

Sofia Mendes Sieczkowska

Efeitos da promoção de estilo de vida saudável em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no risco cardiovascular: o ensaio clínico randomizado e controlado “Vivendo bem com lúpus” (*“Living well with lupus”*)

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de
Doutor em Ciências.
Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético
Orientador: Prof. Dr. Bruno Gualano

São Paulo

2023

Sofia Mendes Sieczkowska

Efeitos da promoção de estilo de vida saudável em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no risco cardiovascular: o ensaio clínico randomizado e controlado “Vivendo bem com lúpus” (“*Living well with lupus*”)

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

Doutor em Ciências.

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Bruno Gualano

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Sieczkowska, Sofia Mendes

Efeitos da promoção de estilo de vida saudável em
pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no risco
cardiovascular : o ensaio clínico randomizado e
controlado "Vivendo bem com lúpus" ("Living well
with lupus") / Sofia Mendes Sieczkowska. -- São
Paulo, 2023.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético.

Orientador: Bruno Gualano.

Descritores: 1.Estilo de vida 2.Atividade física
3.Comportamento sedentário 4.Lúpus eritematoso
sistêmico

USP/FM/DBD-136/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico este trabalho às memórias das minhas avós, que ficariam felizes ao me ver
concluir esta etapa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por ter iluminado meu caminho durante essa etapa da minha vida e me guiado durante os momentos de dificuldade.

Aos meus pais Marcelo e Suzana, ao meu irmão e irmãs pelo amor, carinho, confiança, sacrifícios e muito apoio nas minhas decisões.

Ao meu noivo, Danilo, pelo apoio nas minhas decisões e por ser meu companheiro em todos os momentos de alegrias e dificuldades ao longo desses anos. Muito obrigado meu amor, por todo cuidado, parceria e carinho.

Ao Prof. Dr. Bruno Gualano, pelos ensinamentos, e por contribuir para meu crescimento acadêmico-científico.

Aos meus sogros, minhas cunhadas e minhas lindas afilhadas, por sempre me incentivarem e me acolherem.

Aos meus felinos, que me fizeram companhia por longos dias e madrugadas, e me ajudaram a me sentir em casa.

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

Às Dra. Ana Lúcia e Dra. Fernanda, pelos ensinamentos que foram importantes para minha formação acadêmica e pessoal.

À Bruna e Fabiana, por liderarem esse projeto comigo. Muito obrigada por toda colaboração e parceria ao longo desses anos.

Aos companheiros de laboratório, em especial à Indyanara, Kamila, Marina, Diego, Fabiula, Alice, Janice, Vivi, Wilma, Gersiel, Gabriel, Tathi, Ana e João pelo apoio ao longo desse período.

Às professoras Eimear, Fabiana e Carol, por estarem sempre dispostas a ajudar e a conversar.

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

Às minhas amigas Ana e Andressa por todo apoio, incentivo e pelas longas conversas, sempre me ajudando a manter o foco nos meus objetivos.

À todas as voluntárias que aceitaram participar desse estudo e realizaram as inúmeras coletas de dados.

À disciplina de Reumatologia e ao Hospital das Clínicas, os quais ofereceram sempre as melhores condições para o desenvolvimento desse trabalho.

À Tânia, secretária da pós-graduação do Instituto de Ortopedia e Traumatologia, por sempre estar disposta a ajudar e a tirar dúvidas.

Aos cidadãos do estado de São Paulo, que por meio do apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP #2019/15231-4), contribuíram com essa pesquisa.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios para o diagnóstico.....	12
Tabela 2. Terapias farmacológicas utilizadas no tratamento de pacientes com LES	17
Tabela 3. Funções da roda do comportamento para promoção de mudança de estilo de vida....	24
Tabela 4. Características sociodemográficas e clínicas das pacientes	47
Tabela 5. Resultados da análise por intenção de tratar nos desfechos primário e secundários após 24 semanas do programa “Living well with lupus” (LWWL) e Grupo Controle (GC).	49
Tabela 6. Resultados da análise por intenção de tratar nos desfechos comportamento sedentário, nível de atividade física e consumo alimentar após 24 semanas do programa “Living well with lupus” (LWWL) e Grupo Controle (GC).	52
Tabela 7. Resultados da análise “per protocol” nos desfechos primário e secundários após 24 semanas do programa “Living well with lupus” (LWWL) e Grupo Controle (GC).	54
Tabela 8. Resultados da análise “per protocol” nos desfechos comportamento sedentário, nível de atividade física e consumo alimentar após 24 semanas do programa “Living well with lupus” (LWWL) e Grupo Controle (GC).....	57
Tabela 9. Resultados da análise comparando pacientes aderentes e não aderentes nos desfechos primário e secundários após 24 semanas do programa “Living well with lupus”.....	59
Tabela 10. Resultados da análise comparando pacientes aderentes e não aderentes nos desfechos comportamento sedentário, nível de atividade física e consumo alimentar após 24 semanas do programa “Living well with lupus”.....	62

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. “Continuum” da teoria da autodeterminação, contendo comportamento, tipo de motivação e tipo de regulação. Fonte: adaptado de Ryan e Deci (2000).	27
Figura 3. Desenho da intervenção de mudança de estilo de vida do ensaio clínico.....	34
Figura 3. Fluxograma do processo de recrutamento das pacientes.	44
Figura 4. Mudanças nos estágios no pré e pós-intervenção	46

Sumário

1. INTRODUÇÃO	8
2. REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1 Lúpus Eritematoso Sistêmico	12
2.1.1 Critérios para diagnóstico	12
2.1.2 Epidemiologia	13
2.1.3 Etiologia e fisiopatologia da doença	13
2.1.4 Comorbidades cardiometabólicas	15
2.1.6 Tratamentos farmacológicos e não farmacológicos	17
2.2 Fundamentos das teorias da mudança do comportamento e estilo de vida	22
2.2.1 Estilo de vida e comportamento	22
2.2.2 Modelo transteórico de saúde	23
2.2.3 Modelo da roda de mudança de comportamento	23
2.2.4 Modelo de crenças em saúde	25
2.2.5 Teoria social cognitiva	25
2.2.6 Teoria da autodeterminação	26
2.3 Intervenções de estilo de vida	27
3. OBJETIVO	30
4. MÉTODOS	30
4.1. Desenho experimental	30
4.2. Recrutamento e seleção de voluntários	30
4.3. Intervenção	31
4.4 Grupo controle	34
4.5 Base teórica da intervenção	34
4.6 Fatores de risco cardiometabólicos	36
4.6.1 Desfecho primário escore de risco cardiovascular	36
4.6.2 Desfechos secundários	37
4.7 Parâmetros clínicos	41
4.8 Avaliação do Comportamento sedentário e nível de atividade física	41
4.9 Avaliação do Consumo Alimentar	42
4.10 Análise estatística	43
5. RESULTADOS	43
6. DISCUSSÃO	63
7. CONCLUSÃO	69
REFERÊNCIAS	70

