Diagnosis and Management of Systemic Vasculitis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. Blackwell Publishing; 2015;18:714–24.

Dhillon VB, Davies MC, Hall ML, Round JM, Ell PJ, Jacobs HS, et al. Assessment of the effect of oral corticosteroids on bone mineral density in systemic lupus erythematosus: A preliminary study with dual energy x ray absorptiometry. *Ann Rheum Dis*. 1990;49(8):624–6.

Dolezalova P, Price-Kuehne FE, Özen S, Benseler SM, Cabral DA, Anton J, et al. Disease activity assessment in childhood vasculitis: Development and preliminary validation of the Paediatric Vasculitis Activity Score (PVAS). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1628–33.

Ekblom B, Lovgren O, Alderin M, Fridstrom M, Satterstrom G. Effect of short-term physical training on patients with rheumatoid arthritis. a six-month follow-up study. *Scand J Rheumatol*. 1975;4(2):87–91.

Eleftheriou D, Varnier G, Dolezalova P, McMahon A, Al-obaidi M, Brogan PA. Takayasu arteritis in childhood: retrospective experience from a tertiary referral centre in the United Kingdom. *Arthritis Research & Therapy* 2015;17(1):361–10.

Espinoza J, Ai S, Matsumura I. New Insights on the Pathogenesis of Takayasu Arteritis: Revisiting the Microbial Theory. *Pathogens [Internet]*. 2018;7(3):73.

Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage COS, et al. Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum*. 1997;40(2):371–80.

Ford ES, Caspersen CJ. Sedentary behaviour and cardiovascular disease: a review of prospective studies. *Int J Epidemiol*. 2012;41(5),1338-53.

Giannini M, Protas E. Comparison of peak isometric knee extensor torque in children with and without juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 1993;6:82–8.

Gielen S, Adams V, Möbius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):861–8.

Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(9):607–10.

Goel R, Kumar TS, Danda D, Joseph G, Jeyaseelan V, Surin AK, et al. Childhood-onset Takayasu arteritis - Experience from a tertiary care center in south India. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1183–9.

Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *Int J of Cardiol*. 2005;100:93–9.

Grayson PC, Alehashemi S, Bagheri AA, Civelek AC, Cupps TR, Kaplan MJ, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose–Positron Emission Tomography As an Imaging Biomarker in a Prospective, Longitudinal Cohort of Patients With Large Vessel Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(3):439–49.

Gualano B, Bonfa E, Pereira RMR, Silva CA. Physical activity for paediatric rheumatic diseases: standing up against old paradigms. *Nat Publ Gr [Internet]*. 2017;13(6):368–79.

Gualano B, Sá Pinto AL, Perondi B, Leite Prado DM, Omori C, Almeida RT, et al. Evidence for prescribing exercise as treatment in pediatric rheumatic diseases. *Autoimmun Rev [Internet]*. 2010;9(8):569–73.

Gudbrandsson B, Molberg Ø, Garen T, Palm Ø. Prevalence, incidence and disease characteristics of Takayasu Arteritis differ by ethnic background; data from a large,

population-based cohort resident in Southern Norway. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;1–23.

Häkkinen A, Hannonen P, Nyman K, Lyyski T, Häkkinen K. Effects of concurrent strength and endurance training in women with early or longstanding rheumatoid arthritis: Comparison with healthy subjects. *Arthritis Care Res (Hoboken) [Internet]*. 2003;49(6):789–97.

Han Q, Liang Q, Kang F, Wang J, Wu Z, Zhu P. An increased major vessel uptake by 18F-FDG-PET/CT in NIH criteria inactive patients with Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol [Internet]*. 2018;111(2):88–92.

Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: New classification. *Int J Cardiol [Internet]*. 1996;54(S2):S155–63.

Hotchi M. Pathological studies on Takayasu arteritis. *Heart Vessel Suppl*. 1992;7:11–7.

Houghton KM, Macdonald HM, McKay HA, Guzman J, Duffy C, Tucker L, et al. Feasibility and safety of a 6-month exercise program to increase bone and muscle strength in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol*. 2018;16(1):1–12.

Huber AM, Ward LM. The impact of underlying disease on fracture risk and bone mineral density in children with rheumatic disorders: A review of current. *Semin Arthritis Rheum [Internet]*. 2016;1–15.

Hulsegge G, Henschke N, McKay D, Chaitow J, West K, Broderick C, et al. Fundamental movement skills, physical fitness and physical activity among Australian children with juvenile idiopathic arthritis. *J Paediatr Child Health*. 2015;51(4):425–32.

Ishikawa K. Natural history and classification of occlusive thrombus aortopathy (Takayasu's disease). *Circulation*. 1978;57(1):27–35.