Sieczkowska, SM. Efeitos da promoção de estilo de vida saudável em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no risco cardiovascular: o ensaio clínico randomizado e controlado “Vivendo bem com lúpus” (“*Living well with lupus*”) [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença reumática autoimune caracterizada por uma variedade de sintomas, como, por exemplo, lesões de pele, artrite, distúrbios renais, distúrbios neurológicos, ou alterações hematológicas. Pacientes com LES apresentam uma alta prevalência de doenças cardiovasculares, sendo essas as principais causas de morbidade e mortalidade na doença. Intervenções de estilo de vida (prática de atividade física e intervenções nutricionais) são estratégias não farmacológicas que têm um grande potencial para melhorar a saúde cardiovascular desses pacientes. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos de uma intervenção de estilo de vida em fatores de risco cardiometabólicos em pacientes com LES. As pacientes foram aleatoriamente alocadas em dois grupos: grupo intervenção ou controle. A intervenção teve uma duração de 6 meses, com o foco na mudança no estilo de vida, por meio da recomendação personalizada de atividade física (estruturada e não estruturada) e mudanças no consumo e estrutura alimentar. Antes e ao final da intervenção, foram realizadas as seguintes avaliações: (1) escore de risco cardiometabólico (desfecho primário), (2) antropometria e gordura visceral, (3) capacidade aeróbia, (4) pressão arterial, (5) coletas sanguíneas, função endotelial, e (7) nível de atividade física e consumo alimentar. Na análise por intenção de tratar, não houve interação significativa entre grupo e tempo nos parâmetros de risco cardiovascular, composição corporal, fatores cardiometabólicos, marcadores inflamatórios, marcadores de estresse oxidativo, parâmetros do teste de exercício cardiopulmonar e função endotelial. Houve uma interação no marcador inflamatório de velocidade de hemossedimentação (VHS), mas não foi observada diferença significativa na análise de *post hoc* (DME: 2,2; 95%IC: -12,6;8,2; $p=0,94$). Na análise “*per protocol*”, não houve diferença significativa na interação grupo e tempo na maioria dos parâmetros, apenas na interação no IMC e no marcador inflamatório de VHS, mas ambos desfechos não mantiveram diferença significativa na análise de “*post hoc*” [IMC (DME: 0,8; 95%IC: -1,6;3,2; $p=0,8$); VHS (DME: -1,7; 95%IC: -12,6;9,2; $p=0,97$)]. Não foram observadas diferenças também quando analisados os subgrupos aderentes e não aderentes. Pode-se concluir que após 24 semanas de uma intervenção pautada na mudança do estilo de vida em pacientes com LES, não foram observadas diferenças significativas na interação do desfecho primário e desfechos secundários.

Palavras-chave: Atividade física. Comportamento sedentário. Estilo de vida. Lúpus eritematoso sistêmico

Sieczkowska SM. Effects of promoting a healthy lifestyle in patients with systemic lupus erythematosus on cardiovascular risk: the randomized controlled clinical trial “Living well with lupus”. [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune rheumatic disease characterized by a variety of symptoms, such as skin lesions, arthritis, kidney disorders, neurological disorders, or hematological changes. Patients with SLE have a high prevalence of cardiovascular diseases, which are the main causes of morbidity and mortality in the disease. Lifestyle interventions (physical activity and nutritional interventions) are non-pharmacological strategies that have great potential to improve the cardiovascular health of these patients. Thus, the aim of the present study was to investigate the effects of a lifestyle intervention on cardiometabolic risk factors in patients with SLE. The patients were randomly allocated into two groups: intervention group or control group. The intervention lasted for 6 months, focusing on lifestyle change, through personalized recommendations for physical activity (structured and non-structured) and changes in dietary consumption and structure. Before and after the intervention, the following assessments were performed: (1) cardiometabolic risk score (primary outcome), (2) anthropometry and visceral fat, (3) aerobic capacity, (4) blood pressure, (5) blood collections, (6) blood flow and endothelial function, and (7) physical activity level and dietary consumption. In the intention-to-treat analysis, there was no significant interaction between group and time in cardiovascular risk parameters, body composition, cardiometabolic factors, inflammatory markers, oxidative stress markers, cardiopulmonary exercise test parameters, and endothelial function. There was an interaction in the inflammatory marker erythrocyte sedimentation rate (ESR), but no significant difference was observed in post hoc analysis (estimate mean difference (EMD): 2.20; 95%CI: -12.62 to 8.20; $p=0.94$). In the per-protocol analysis, there was no significant difference in the interaction between group and time in most parameters, except for the interaction in body mass index (BMI) and ESR, but both outcomes did not maintain significant differences in post hoc analysis [BMI (EMD: 0.80; 95%CI: -1.62 to 3.22; $p=0.81$); ESR (EMD: -1.69; 95%CI: -12.57 to 9.18; $p=0.97$)]. There were no differences observed when analyzing adherent and non-adherent subgroups. It can be concluded that after 24 weeks of a lifestyle intervention in patients with SLE, no significant differences were observed in the interaction of the primary and secondary outcomes.

Keywords: Lifestyle. Physical activity. Sedentary behavior. Systemic lupus erythematosus

1. INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença reumática autoimune, de origem desconhecida e caracterizada por lesões de pele, artrite, distúrbios renais, distúrbios neurológicos, alterações hematológicas, etc^{1,2}. Entre as principais características da doença, pode-se citar inflamação sistêmica crônica, comprometimento articular, redução da capacidade aeróbia, comprometimento de múltiplos sistemas, como cardiometabólico e pulmonar^{3,4}.

Em relação ao sistema cardiometabólico, estudos apontam que a incidência de eventos cardiovasculares (*i.e.*, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, angina, intervenção coronária percutânea, aterosclerose, revascularização miocárdica ou claudicação) em pacientes com LES é quase o dobro em comparação a controles sem a doença. De fato, as doenças cardiovasculares são as principais causas de morte nesses pacientes^{5,6}. Outro fator preocupante é que esses pacientes são afetados por doenças cardiometabólicas em idades mais jovens quando comparados a indivíduos sem a doença, ainda que de forma subclínica e assintomática⁷.

Entretanto, a presença de fatores de risco não é suficiente para explicar o risco cardiometabólico aumentado nessa população⁸, implicando que alguns fatores inerentes a doença como duração e atividade da doença, cronicidade, fatores genéticos, mecanismos imunológicos ou alguns outros fatores (ex.: disfunção endotelial e dano endotelial) podem ser responsáveis pelo maior número de eventos cardiovasculares, para além do dano direto a órgãos e tecidos^{7,9-14}. A disfunção endotelial, por exemplo, pode ser considerada o estágio inicial da patogênese da aterosclerose, predizendo eventos cardiovasculares futuros, mesmo quando os angiogramas coronarianos são radiologicamente normais¹⁵. Portanto, é possível que a identificação e o tratamento da disfunção endotelial podem retardar o progresso da doença cardiovascular.