- Kaiser M, Younge B, Björnsson J, Goronzy JJ, Weyand CM. Formation of new vasa vasorum in vasculitis: Production of angiogenic cytokines by multinucleated giant cells. *Am J Pathol [Internet]*. 1999;155(3):765–74.
- Keller P, Penkowa M, Keller C, Steensberg A, Fischer CP, Giralt M, et al. Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6. *The FASEB Journal e*. 2005;6(1):1–19.
- Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt R, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 1994;120(11):919–29.
- Kobayashi Y, Ishii K, Oda K, Nariai T. Aortic Wall Inflammation Due to Takayasu Arteritis Imaged with 18 F-FDG PET Coregistered. *J Nucl Med*. 2005:917–23.
- Koide K. Takayasu arteritis in Japan. *Hear Vessel Suppl*. 1992;7:48–54.
- Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, Khalidi N, Monach PA, Carette S, et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the Treatment of Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheumatol [Internet]*. 2017;69(4):837–45.
- Lee GY, Jang SY, Ko SM, Kim EK, Lee SH, Han H, et al. Cardiovascular manifestations of Takayasu arteritis and their relationship to the disease activity: Analysis of 204 Korean patients at a single center. *Int J Cardiol*. 2012a;159(1):14–20.
- Lee KH, Cho A, Choi YJ, Lee SW, Ha YJ, Jung SJ, et al. The role of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the assessment of disease activity in patients with takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 2012b;64(3):866–75.
- Li J, Zhu M, Li M, Zheng W, Zhao J, Tian X, et al. Cause of death in Chinese Takayasu arteritis patients. *Med (United States) [Internet]*. 2016;95(27):e4069.

- Lien G, Flatø B, Haugen M, Vinje O, Sørskaa D, Dale K, et al. Frequency of osteopenia in adolescents with early-onset juvenile idiopathic arthritis: A long-term outcome study of one hundred five patients. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2214–23.
- Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcusshamer J, Mispireta J, Horwitz S, Espino Vela J. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J*. 1977;93(1):94–103.
- Maia MM, Gualano B, Sá-pinto AL, Sallum AME, Pereira RMR, Len CA, et al. Juvenile fibromyalgia syndrome: Blunted heart rate response and cardiac autonomic dysfunction at diagnosis. *Semin Arthritis Rheum [Internet]*. 2016;1–6.
- Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum [Internet]*. 2007;56(3):1000–9.
- Mathew AJ, Goel R, Kumar S, Danda D. Childhood-onset Takayasu arteritis: an update. *Int J Rheum Dis*. 2016;116–26.
- Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a Mean to Control Low-Grade Systemic Inflammation. *Mediators Inflamm*. 2008;2008.
- Mirouse A, Biard L, Comarmond C, Lambert M, Mekinian A, Ferfar Y, et al. Overall survival and mortality risk factors in Takayasu's arteritis: A multicenter study of 318 patients. *J Autoimmun [Internet]*. 2018;96:35-39.
- Misra DP, Aggarwal A, Lawrence A, Agarwal V, Misra R. Pediatric-onset Takayasu's arteritis: clinical features and short-term outcome. *Rheumatol Int*. 2015;35(10):1701-6.
- Misra R, Danda D, Rajappa SM, Ghosh A, Gupta R, Mahendranath KM, et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatol (United Kingdom)*. 2013;52(10):1795–801.

Monach PA. Biomarkers in vasculitis [Internet]. *Current Opinion in Rheumatology*. 2014;2624–30.

Morales E, Pineda C, Martinez-Lavin M. Takayasu arteritis in children. *J Rheumatol*. 1991;18:1081–04.

Mwipatayi BP, Jeffery PC, Beningfield SJ, Matley PJ, Naidoo NG, Kalla AA, et al. Takayasu arteritis: clinical features and management: report of 272 cases. *ANZ J Surg*. 2005;75(3):110–7.

Myers J. Exercise and Cardiovascular Health. *Circulation [Internet]*. 2003;107(1):2e – 5.

Nader GA, Dastmalchi M, Alexanderson H, Grundtman C, Gernapudi R, Esbjörnsson M, et al. A longitudinal, integrated, clinical, histological and mRNA profiling study of resistance exercise in myositis. *Mol Med*. 2010;16(11–12):455–64.

Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):348–54.

Nielsen AR, Pedersen BK. The biological roles of exercise-induced cytokines: IL-6, IL-8, and IL-15. *Appl Physiol Nutr Metab [Internet]*. 2007;32(5):833–9.

Nieto-vazquez I, Fernandez-Veledo S, de Alvaro C, Lorenzo M. Dual Role of Interleukin-6 in Regulating Insulin Sensitivity in Murine Skeletal Muscle. *Diabetes*. 2008;57:3211–21.

Noris M, Daina E, Gamba S, Bonazzola S, Remuzzi G. Interleukin-6 and {RANTES} in Takayasu Arteritis. *Circulation [Internet]*. 1999;100(1):55–60.

Novikov PI, Smitienko IO, Sokolova M V, Alibaz-Oner F, Kaymaz-Tahra S, Direskeneli H, et al. Certolizumab pegol in the treatment of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford) [Internet]*. 2018;57(12):2101–5.

Ohigashi H, Haraguchi G, Konishi M, Tezuka D, Kamiishi T, Ishihara T, et al. Improved Prognosis of Takayasu Arteritis Over the Past Decade. *Circ J [Internet]*. 2012;76(4):1004–11.

Ohigashi H, Tamura N, Ebana Y, Harigai M, Maejima Y, Ashikaga T, et al. Effects of immunosuppressive and biological agents on refractory Takayasu arteritis patients unresponsive to glucocorticoid treatment. *J Cardiol [Internet]*. 2017;69(5):774–8.

Olin JW, White CJ, Armstrong EJ, Kadian-Dodov D, Hiatt WR. Peripheral artery disease: Evolving role of exercise, medical therapy, and endovascular options. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(11):1338–57.