A relação entre a obesidade, a patogênese do LES e atividade da doença está sendo amplamente estudada¹⁶⁻²⁰. O interesse pode ter crescido devido ao fato que uma alta prevalência de sobrepeso e obesidade vêm sendo apontada nessa população, variando entre 30-40%^{16,21,22}. Alguns estudos apontam que a obesidade, além de proporcionar maior risco cardiovascular, também é um fator que está independentemente associado com capacidade funcional prejudicada e aumento nos níveis séricos de marcadores inflamatórios em pacientes com LES¹⁶⁻¹⁹.

Outros fatores que podem contribuir para esse risco cardiovascular aumentado nesses pacientes são o estilo de vida (sedentarismo, alimentação inadequada, estresse) e o uso prolongado das terapias farmacológicas (e.g. glicocorticóides, imunossupressores e terapias biológicas)^{3,23,24}. Os tratamentos farmacológicos são terapias eficazes e necessárias no tratamento de pacientes com LES, porém possuem efeitos adversos; é caso, por exemplo, do uso prolongado de corticosteroides, o qual pode ocasionar aumentos da massa corporal e pressão arterial, dislipidemia, hiperglicemia, resistência à insulina e predisposição a infecções^{13,25}.

Em contrapartida, a prática de atividade física estruturada e a terapia nutricional podem, potencialmente, promover uma importante mudança no estilo de vida de pacientes com LES, reduzindo a inflamação e os sintomas da doença²⁶. Em pacientes com doenças cardiometabólicas, a prática de atividade física já tem seus benefícios consolidados (ex.: redução da massa corporal, da pressão arterial, do LDL e melhora da resistência à insulina)²⁷⁻²⁹. Embora alguns estudos prévios apontem que a atividade física estruturada pode proporcionar benefícios a pacientes com LES, como melhora da sensibilidade à insulina, da capacidade cardiorrespiratória, da função autonômica e do milieu inflamatório, o acervo literário nesse tema ainda é incipiente³⁰⁻³⁴.

Contudo, apesar desses estudos prévios indicarem possíveis efeitos benéficos da prática de atividade física regular em pacientes com LES, observam-se níveis de atividade física abaixo do recomendado, mesmo quando a doença está bem controlada³⁵. Nesse sentido, sabe-se que pacientes com LES fisicamente inativos, tanto adultos quanto crianças, possuem reduzida capacidade aeróbia, força muscular dinâmica e funcionalidade³⁶⁻³⁸. Essa observação é de grande relevância clínica, considerando que, independentemente dos fatores de risco, um maior nível de atividade física e de aptidão cardiorrespiratória atenuam os riscos de doenças cardiometabólicas³⁹.

É importante destacar que indivíduos que cumprem o mínimo de atividade física moderada a vigorosa e, por isso, são considerados fisicamente ativos, mas que despendem muito tempo em comportamento sedentário (sentado ou deitado), também podem apresentar risco aumentado de morbimortalidade⁴⁰⁻⁴². Portanto, adicionalmente à promoção da prática de atividade física estruturada, reduzir o comportamento sedentário é também clinicamente importante⁴³. Estudos têm demonstrado que a interrupção de períodos prolongados em comportamento sedentário está associada à melhora de fatores de risco cardiometabólicos^{44,45}. Healy e colaboradores⁴⁶ demonstraram que a simples

substituição de 2 horas no tempo sentado por permanecer em pé, está associada com redução da glicemia de jejum e triglicérides. Além disso, os autores relataram que a substituição do tempo sentado por caminhada promoveu os mesmos benefícios e também reduziu o índice de massa corporal e a circunferência da cintura. Logo, intervenções focadas na diminuição do tempo em atividades sentadas também emergem como estratégias potencialmente viáveis e eficazes para minimizar os sintomas de pacientes com LES e outras doenças reumáticas⁴⁷.

Outro fator que impacta diretamente a saúde cardiovascular está relacionado ao consumo alimentar. Entretanto há poucos estudos que avaliaram o consumo alimentar pacientes com LES; desses poucos estudos, alguns apontaram um consumo reduzido de alimentos “*in natura*” (*i.e.*, frutas, hortaliças, legumes, tubérculos, raízes) e aumento de consumo de alimentos ricos em gorduras⁴⁸⁻⁵⁰. Além disso, Meza-Meza e colaboradores⁴⁹ apontaram que os pacientes com LES apresentaram alta prevalência (%) de consumo deficiente de vitamina E, iodo, ômega 3, biotina, vitamina K, ferro, vitamina D, potássio, ácido fólico, ácido pantotênico, vitamina A e zinco. Não existem estudos apontando o consumo de pacientes com LES em relação ao nível de processamento dos alimentos; entretanto, muitos estudos têm observado o aumento do consumo de ultraprocessados (*i.e.*, bebidas açucaradas, biscoitos, salgadinhos, refeições prontas) na população em geral em diversos países⁵¹⁻⁵³. Recentes estudos populacionais demonstram que existe uma associação positiva entre consumo de alimentos ultraprocessados e níveis elevados de biomarcadores de inflamação (ex.: proteína C-reativa), implicados em doença cardiometabólicas, como diabetes do tipo 2⁵³⁻⁵⁵. Um estudo “*crossover*” recente de Hall e colaboradores⁵⁶ compararam o consumo de participantes expostos por duas semanas a dietas ultraprocessada vs. não processada, ao final do experimento foi observado que a maior ingestão energética e maior ganho de peso ocorreu durante o período de duas semanas no qual os participantes foram expostos a dieta ultraprocessada. Visto o exposto, diminuir esse tipo de consumo tem-se mostrado uma boa estratégia para melhorar parâmetros de saúde e diminuir riscos^{55,57}. Nessa perspectiva, Moreira e colaboradores⁵⁸ apontaram que diminuindo-se o consumo de sal e gorduras é observado uma redução de 13% nas causas de morte (ex.: morte por acidente vascular ou morte coronariana).

Adicionalmente, Fardet⁵⁹ relatou que quanto maior o processamento do alimento maior é a resposta glicêmica e sugere também que o consumo de comidas naturais ou minimamente processadas deve ser encorajado. Por fim, sabe-se que manifestações

clínicas comumente observadas no LES, tais como alteração do perfil lipídico, ganho de peso, aumento da pressão arterial, aumento da resistência à insulina e deficiência de selênio e zinco, poderiam ser minimizados com intervenções nutricionais^{60,61}. Entretanto, as intervenções existentes envolvendo pacientes com LES, até o presente momento, foram centradas na suplementação de nutrientes específicos, principalmente ômega-3 e vitamina D^{26,62}, de modo que intervenções com o propósito de promover modificações mais globais de hábitos alimentares, como, por exemplo, aquelas que visam ao aumento do consumo de alimentos “*in natura*” em detrimento dos ultraprocessados, são a princípio inexistentes.

Tendo em vista os benefícios clínicos da multidisciplinariedade, torna-se cada vez mais relevante o planejamento de intervenções multifacetadas de promoção de hábitos de vida saudáveis, com objetivo de estimular à prática de atividade física (estruturada e não estruturada) e hábitos alimentares adequados e sustentáveis⁶³. Tais intervenções envolvendo pacientes com LES ainda não foram clinicamente testadas. No entanto, a eficácia desse tipo de intervenção já foi comprovada em doenças crônicas cardiometabólicas, que como supracitado frequentemente se associam ao LES⁶⁴⁻⁶⁸. Por exemplo: intervenções com enfoque principal na promoção de atividade física e alimentação saudável resultaram em mudanças sustentadas no estilo de vida em pacientes com alto risco de diabetes tipo 2, prevenindo a incidência dessa doença após cinco⁶⁵, sete⁶⁹ e 14 anos de seguimento⁶⁷.

Por analogia, pode-se aventar a hipótese de que uma intervenção de promoção de um estilo de vida saudável poderia mitigar fatores de risco cardiometabólico em pacientes com LES. Este ensaio clínico controlado e randomizado foi elaborado para testar essa hipótese, sob a perspectiva de que os achados provenientes desse estudo possam informar novas diretrizes clínicas e populacionais para o tratamento multidisciplinar no LES, com vistas à prevenção de eventos cardiovasculares, uma das principais metas terapêuticas no manejo dessa doença.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Lúpus Eritematoso Sistêmico

2.1.1 Critérios para diagnóstico

O LES é uma doença reumática autoimune caracterizada pela presença de autoanticorpos que ativam a resposta do sistema imune em vários tecidos resultando em inflamação aguda e crônica, bem como em dano tecidual^{4,70}. Em relação ao diagnóstico, existem duas diretrizes muito usadas como suporte no diagnóstico desses pacientes, a “*Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria*” (SLICC) e a “*1997 American College of Rheumatology classification criteria*” (ACR)². A SLICC é a mais recente, e se trata de uma revisão e validação dos critérios da ACR⁷¹.

Os autores desses novos critérios de classificação, relatam que o SLICC teve um bom desempenho em um grande conjunto de pacientes. De acordo com as diretrizes da SLICC para a classificação do LES, o paciente deve satisfazer pelo menos 4 critérios (descritos na tabela 1), incluindo pelo menos um critério clínico e um critério imunológico ou o paciente deve ter nefrite lúpica comprovada por biópsia com a presença de anticorpos ANA ou anti-dsDNA⁷¹.

Tabela 1. Critérios para o diagnóstico

Critérios Clínicos	Critérios Imunológicos
1. Lúpus cutâneo agudo	1. ANA acima da faixa de referência
2. Lúpus cutâneo crônico	2. Anti-dsDNA acima do intervalo de referência
3. Úlceras orais	3. Anti-Sm
4. Alopecia não cicatricial	4. Anticorpo antifosfolípido: qualquer um dos seguintes
5. Sinovite envolvendo duas ou mais articulações	Anticoagulante lúpico
6. Serosite	RPR falso positivo
7. Problemas Renais	Anticardiolipina de título médio ou alto (IgA, IgG ou IgM)
8. Problemas Neurológicos	Glicoproteína I anti-β 2 (IgA, IgG ou IgM)
9. Anemia Hemolítica	5. Baixo complemento: (Baixos C3, C4 ou CH50)
10. Leucopenia ou Linfopenia	6. Teste direto de Coombs na ausência de anemia hemolítica
11. Trombocitopenia	

Adaptado de Golder e Hoi^{3,71}.

2.1.2 Epidemiologia

O LES pode ser diagnosticado em neonatos e todas as idades até a velhice, contudo a incidência é maior em mulheres e aumenta dramaticamente pós-puberdade e permanece elevada durante os anos reprodutivos atingindo picos entre o terceiro e quinta décadas⁷². Existe uma grande variação geográfica relatada na incidência e prevalência de LES, sendo que uma revisão sistemática recente levantou que as maiores estimativas de incidência e prevalência de LES foram na América do Norte. Nessa mesma revisão, os autores relataram também que as mais baixas incidências de LES foram observadas na África, na Ucrânia e no norte da Austrália⁷³.

Estudos demonstram que a prevalência de pacientes com LES vem aumentando ao longo dos anos⁷³. Stojan e Petri⁷⁴ apontaram em sua recente revisão que observou-se um declínio na incidência anual do LES de 1,8% no Reino Unido, embora a prevalência aumentou 50% em um período de 15 anos. Um dado preocupante levantado pelos mesmos autores foi que apesar dos avanços no tratamento, as taxas padronizadas de mortalidade em pacientes com LES permanecem três vezes maiores do que na população em geral. Nesse sentido, estudos apontam que os grandes fatores de mortalidade nessa população são devido a doença renal, doença cardiovascular e infecção^{74,75}.

2.1.3 Etiologia e fisiopatologia da doença

A etiologia do LES ainda é desconhecida, entretanto, sabe-se que as principais manifestações clínicas da doença são em decorrência da inflamação sistêmica crônica oriunda da resposta do sistema imune caracterizada pela diminuição de linfócitos T CD4+, deficiência dos componentes do sistema complemento e complicações hematológicas (ex., linfopenia e a neutropenia)⁷⁶. Outro ponto importante, é que nestes pacientes existe uma anormalidade metabólica bi hormonal caracterizada por aumento da resistência à insulina e hiperglicemia¹⁰, podendo essa anormalidade estar ligada com as desordens imunológicas desses pacientes, como com um nível aumentado de citocinas pró-inflamatórias (ex. fator de necrose tumoral alfa-TNF- α e a interleucina-1b-IL-1 β), que são conhecidos por afetar negativamente a sinalização da insulina⁷⁷.

Esse desequilíbrio entre linfócitos T e B, somado a uma perda de tolerância à autoantígenos nucleares, leva à uma produção diversificada de autoanticorpos e aumento na produção de citocinas importantes; causando uma alteração no sistema imune inato e adaptativo de indivíduos com esta doença⁷⁸⁻⁸⁰. Por meio de uma cascata de ativações na resposta imune, células T CD4⁺ aumentam a inflamação, recrutam células efetoras e produtoras de anticorpos e citocinas pró-inflamatórias (*e.g.*, IL-17, IL-22 e IL-23) altamente patogênicas que migram e desempenham função efetora em órgãos alvos resultando em destruição tecidual e inflamação local crônica⁸⁰⁻⁸².