Oliveira DS, Shinjo SK, Silva MG, A-pinto ANALDES, Lima FR, Roschel H, et al. Exercise in Takayasu Arteritis : Effects on Inflammatory and Angiogenic Factors and Disease-Related Symptoms. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(6):892–902.

Omori CH, Silva CAA, Sallum AME, Pereira RMR, Sá-Pinto AL, Roschel H, et al. Exercise training in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken) [Internet]*. 2012;64(8):1186-94.

Onen F, Akkoc N. Epidemiology of Takayasu arteritis. *Press Medicale [Internet]*. 2017;46:197–203.

van Oort C, Tupper SM, Rosenberg AM, Farthing JP, Baxter-Jones AD. Safety and feasibility of a home-based six-week resistance training program in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J [Internet]*. 2013;11(1):46.

Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis [Internet]*. 2010;69(5):798–806.

Pan L li, Du J, Gao N, liao H, wan J, Ci W ping, et al. IL-9-producing Th9 cells may participate in pathogenesis of Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol [Internet]*. 2016;35(12):3031–6.

Pande RL, Brown J, Buck S, Redline W, Doyle J, Plutzky J, et al. Association of monocyte tumor necrosis factor α expression and serum inflammatory biomarkers with walking impairment in peripheral artery disease. *J Vasc Surg [Internet]*. 2015;61(1):155–61.

Park JH, Niermann KJ, Ryder NM, Nelson AE, Das A, Lawton AR, et al. Muscle abnormalities in juvenile dermatomyositis patients p-31 Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. *Arthritis Rheum*. 2000;43(10):2359–67.

Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology*. 2006;45(5):545–8.

Park YB, Hong SK, Choi KJ, Sohn DW, Oh BH, Lee MM, et al. Takayasu arteritis in Korea: Clinical and angiographic features. *Heart Vessels*. 1992;7:55–9.

Pedersen BK. Muscle as a secretory organ. *Compr Physiol*. 2013;3:1337–62.

Pedersen BK, Steensberg A, Keller P, Keller C, Fischer C, Hiscock N, et al. Muscle-derived interleukin-6: Lipolytic, anti-inflammatory and immune regulatory effects. *Pflugers Arch Eur J Physiol*. 2003;446(1):9–16.

Perandini LA, Sales-de-Oliveira D, Mello SB V., Camara NO, Benatti FB, Lima FR, et al. Exercise training can attenuate the inflammatory milieu in women with systemic lupus erythematosus. *J Appl Physiol [Internet]*. 2014;117(6):639–47.

Pinto AJ, Miyake CNH, Benatti FB, Silva CA, Sallum AME, Borba E, et al. Reduced Aerobic Capacity and Quality of Life in Physically Inactive Patients With Systemic Lupus Erythematosus With Mild or Inactive Disease. *Arthritis Care Res*. 2016;68(12):1780–6.

Prado DML, Benatti FB, Sá-Pinto AL de, Hayashi AP, Gualano B, Pereira RMR, et al. Exercise training in childhood-onset systemic lupus erythematosus: A controlled randomized trial. *Arthritis Res Ther [Internet]*. 2013;15(2):1-11.

Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum*. 2005;93–9.

Ribeiro F, Alves AJ, Miranda F, Azevedo C, Duarte J, Oliveira J. Exercise Training Increases Interleukin-10 after an Acute Myocardial Infarction: A Randomised Clinical Trial. *Int J Sports Med*. 2012;33:192–8.

Rochette E, Duché P, Merlin E. Juvenile idiopathic arthritis and physical activity: Possible inflammatory and immune modulation and tracks for interventions in young populations. *Autoimmun Rev [Internet]*. 2015;14(8):726–34.

Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem*. 2003;278(46):45777–84.

Ruiz JR, Ortega FB, Rizzo NS, Villa I, Hurtig-Wennlöf A, Oja L, et al. High cardiovascular fitness is associated with low metabolic risk score in children: The European Youth Heart Study. *Pediatr Res*. 2007;61(3):350–5.

Saadoun D, Garrido M, Comarmond C, Desbois AC, Domont F, Savey L, et al. Th1 and Th17 cytokines drive inflammation in takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(5):1353–60.

Sagar S, Ganguly NK, Koicha M, Sharma BK. Immunopathogenesis of Takayasu arteritis. *Heart Vessels [Internet]*. 1992;7:85–90.

Sahin S, Hopurcuoglu D, Bektas S, Belhan E, Adrovic A, Barut K, et al. Childhood - onset Takayasu arteritis: A 15-year experience from a tertiary referral center. *Int J Rheum Dis*. 2018;22(1):132-139.

Sandstedt E, Fasth A, Eek MN, Beckung E. Muscle strength, physical fitness and well-being in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and the effect of an exercise programme: a randomized controlled trial. *Pediatr Rheumatol [Internet]*. 2013;11(1):7.

Sandstedt E, Fasth A, Fors H, Beckung E. Bone health in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and the influence of short-term physical exercise. *Pediatr Phys Ther*. 2012;24(2):155–61.

Saritas F, Donmez S, Direskeneli H, Pamuk ON. The epidemiology of Takayasu arteritis: a hospital-based study from northwestern part of Turkey. *Rheumatol Int*. 2016;36(7):911–6.

Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, Crowson CS, Cooper LT, Matteson EL, et al. Diagnostic features, treatment, and outcomes of Takayasu arteritis in a US cohort of 126 patients. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 2013;88(8):822–30.