Evidências recentes sugerem que a maquinaria inflamassoma pode ser outro mecanismo que está desregulado em pacientes com LES^{83,84}. O inflamassoma é um termo usado para descrever um complexo de moléculas que, quando induzido a oligomerizar, resulta na ativação da caspase-1, a principal enzima responsável pela ativação das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e IL-18. Kahlenberg e Kaplan⁸⁵ levantam que estudos em vários modelos murinos sugerem um papel importante para o inflamassoma NLRP3 na mediação da nefrite lúpica, e ainda que a caspase-1, a enzima central do inflamassoma, é essencial para o desenvolvimento de respostas do interferon tipo I, produção de autoanticorpos e nefrite do LES. Além disso, a ativação do inflamassoma NLRP3, também pode induzir respostas inflamatórias aparentemente espúrias, como observado nas várias patologias teciduais induzidas durante a “síndrome X”, na inflamação vascular e até mesmo aterosclerose⁸⁶.

Outro marcador inflamatório importante é a proteína C reativa (PCR). Os níveis de PCR são conhecidos por serem preditores independentes de risco cardiovascular e contribuem diretamente para a gênese de lesões ateroscleróticas⁸⁷, determinando disfunção endotelial⁸⁸, que é um marcador de dano vascular e bem presente em pacientes com LES⁸⁹. Uma pesquisa recente apontou ainda que a idade, pressão de pulso sistólica, marcadores inflamatórios (velocidade de hemossedimentação e PCR), dose diária de glicocorticóides e danos cumulativos aos órgãos correlacionaram-se positivamente com a rigidez arterial⁹⁰. Melamud e colaboradores⁹¹ também analisaram a relação entre pacientes com LES com doenças cardiovasculares concomitantes, e verificaram que as concentrações de IL-4, IL-6, IL-10 e TNF α estavam significativamente aumentadas.

Como citado anteriormente, complicações cardiometabólicas têm um papel ativo na fisiopatologia de pacientes com lúpus, e doenças cardiovasculares estão entre as principais causas de morte nestes pacientes.

2.1.4 Comorbidades cardiometabólicas

A incidência de eventos cardiovasculares (i.e., infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, angina, intervenção coronária percutânea, revascularização miocárdica ou claudicação) em pacientes com a doença é de quase a dobro quando comparada a controles saudáveis, os quais estão diretamente relacionados com mortalidade⁵. A gama de acometimento cardiometabólico em pacientes com LES é ampla, incluindo aterosclerose, dislipidemia, diabetes mellitus, hipertensão, obesidade, hiperhomocisteinemia, inflamação vascular e disfunção endotelial^{9,92,93}.

Em relação a obesidade, Teh e colaboradores²² apontaram que a obesidade é um fator independente para uma pior atividade da doença, e Munguía-Realpozo e colaboradores²⁰ reportaram também uma possível relação entre um maior índice de massa corporal, duração da doença e um maior risco de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em mulheres com LES. Um estudo recente de coorte analisou 393 pacientes com lúpus, e verificou que 15,0% desses pacientes eram obesos e tinham mais comorbidades em comparação com pacientes não obesos, incluindo diabetes, hipertensão, hiperlipidemia e hipertensão pulmonar⁹⁴. Além disso, os autores realizaram uma análise multivariada, e encontraram que a obesidade foi significativamente associada ao desenvolvimento de nefrite durante o acompanhamento e dano cumulativo de órgãos.

A presença de fatores de risco citados não é suficiente para explicar o risco cardiometabólico aumentado nesses pacientes⁸, implicando que alguns fatores inerentes a doença (ex., duração e atividade da doença, cronicidade, medicamentos, fatores genéticos e mecanismos imunológicos) e alguns fatores de risco não tradicionais (e.g., disfunção endotelial, micropartículas endoteliais e células progenitoras endoteliais) podem ser responsáveis por esse aumento, para além do dano direto a órgãos e tecidos^{7,9-13}.

Um estudo de Mok e colaboradores⁹⁵ mostrou também que pacientes com LES aparentam ter um percentual mais alto de síndrome metabólica quando comparado a controles sem a doença, pareados pela idade, sendo a prevalência de 16.3% e 9.6% respectivamente. Os autores desse trabalho ainda relataram que calcificações coronárias e espessura anormal da íntima média da carótida foram detectadas em 38 (31%) e 72 (59%) dos pacientes com lúpus, respectivamente. Lozovoy e colaboradores⁹⁶ também encontraram uma maior prevalência de síndrome metabólica em pacientes com LES

quando comparado a controles sem a doença pareados por idade, e relataram que esta síndrome contribui diretamente para aumento do estado inflamatório e do estresse oxidativo desses pacientes.

Barnes e colaboradores⁹⁷ reforçaram a presença de alterações importantes na saúde cardiovascular de pacientes com LES, e verificaram uma prevalência maior quando comparado com pessoas sem LES pareadas pela idade. Os autores deram um passo a frente, e dividiram os pacientes entre aqueles que praticavam exercícios físicos e aqueles que não praticavam. Observaram então que os pacientes com LES que não realizavam exercícios físicos apresentaram uma rigidez arterial maior quando comparado com o grupo controle saudável, e que quanto maior a rigidez arterial, mais elevados estavam os marcadores inflamatórios (PCR, IL12, TNF- α). Em um estudo posterior⁹⁸, os mesmos autores encontraram uma média da dilatação mediada pelo fluxo abaixo do que seria o percentil 25 para a média de idade da população incluída na pesquisa⁹⁹, apontando então uma possível presença de disfunção endotelial nesses pacientes. Esses autores relataram ainda que identificaram que a disfunção macrovascular associada ao LES não foi encontrada nos pacientes fisicamente ativos.

No estudo de Gheita e colaboradores¹⁰⁰ os autores encontraram, além das alterações cardiometabólicas já citadas, que os pacientes com LES analisados apresentavam uma alta sensibilidade à insulina. Miyake e colaboradores¹⁰ identificaram uma hiperglucagonemia nos pacientes com LES analisados, e os autores ainda ressaltaram que os níveis mais elevados de insulina não foram capazes de controlar a secreção de glucagon nos pacientes. Parece que embora a secreção de glucagon tenha sido efetivamente suprimida pela glicose e insulina durante o teste de tolerância, os níveis de glucagon permaneceram mais elevados em todos os momentos no grupo de pacientes com LES quando comparado ao grupo controle sem a doença. Corroborando com o que já foi citado, um outro estudo recente encontrou também alteração na sensibilidade à insulina, e relatou encontrar correlação com os níveis de HDL, com a proteína c reativa de alta sensibilidade e com anticorpo anti nuclear¹⁰¹.

2.1.6 Tratamentos farmacológicos e não farmacológicos

A terapia medicamentosa é a principal estratégia para amenizar os sintomas e controlar a atividade da doença em pacientes com LES sendo fundamental para prevenir os danos irreversíveis nos órgão-alvos, além da mortalidade precoce. As drogas farmacológicas mais utilizadas são os glicocorticóides, imunossupressores e terapias biológicas³.

O uso de glicocorticóides, que costuma ter um rápido efeito anti-inflamatório e imunossupressor^{3,4}, é extremamente importante no tratamento desses pacientes, entretanto não está livre de efeitos adversos. O uso prolongado desse medicamento é associado ao aumento do risco de aterosclerose clínica e subclínica, angina, complicações sistêmicas, osteoporose, alteração do perfil lipídico e risco cardiovascular^{25,76,1023,103–105}. Outra possibilidade de tratamento medicamentoso é o uso de terapias biológicas³, cujo desenvolvimento foi um importante avanço no tratamento de doenças reumáticas. Vale ressaltar que os riscos e os benefícios de todos os tipos de medicamentos e tratamentos devem ser discutidos com os pacientes^{3,106}. Alguns dos tratamentos mais utilizados estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Terapias farmacológicas utilizadas no tratamento de pacientes com LES

Terapias	Alvo	Observação
Estratégias direcionadas a células B		
<i>Rituximab e Ocrelizumab</i>	CD20	Agem na superfície de células pré-B que amadurecem para células B de memória, são anticorpos monoclonais quiméricos humano / murino
<i>Epratuzumab</i>	CD22	É um anticorpo monoclonal humanizado que agem em células B maduras
Bloqueio da ativação de citocinas de células B		
<i>Belimumab</i>	BAFF	Um anticorpo monoclonal humano que inibe especificamente o estimulador de linfócitos B
Terapias direcionadas para citocinas		
<i>Tocilizumab</i>	IL6	É um anticorpo monoclonal humanizado que age contra a cadeia alfa do receptor de interleucina-6 solúvel e ligado à membrana.
<i>Rontalizumab e Anifrolumab</i>	INF- α	São anticorpos monoclonais bloqueadores de anti-interferon humano.
Agentes imunossupressores		
<i>Azatioprina</i>		Usado para o controle moderado da atividade do lúpus, para prevenção de flares, terapia de manutenção após a remissão e redução do uso de esteroides.

Ciclofosfamida	É usado principalmente no tratamento de gastrointestinais, musculares e manifestações pulmonares.
Corticosteroides	Têm um efeito imunossupressor e anti-inflamatório através da modificação de vias genômicas e não genômicas.
Hidroxicloroquina	Possui propriedades imunomoduladoras e é usado para tratar artrite, erupções cutâneas e melhorar sintomas da doença.

Fontes: Ali e colaboradores¹⁰⁷, Relle e colaboradores¹⁰⁸ e Sciascia e colaboradores¹⁰⁹.
 Legendas: BAFF - fator de ativação das células B.

É relevante ressaltar que o objetivo do tratamento desses pacientes deve ser a remissão dos sintomas sistêmicos e manifestações orgânicas ou, quando a remissão não puder ser alcançada, a menor atividade possível da doença¹⁰⁶. Como citado anteriormente, apesar de eficazes, tratamentos medicamentosos não estão livres de efeitos adversos. Desta forma, terapias adjuvantes são necessárias para promover melhoras dos sintomas, dos fatores de risco cardiometabólicos, bem como minimizar os efeitos colaterais da terapia medicamentosa. Dentre as principais estratégias não-medicamentosas, pode-se destacar a prática de atividade física e as intervenções nutricionais^{24,26,110}.

Os estudos que analisaram os efeitos do exercício físico em pacientes com LES mostram que a prática promoveu benefícios para saúde física e mental dos pacientes¹¹¹. Entre os benefícios encontrados, pode-se citar a melhora da sensibilidade à insulina, melhora da capacidade cardiorrespiratória, da função autonômica e atenuação do ambiente inflamatório³⁰⁻³³.

Soriano-Maldonado e colaboradores³⁴ encontraram que após a realização de um programa de 12 semanas de exercício aeróbio progressivo na esteira, mulheres com LES obtiveram aumento na aptidão cardiorrespiratória sem exacerbar a rigidez arterial, a inflamação ou o estresse oxidativo. Já no estudo de Perandini e colaboradores³³, em contraste com a crença ainda existente de que o exercício poderia afetar negativamente o ambiente inflamatório, os autores encontraram que após o programa de treinamento os pacientes apresentaram diminuição dos níveis de citocinas. Houve diminuição dos níveis de séricos de TNFR2 e IL-10 após o programa de treinamento. Além disso, os níveis de IL-6, IL-10 e TNF- α após o programa de treinamento físico nas pacientes foram comparáveis com os de indivíduos saudáveis. Da mesma forma, a área abaixo da curva de IL-10, IL-6, sTNFR1 e TNF- α foi acentuadamente reduzida após o programa crônico de treinamento físico, aproximando-se dos valores normais.

Interessantemente, uma sessão aguda parece já ter efeitos atenuadores, sendo que, em outro estudo do grupo, foi observado que uma única sessão de exercício agudo levou à regulação negativa da expressão gênica da imunidade inata e adaptativa ao final do exercício, com subsequente regulação positiva ocorrendo após a recuperação. Os autores ainda apontaram que o exercício regulou a expressão de genes inflamatórios nos leucócitos sanguíneos dos pacientes com LES e controles saudáveis, embora os grupos com LES exibissem menos genes modulados e redes menos densamente conectadas¹¹².

Além dos benefícios em atenuar a inflamação, o exercício físico tem efeitos na função micro e macrovascular de pacientes com doenças reumáticas autoimune. Uma meta-análise recente, de Peçanha e colaboradores¹¹³, demonstrou que intervenções com atividade física podem proporcionar melhorias na função micro (respostas do fluxo sanguíneo da pele à acetilcolina) e macrovascular (na dilatação mediada pelo fluxo) desses pacientes. Além disso, um outro estudo demonstrou também que o exercício proporciona efeitos positivos sobre a sensibilidade à insulina, sendo observado que o programa de treinamento físico levou a melhorias significativas na capacidade física, sem afetar os parâmetros laboratoriais e clínicos relacionados à doença³⁰. A literatura também aponta que mesmo intervenções com exercício “*home based*” tem efeitos positivos sem aumentar a atividade da doença de pacientes com doenças reumáticas autoimune¹¹⁴. Isso reforça ainda mais a noção de que o exercício é uma ferramenta segura e eficaz para melhorar os riscos de doenças cardiovasculares em pacientes com LES leve/inativo. Em um cenário clínico, pode-se falar que o exercício surge como uma intervenção válida que deve ser recomendada para amenizar diversos fatores causados por essa doença.