Seko Y, Minota S, Kawasaki A, Shinkai Y, Maeda K, Yagita H, et al. Perforin-secreting killer cell infiltration and expression of a 65-kD heat-shock protein in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *J Clin Invest*. 1994;93(2):750–8.

Serra R, Butrico L, Fugetto F, Chibireva MD, Malva A, De Caridi G, et al. Updates in Pathophysiology, Diagnosis and Management of Takayasu Arteritis. *Ann Vasc Surg*. 2016;35:210–25.

Sharma BK, Jain S, Radotra BD. An autopsy study of Takayasu arteritis in India. In: *International Journal of Cardiology. Elsevier Ireland Ltd*. 1998;S85–90.

Shehata M, Schwarzmeier JD, Hilgarth M, Demirtas D, Richter D, Hubmann R, et al. Effect of combined spa-exercise therapy on circulating TGF- β 1 levels in patients with ankylosing spondylitis. *Wien Klin Wochenschr*. 2006;118(9–10):266–72.

Sherry DD, Brake L, Tress JL, Sherker J, Fash K, Ferry K, et al. The Treatment of Juvenile Fibromyalgia with an Intensive Physical and Psychosocial Program. *J Pediatr [Internet]*. 2015;167(3):731–7.

Shiff NJ, Brant R, Guzman J, Cabral DA, Huber AM, Miettunen P, et al. Glucocorticoid-related changes in body mass index among children and adolescents with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res [Internet]*. 2013;65(1):113–21.

Sneller MC. Granuloma formation, implications for the pathogenesis of vasculitis. *Cleveland Clinic Journal of Medicine [Internet]*. 2002;40-3.

So HK, Li AM, Choi KC, Sung RYT, Nelson EAS. Regular exercise and a healthy dietary pattern are associated with lower resting blood pressure in non-obese adolescents: A population-based study. *J Hum Hypertens*. 2013;27(5):304–8.

Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Møller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol-Endocrinol Metab* [Internet]. 2003;285(2):E433–7.

Stephens S, Feldman BM, Bradley N, Schneiderman J, Wright V, Singh-grewal D, et al. Feasibility and Effectiveness of an Aerobic Exercise Program in Children With Fibromyalgia: Results of a Randomized Controlled Pilot Trial. *Arthritis Rheum*. 2008;59(10):1399–406.

Stewart WA, Acott PD, Salisbury SR, Lang BA. Bone mineral density in juvenile dermatomyositis: Assessment using dual x-ray absorptiometry. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2003;48(8):2294–8.

Subramanyan R, Joy J, Balakrishnan KG. Natural history of aortoarteritis (Takayasu's disease). *Circulation*. 1989;80(3):429–37.

Sule S, Fontaine K. Abnormal body composition, cardiovascular endurance, and muscle strength in pediatric SLE. *Pediatr Rheumatol* [Internet]. 2016;1–6.

Sun Y, Huang Q, Jiang L, Ct PET. Radiology and biomarkers in assessing disease activity in Takayasu arteritis. 2018;1–7.

Szugye HS, Zeft AS, Spalding SJ. Takayasu Arteritis in the pediatric population: a contemporary United States-Based Single Center Cohort. *Pediatr Rheumatol* [Internet]. 2014;12(1):21.

Takken T, Van Der Net J, Helders PJM. Anaerobic exercise capacity in patients with juvenile-onset idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Care Res.* 2005;53(2):173–7.

Tamura N, Maejima Y, Tezuka D, Takamura C, Yoshikawa S, Ashikaga T, et al. Profiles of serum cytokine levels in Takayasu arteritis patients: Potential utility as biomarkers for monitoring disease activity. *J Cardiol.* 2017;70(3):278–85.

Tann OR, Tulloh RMR, Hamilton MCK. Takayasu’s disease: a review. *Cardiol Young [Internet]*. 2008;18(03).

Tezuka D, Haraguchi G, Ishihara T, Ohigashi H, Inagaki H, Suzuki JI, et al. Role of FDG PET-CT in Takayasu arteritis: Sensitive detection of recurrences. *JACC Cardiovasc Imaging [Internet]*. 2012;5(4):422–9.

Tombetti E, Di Chio MC, Sartorelli S, Bozzolo E, Sabbadini MG, Manfredi AA, et al. Anti-cytokine treatment for Takayasu arteritis: State of the art. *Intractable Rare Dis Res.* 2014;29–33.

Tran S, Guite J, Pantaleao A, Pfeiffer M, Meyer G, Sil S. Preliminary outcomes of a cross-site cognitive-behavioral and neuromuscular integrative training intervention for juvenile fibromyalgia Susan. *Arthritis Care Res.* 2017;69(3):413–420.

Trapani S, Civinini R, Ermini M, Paci E, Falcini F. Osteoporosis in juvenile systemic lupus erythematosus: A longitudinal study on the effect of steroids on bone mineral density. *Rheumatol Int [Internet]*. 1998;18(2):45–9.

Tripathy NK, Chauhan SK, Nityanand S. Cytokine mRNA repertoire of peripheral blood mononuclear cells in Takayasu’s arteritis. *Clin Exp Immunol.* 2004;138(2):369–74.

Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GDO, Fowkes FGR. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh artery study. *Circulation*. 2005;112(7):976–83.