E em relação às terapias nutricionais, sabe-se que diversas manifestações clínicas somadas aos efeitos colaterais da própria terapia medicamentosa dos pacientes com LES, podem ser minimizados com a terapia nutricional, por exemplo, ganho de peso, hipertensão arterial, osteoporose, dislipidemia e resistência à insulina¹³. Medeiros e colaboradores²⁶ apontaram que intervenções alimentares específicas proporcionaram benefícios para pacientes com lúpus, como: a suplementação com ômega-3 que reduz a inflamação, a atividade da doença, a disfunção endotelial e o estresse oxidativo; a suplementação de vitamina D que reduziu marcadores inflamatórios e hemostáticos; a suplementação de açafrão que reduziu proteinúria, hematúria e pressão arterial sistólica; e ainda uma dieta com baixo índice glicêmico causou perda de peso e redução da fadiga. Outra revisão recente pontuou que uma intervenção nutricional personalizada pode ajudar

a preservar a homeostase do corpo, aumentar o período de remissão, prevenir efeitos adversos da medicação e melhorar o bem-estar físico e mental de pacientes com LES¹¹⁵.

Petric e colaboradores¹¹⁶ verificaram que o padrão alimentar pode influenciar parâmetros da doença de pacientes com lúpus, encontrando uma relação entre consumo de proteínas de baixa qualidade e dietas ricas em altas calorias e níveis reduzidos de C3 e C4. E ainda, parece que uma dieta com maior potencial inflamatório também parece estar associada com maior risco cardiovascular, ocasionando um perfil lipídico alterado em pacientes com LES¹¹⁷. Pocovi-Gerardino e colaboradores¹¹⁷ levantaram que futuros estudos investigando os efeitos de dietas anti inflamatórias poderiam ter benefícios nessa população. Dietas anti inflamatórias são basicamente pautada em um aumento de ingestão de frutas, vegetais, proteínas de alta qualidade, grãos, gengibre e uma variedade de especiarias¹¹⁸. Existem algumas evidências de que aumentar o consumo de alimentos “*in natura*” e diminuir consumo de ultraprocessados tem benefícios em diversas populações, como diminuição do risco de aterosclerose e doença coronária, mitigar os efeitos da exposição ao cádmio, sendo que este foi associado a maiores níveis de marcadores de estresse oxidativo^{119,120}. Recentemente, dois estudos mostraram que uma intervenção nutricional de 9 meses em pacientes com LES juvenil foi capaz de melhorar os hábitos alimentares, além de ter tido um efeito protetor para o ganho de peso excessivo e uma redução na ingestão de calorias e gorduras, o que indica uma possível proteção contra o risco cardiovascular^{121,122}.

Além dos efeitos positivos para a saúde cardiovascular associados ao aumento da atividade física moderada e vigorosa e a mudanças alimentares, há evidências emergentes de consequências negativas para a saúde associadas a um maior tempo despendido em comportamento sedentário. Esse comportamento foi definido como qualquer comportamento de vigília caracterizado por um gasto de energia $\leq 1,5$ equivalentes metabólicos da tarefa enquanto em uma postura sentada, reclinada ou deitada¹²³. Inúmeros estudos foram realizados associando comportamento sedentário a malefícios à saúde^{124–127}. Um artigo publicado pela “*American Heart Association*” destacou a associação deletéria entre comportamento sedentário e morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares¹²⁸. Apesar disso, o comportamento sedentário parece estar aumentando ao longo dos anos, fazendo parte da rotina de trabalho, estudos e também do período de lazer das pessoas¹²⁹.

Em contrapartida, em 2020, a Organização Mundial em Saúde (OMS) atualizou as recomendações para prática de atividade física¹³⁰. Nessa atualização, reafirmam as mensagens reforçando que o mínimo de atividade física é melhor do que nenhuma, e que mais atividade física é associado a melhores resultados para saúde. Além disso, incluem a recomendação para limitar o comportamento sedentário, e reforçam que substituir o tempo sedentário por qualquer intensidade de atividade física (incluindo intensidade leve) pode gerar benefícios à saúde¹³⁰. Em 2022, o Ministério da Saúde do Brasil, em parceria com a Universidade Federal de Pelotas, publicou um guia específico para população brasileira, seguindo as recomendações da OMS¹³¹.

Embora combater a inatividade física seja um desafio bem estabelecido, poucos estudos analisaram os efeitos da quebra do comportamento sedentário, e as evidências ainda são insuficientes para determinar quantos momentos de quebra no comportamento sedentário são necessários para ter benefícios significativos a saúde¹³². Entretanto, alguns benefícios já vêm sendo reportado, Smith e colaboradores¹³³, encontraram que após 3 semanas de interrupção do comportamento sedentário, os indivíduos submetidos ao protocolo reduziram os níveis de glicose no sangue em jejum. Outro estudo recente também mostrou que realizar quebra do comportamento sedentário e atividade física leve podem proporcionar adaptação muscular e melhorias clinicamente relevantes na velocidade da marcha¹³⁴. Logo, visto os potenciais benefícios da interrupção do tempo sentado, e efeitos deletérios já relatados de um alto período nesse comportamento, pressupõe-se que intervenções focadas em diminuir esse comportamento podem impactar a saúde pública e melhoras desfechos de saúde cardiovascular¹²⁴.

Importante ressaltar que, na população em geral, um padrão alimentar caracterizado por um alto consumo de alimentos ultraprocessados, a inatividade física e um alto comportamento sedentário, emergem como fatores de risco independentes para doenças cardiovasculares^{135–138}, tendo isso em mente, uma intervenção com uma proposta de modificar o estilo de vida e hábitos de pacientes com LES pode proporcionar benefícios tanto para saúde cardiovascular, como em outros aspectos da doença.

2.2 Fundamentos das teorias da mudança do comportamento e estilo de vida

2.2.1 Estilo de vida e comportamento

O conceito de estilo de vida vêm sendo estudado há muitos anos¹³⁹, e é importante ressaltar que tanto o conceito quanto o estilo de vida pessoal sofre diversas influências, tais como: social, cultural e política econômica¹⁴⁰⁻¹⁴². De acordo Jensen¹⁴³, o estilo de vida é um padrão de atos repetidos que são dinâmicos e até certo ponto ocultos ao indivíduo, baseia-se em crenças sobre o mundo e sua constância ao longo do tempo, sendo liderada por intenções de atingir metas e comportamentos.

Logo, podemos perceber que o estudo do estilo de vida está intrinsecamente ligado ao estudo dos comportamentos dos indivíduos, e analisando a literatura cerca de estilo de vida saudável, é comum ver estudos relacionados ao nível de atividade física, comportamento sedentário e ingestão alimentar, associado a comportamentos aditivos como consumo de tabaco, álcool, drogas e até mesmo higiene do sono¹⁴⁴.