Verma DK, Tripathy NK, Verma NS, Tiwari S. Interleukin 12 in Takayasu's Arteritis: Plasma Concentrations and Relationship with Disease Activity. *J Rheumatol*. 2005;32(12):2361-3

Wagner AD, Björnsson J, Bartley GB, Goronzy JJ, Weyand CM. Interferon- γ -producing T cells in giant cell vasculitis represent a minority of tissue-infiltrating cells and are located distant from the site of pathology. *Am J Pathol*. 1996;148(6):1925–33.

Walter MA, Melzer RA, Schindler C, Mu J, Tyndall A, Nitzsche EU. vasculitis and the assessment of activity and extent of disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(6):647–81.

Watkins AL. Therapeutic exercise in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1959;2(1):21-6.

Watt MJ, Carey AL, Wolsk-Petersen E, Kraemer FB, Pedersen BK, Febbraio MA. Hormone-sensitive lipase is reduced in the adipose tissue of patients with type 2 diabetes mellitus: influence of IL-6 infusion. *Diabetologia*. 2005;48(1):105–12.

Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, Scott D, MacGregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology*. 2009;48(8):1008–11.

Wedell-Neergaard A-S, Lehrskov LL, Christensen RH, Legaard GE, Dorph EB, Larsen MK, et al. Exercise-Induced Changes in Visceral Adipose Tissue Mass are Regulated by

IL-6 Signaling: A Randomized Controlled Trial. *Cell Metab (In Press [Internet])*. 2019;1–12.

Weyand CM, Goronzy JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2003;349:160–9.

Wilund KR. Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? *Clin Sci [Internet]*. 2007;112(11):543–55.

Yang L, Zhang H, Jiang X, Zou Y, Qin F, Song L, et al. Clinical manifestations and long-term outcome for patients with Takayasu arteritis in China. *J Rheumatol*. 2014;41(12):2439–46.

8. APÊNDICES

APÊNDICE I. CONSORT CHECK-LIST.



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	1
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	5-6
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	7
	2b	Specific objectives or hypotheses	7-8
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	8-9
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	8
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	8
	4b	Settings and locations where the data were collected	8
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	8
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	9
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	None
Sample size	7a	How sample size was determined	14
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	None
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	9
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	9
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	9
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	9
Blinding			
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	none
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	None
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	14
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	None
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	15
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	16
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	8
	14b	Why the trial ended or was stopped	None
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	Supplemental material Table 1 and T2
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	16
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	15-17
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	None
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	None
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	None
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	20-21
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	21
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	17-20
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	5
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	None
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	2

APÊNDICE II. ARTIGO SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA
RHEUMATOLOGY.

 	
Exercise Mitigates Arterial Inflammation in Childhood-Onset Takayasu Arteritis: A Three-Center, Randomized Controlled Trial	
Journal:	<i>Rheumatology</i>
Manuscript ID	RHE-20-0443
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	04-Mar-2020
Complete List of Authors:	Astley, Camilla; University of Sao Paulo Hospital of Clinics, Rheumatology Division Clemente, Gleice; Federal University of Sao Paulo, Division of Allergy, Clinical immunology and Rheumatology, Department of Pediatrics Tererri, Maria Teresa; Sao Paulo Federal University, Division of Allergy, Clinical immunology and Rheumatology, Department of Pediatrics Lima, Marcos; University of Sao Paulo Hospital of Clinics, Laboratory of Nuclear Medicine (LIM 43), Department of Radiology and Oncology Carneiro, Camila; University of Sao Paulo Hospital of Clinics, Laboratory of Nuclear Medicine (LIM 43), Department of Radiology and Oncology Buchpiguel, Carlos; University of Sao Paulo Hospital of Clinics, Laboratory of Nuclear Medicine (LIM 43), Department of Radiology and Oncology Leão Filho, Hilton; University of Sao Paulo Hospital of Clinics, Radiology Institute de-Sá Pinto, Ana; University of Sao Paulo Hospital of Clinics, Rheumatology Division Silva, Clovis; University of Sao Paulo Hospital of Clinics, Pediatric Rheumatology Unit, Children's Institute, Campos, Lucia; University of Sao Paulo Hospital of Clinics, Pediatric Rheumatology Unit, Children's Institute, Aikawa, Nadia; University of Sao Paulo Hospital of Clinics, Pediatric Rheumatology Unit, Children's Institute, Gil, Saulo; University of Sao Paulo Hospital of Clinics, Rheumatology Division Pereira, Rosa; Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo, Rheumatology Division Roschel, Hamilton; University of Sao Paulo, Division of Rheumatology Gualano, Bruno; University of Sao Paulo, School of Physical Education and Sport
Keywords Please select a minimum FIVE keywords from the list provided. These keywords will be used to select reviewers for this manuscript. The keywords in the main text of your paper	Adolescent rheumatology < RHEUMATIC DISEASES, Paediatric/juvenile rheumatology < RHEUMATIC DISEASES, Takayasu's disease < RHEUMATIC DISEASES, Vasculitis < RHEUMATIC DISEASES, Inflammation < BASIC & CLINICAL SCIENCES, Physiology < BASIC & CLINICAL SCIENCES, Cytokines and inflammatory mediators < BASIC & CLINICAL SCIENCES

APÊNDICE III. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS SOBRE A PESQUISA

TÍTULO DA PESQUISA: “**Atividade física em pacientes com Arterite de Takayasu Juvenil.**”

PESQUISADOR PRINCIPAL: Prof. Dr. Bruno Gualano

CARGO/FUNÇÃO: Professor Associado

PESQUISADOR EXECUTANTE: Camilla Astley Amaral Pedroso

DEPARTAMENTO/INSTITUTO: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Disciplina de Reumatologia

Convite à participação, justificativa e objetivos.

Convidamos os pacientes dos ambulatórios de Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria, da Universidade Federal de São Paulo e do Instituto da Criança da Universidade de São Paulo, e da Unidade de Vasculites do Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), classificados de acordo com os critérios de AT para a faixa etária pediátrica para participar da pesquisa intitulada “Atividade Física em pacientes com Arterite de Takayasu Juvenil.” Sabe-se que as manifestações clínicas iniciais da AT afetam negativamente a qualidade de vida dos pacientes, e que, a progressão da doença aumentam os riscos de mortalidade na população pediátrica. O sedentarismo pode de fato, piorar e aumentar todos esses fatores, criando um ciclo vicioso, onde a excessiva produção de citocinas predispõe à aterosclerose, perda de massa muscular e alguns distúrbios metabólicos, os quais contribuem para a diminuição dos níveis de atividade física, acúmulo de gordura visceral e consequentemente ao aumento desse quadro inflamatório crônico. Até o momento, ainda não foram realizadas intervenções investigando o efeitos da atividade física na Arterite de Takayasu Juvenil (ATJ), sendo assim, o presente projeto tem como objetivo investigar os efeitos de um programa de exercícios físicos combinados e um programa de exercícios realizados em casa durante 16 semanas nesses pacientes. Espera-se que a prática regular de exercícios físicos afete benéficamente a atividade da doença e a melhora de parâmetros clínicos e de qualidade de vida, assim como prevenir os progressivos danos característicos da AT, da inatividade física e da junção de diversos fatores de risco.

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

Primeiramente, gostaríamos de convidá-lo a participar deste estudo.

De acordo com a sua disponibilidade em comparecer ao HC-FMUSP, você poderá optar pelos seguintes programas de exercício:

Estudo 1: Programa de exercícios físicos combinados e supervisionados com duração de 16 semanas; ou

Estudo 2: Programa de exercícios físicos realizados em casa com duração de 16 semanas.

Caso aceite o convite, você realizará alguns exames no HC-FMUSP, que estão descritos abaixo:

Esse estudo será dividido em duas partes:

- 1) Em ambos os programas, estudo 1 e estudo 2, você realizará os seguintes exames: medida do nível de atividade física, teste na esteira, testes de força e função muscular, teste do açúcar no sangue, avaliação da composição corporal, aplicação de questionários, função endotelial e PET-RM (ressonância magnética).

Caso você opte por realizar o estudo 1:

Você participará de um programa de treinamento físico com duração de 16 semanas, 2 vezes na semana, realizado no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE) e com supervisão de um profissional

- Aplicação de questionários relacionados à doença: você precisará responder algumas perguntas específicas que ajudarão a determinar como está a sua doença, bem como para verificar se a redução do tempo sedentário traz benefícios nesse parâmetro.
- Familiarização com os testes físicos e funcionais. Você deverá realizar duas sessões de familiarização dos testes físicos incluídos neste projeto, a fim de assegurar uma correta execução dos protocolos.

Possíveis desconfortos e riscos esperados:

O risco em participar desta pesquisa é BAIXO. Se você tiver medo de agulhas, você poderá sentir certo desconforto durante a coleta de sangue, que poderá causar um leve desconforto no local da picada, mas deve desaparecer em um dia. O teste ergoespiométrico é um teste máximo, você poderá sentir cansaço físico e dor muscular ou articular, que podem durar até 7 dias e deverão desaparecer com o repouso adequado. No PET-RM poderá haver algum desconforto transitório ou uma pequena mancha roxa no local de coleta do sangue e no local da aplicação do contraste.

Benefícios esperados:

Você realizará alguns testes, que não são rotineiros, como teste ergoespiométrico, teste oral de tolerância à glicose, DXA, uso de acelerômetro para identificar o quanto você faz de atividade física, estes testes podem trazer informações importante em relação à sua saúde no presente momento.

Esclarecimentos e assistência à participação na pesquisa:

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. Bruno Gualano e a pesquisadora responsável é a Camilla Astley. A pesquisadora Camilla irá acompanhá-la em todas as etapas do estudo, desde o recrutamento, realização de exames e testes e durante todos os programas de atividade física. Ao final do estudo a pesquisadora irá lhe entregar os resultados dos seus testes e exames, explicando o significado de cada um deles. Além disso, se os procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo lhe causarem algum mal-estar ou desconforto, você terá direito a tratamento médico no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Você tem a liberdade de desistir ou interromper sua colaboração e deixar de participar deste estudo no momento em que desejar sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. Além disso, você receberá uma cópia do presente termo de consentimento livre e esclarecido.

Você não terá despesas pessoais em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Os resultados obtidos serão analisados em conjunto com outros pacientes e mantidos em sigilo. Serão divulgados apenas em publicações científicas, sem a menção dos seus dados pessoais. Caso deseje, poderá pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final da pesquisa.

Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. Bruno Gualano que pode ser encontrado no endereço Av. Professor Mello Moraes, 65 - Cidade Universitária, São Paulo/SP; telefone: 2648-1337; e-mail: gualano@usp.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “**Atividade Física em pacientes com Arterite de Takayasu Juvenil**”. Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável Bruno Gualano ou com a Pesquisadora Executante Camilla Astley sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do paciente Data: / / 2017.

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

Assinatura do pesquisador Data: / / 2017.

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA E DO RESPONSÁVEL

1. NOME: _____

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : _____ SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO: ____/____/____
ENDEREÇO: _____ Nº: _____ APTO: _____
BAIRRO: _____ CIDADE: _____
CEP: _____ TELEFONE: DDD () _____ CEL: () _____

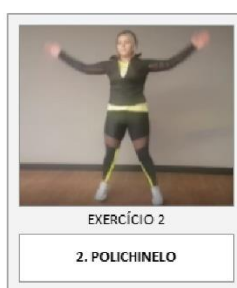
2. RESPONSÁVEL LEGAL: _____

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) _____
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : _____ SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO: ____/____/____
ENDEREÇO: _____ Nº: _____ APTO: _____
BAIRRO: _____ CIDADE: _____
CEP: _____ TELEFONE: DDD () _____ CEL: () _____

APÊNDICE IV. PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO À DISTÂNCIA

PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO *ONLINE***AQUECIMENTO NÍVEL 1**

3x30"



3x30"



3x30"

PARTE PRINCIPAL NÍVEL 1

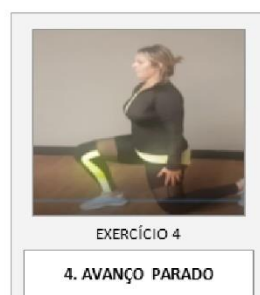
3x12



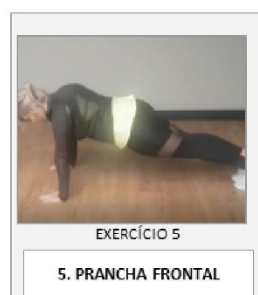
3x12



3x12



3x12



3x30"



PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO ONLINE

AQUECIMENTO NÍVEL 2



EXERCÍCIO 1

1. PRANCHA TOCANDO OS OMBROS

⌚ 3x40"



EXERCÍCIO 2

2. FRANKENSTEIN

⌚ 3x40"



EXERCÍCIO 3

3. AVANÇO LATERAL

⌚ 3x40"

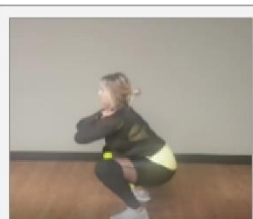


EXERCÍCIO 4

4. CORRIDA NO LUGAR

⌚ 3x40"

PARTE PRINCIPAL NÍVEL 2



EXERCÍCIO 1

1. AGACHAMENTO COMPLETO

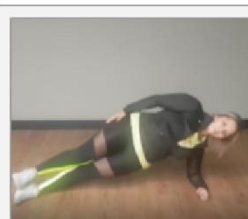
🏋️ 4X10



EXERCÍCIO 2

2. TRÍCEPS NA CADEIRA

🏋️ 4X10



EXERCÍCIO 3

3. PRANCHA LATERAL (LADO DIREITO E ESQUERDO)

🏋️ 4X30"



EXERCÍCIO 4

4. SUBINDO ESCADA

🏋️ 4X10



EXERCÍCIO 5

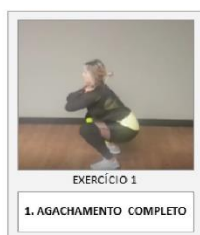
5. ABDOMINAL COMPLETA

🏋️ 4X10

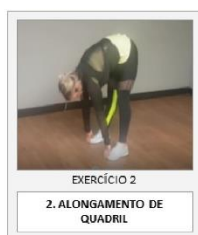


PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO ONLINE

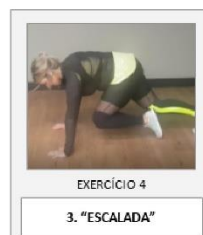
AQUECIMENTO NÍVEL 3



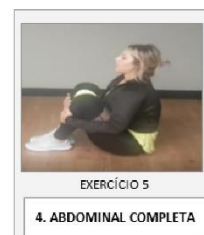
🕒 4X45"



🕒 4X45"



🕒 4X45"

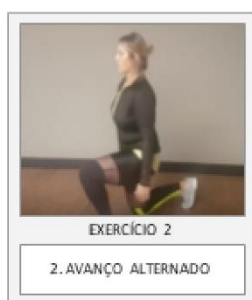


🕒 4X45"

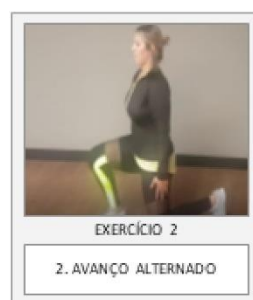
PARTE PRINCIPAL NÍVEL 3



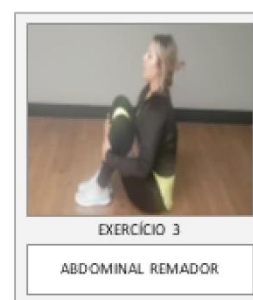
🏋️ 4X30"



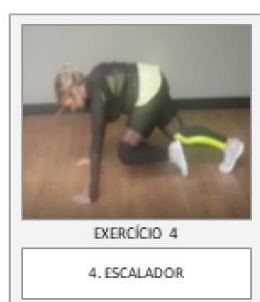
🏋️ 4X12



🏋️ 4X12



🏋️ 4X12



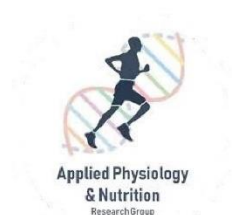
🏋️ 4X12



🏋️ 4X12



🏋️ 4X12



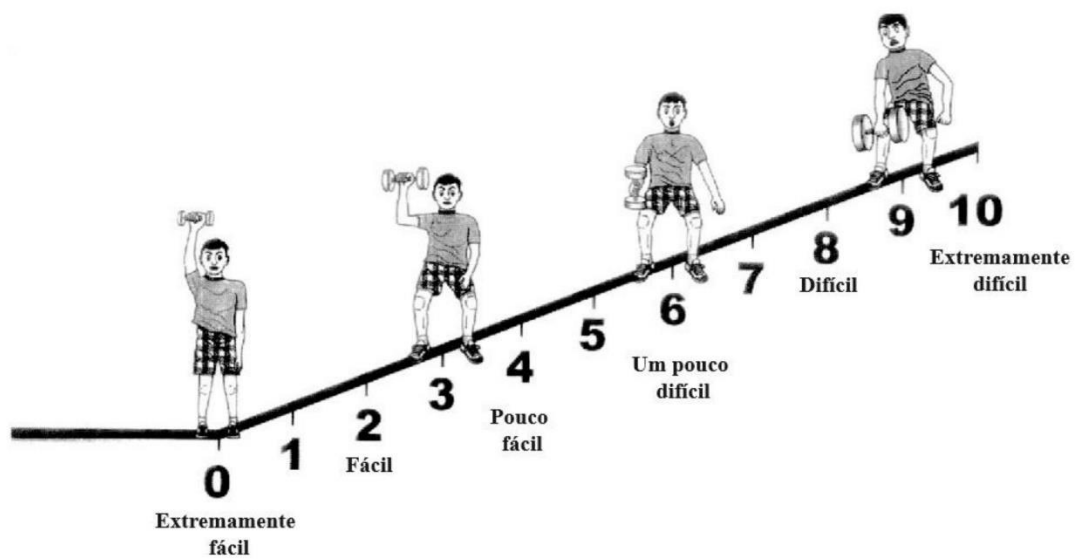
DIÁRIO DE TREINAMENTO									
Domingo		Segunda-feira		Terça-feira		Quarta-feira		Quinta-feira	

Seg		Ter		Qua		Qui		Sex	
	Data		Data		Data		Data		Data
	Tempo		Tempo		Tempo		Tempo		Tempo
	PSE		PSE		PSE		PSE		PSE
Seg		Ter		Qua		Qui		Sex	
	Data		Data		Data		Data		Data
	Tempo		Tempo		Tempo		Tempo		Tempo
	PSE		PSE		PSE		PSE		PSE
Seg		Ter		Qua		Qui		Sex	
	Data		Data		Data		Data		Data
	Tempo		Tempo		Tempo		Tempo		Tempo
	PSE		PSE		PSE		PSE		PSE
Seg		Ter		Qua		Qui		Sex	
	Data		Data		Data		Data		Data
	Tempo		Tempo		Tempo		Tempo		Tempo
	PSE		PSE		PSE		PSE		PSE

Orientações gerais:

1. Marque um (x) nos dias em que você realizou uma sessão de exercício.
2. Coloque a data em seu respectivo campo.
3. Realize os exercícios com um relógio ou cronômetro ao lado e anote o tempo total da sua sessão de exercícios.
4. Anote a sua percepção de esforço ao final de cada sessão de exercício olhando para a escala que estará ao final desta cartilha.

ESCALA DE PERCPÇÃO DE ESFORÇO



9. ANEXOS

ANEXO I. APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Atividade física em pacientes com Arterite de Takayasu Juvenil.

Pesquisador: Bruno Gualano

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 67914317.9.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.126.456

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa bem elaborado, contextualizado de forma elucidativa e que justifica a realização do estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Investigar os efeitos de dois programas de exercício físico em pacientes com Arterite de Takayasu e avaliar a segurança, eficácia e exequibilidade destes programas

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto apresenta riscos baixos e estão descritos no TCLE de forma clara. Os benefícios serão apontados conforme exames e apresentação dos resultados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo é relevante e deve apontar os benefícios da atividade física para os pacientes portadores de arterite de Takayasu que afeta artérias de grande e médio calibres, com manifestações clínicas iniciais inespecíficas como hipertensão arterial, cefaleia, mialgia artralgia, febre, e perda de peso.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE adequado.

Recomendações:

Sem recomendações.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os pesquisadores esclareceram adequadamente as dúvidas quanto à seleção amostra e por isso não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_876129.pdf	24/05/2017 10:18:17		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Carta_PB_Takayasu.docx	24/05/2017 10:15:57	Bruno Gualano	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_AF_ATJ_final_atualizado.docx	24/05/2017 10:13:34	Bruno Gualano	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	02/05/2017 20:08:07	Bruno Gualano	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_AF_e_Takayasu_novo.docx	02/05/2017 20:07:44	Bruno Gualano	Aceito
Outros	TA_UNIFESP.JPG	05/03/2017 17:03:01	Bruno Gualano	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 20 de Junho de 2017

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)