Mas deve-se levar em consideração, que as escolhas dos hábitos e estilos de vida estão também como anteriormente citadas, ligado a aspectos socioeconômicos e culturais. As condições de vida de uma pessoa poderão impactar diretamente nas escolhas tomadas¹⁴⁵. Sendo assim, não deve-se usar estilo de vida e modo de vida como sinônimos, visto que o segundo está diretamente ligada as escolhas feitas a partir das limitações socioeconômicas e ambientais de onde o indivíduo se insere¹⁴⁶. Em nossa sociedade existem disparidades sociais e lacunas na acessibilidade de recursos para promoção da saúde as escolhas de estilo de vida causam dessemelhança nos resultados de saúde entre as comunidades¹⁴⁷. É necessário ter em mente que algumas comunidades marginalizadas vivem em desertos alimentares que têm acesso limitado a alimentos saudáveis, além de muitas vezes não terem a oportunidade de realizar exercícios regularmente, devido às limitações de infraestrutura recreativa e ambientes inseguros^{145,148,149}.

Para auxiliar nesse processo de implementação de intervenções com a proposta de mudar estilo de vidas ou comportamentos específicos, ao longo dos anos, diversas teorias da mudança do comportamento surgiram afim de contextualizar e proporcionar melhora do estilo de vida das pessoas, por meio da adoção de comportamentos saudáveis e diminuição de hábitos não saudáveis, tais como modelo de crenças em saúde, teoria social cognitiva, teoria da auto determinação, modelo transteórico de saúde e roda da mudança

do comportamento¹⁵⁰⁻¹⁵⁴. A aplicação dessas teorias pode ser em diferentes níveis, desde o individual até o social/estrutural.

2.2.2 Modelo transteórico de saúde

O modelo transteórico de mudança de comportamento assume que existem diferentes estágios para a mudança de comportamento, sendo eles: pré-contemplanção, contemplanção, preparação, ação e manutenção¹⁵⁵. Saber em que estágio do processo o indivíduo se encontra, entender os motivos pelos quais os indivíduos se propõem a mudar o comportamento, bem como os motivos que desencadeiam relapsos é essencial para o planejamento de estratégias adequadas e, conseqüentemente, para a eficácia de futuras intervenções focadas na mudança de comportamento. Esse modelo, ele tem uma aplicabilidade grande para entender em que momento o sujeito está, e esse fator pode ser essencial para trabalhar a mudança do comportamento, visto que indivíduos no estágio pré-contemplativo estarão menos inclinados a mudar.

Inicialmente, esse modelo surgiu visando a proposta de ajudar a fumantes cessar o consumo de tabaco. Em um dos seus estudos, a autora pontuou o que não estava sendo funcional em algumas intervenções com esse foco¹⁵¹. Então, ela questionou a falta de apoio dos médicos e excesso de mídia em torno da indústria do tabaco, levantando a influência do ambiente e da mídia sobre o comportamento das pessoas¹⁵¹. Adicionalmente, autora reforçou a importância de uma intervenção interativa, visto que essa, tem mais resultados do que apenas a entrega de material educativo.

2.2.3 Modelo da roda de mudança de comportamento

Essa teoria parte do princípio de que a mudança de comportamento é um processo multifatorial e, para tal, precisa de diferentes estímulos para que ocorra de forma bem-sucedida. Nesse sentido, o modelo da roda de mudança de comportamento se propõe a identificar o que precisa ser mudado para que o comportamento desejado seja alcançado. O modelo se baseia ainda na existência de uma relação entre capacidade, oportunidade, motivação e comportamento (COM-B)¹⁵⁴. Nesse sentido, de acordo com os autores, intervenções de mudança de comportamento que incorporem essas habilidades e deem ao

sujeito uma sensação de autoeficácia possuem grande potencial para obter resultados positivos para a saúde do indivíduo.

O modelo da roda de mudança de comportamento pode ser descrito em etapas para auxiliar na sua implementação: 1) Compreender o comportamento; 2) Identificar opções de intervenção; e 3) Identificar opções de conteúdo e implementação. Apesar do processo ser descrito em termos lineares, ele pode envolver o deslocamento de um lado para o outro entre as etapas, à medida que surgirem problemas e obstáculos.

Ademais, a roda de mudança de comportamento permite uma abordagem abrangente para considerar a gama de intervenções que podem ser usadas (i.e., "funções" da intervenção, tabela 3). O modelo COM-B identifica o que precisa mudar e aborda esse componente identificado como relevante em diferentes funções afim de promover o comportamento desejado. Os autores discorrem que nem sempre uma função pode funcionar com todos os indivíduos, e deve-se analisar com a melhor estratégia para se utilizar.

Tabela 3. Funções da roda do comportamento para promoção de mudança de estilo de vida

Função da intervenção	Definição	Exemplo da aplicabilidade na intervenção
Educação	Aumentar o conhecimento ou a compreensão	Explicar conceitos relacionados à prática de atividade física, comportamento sedentário e alimentação. Conhecimento sobre riscos da inatividade física, comportamento sedentário e má alimentação.
Incentivo	Incentivar a prática das metas estabelecidas	Ligações e /ou mensagens semanais.
Treinamento	Habilidades de transmissão	Sessão inicial e sessões mensais para verificar cumprimento das metas.
Mudanças ambientais	Mudando o contexto físico ou social	Promover mudanças na organização da geladeira e/ou engajamento dos membros da família na mudança de hábito.
Modelagem	Fornecendo um exemplo para as pessoas aspirarem ou imitarem	Fornecer vídeos explicativos para o programa de exercícios que será executado em casa.
Ativação	Analisar e buscar reduzir barreiras para aumentar a capacidade ou oportunidade	Revisão das metas mensalmente para verificar as barreiras e reduzi-las.
Restrição	Estabelecer metas regradas para reduzir a oportunidade de se envolver no comportamento alvo	Dietas restritivas, “ <i>low carb</i> ” por exemplo.
Coerção	Criando uma expectativa de punição ou custo	Apontar o que pode acontecer se continuar a realizar alguns comportamentos, exemplo uso excessivo de tabaco.
Persuasão	Usando a comunicação para induzir sentimentos positivos ou negativos ou estimular a ação	Criar prêmios que serão atingidos caso as metas sejam cumpridas.

2.2.4 Modelo de crenças em saúde

Essa foi uma das primeiras teorias desenvolvidas¹⁵⁰, e por esse motivo não poderia deixar de ser abordada brevemente. Esse modelo consiste em seis constructos, sendo eles suscetibilidade percebida, gravidade percebida, benefícios percebidos, barreiras percebidas para a ação, sinal para a ação e autoeficácia.

A suscetibilidade percebida é um constructo com um forte elemento cognitivo, e está relacionado a crenças subjetivas e individuais sobre o risco de desenvolver uma doença e/ou um desfecho, “Estou em risco de ter hipertensão?”. Já a gravidade percebida, está relacionado a percepção do dano causado por uma doença, preocupação com sinais, sintomas e limitações causadas pela doença “quão grave(s) é(são) meu(s) sintoma(s)?”. Por outro lado, o constructo benefícios percebidos, refere-se as vantagens de mitigar um risco. Já as barreiras percebidas, está relacionado ao custo da ação ou inação, trata das barreiras reais e percebidas que podem afetar ou interferir o modo que o indivíduo se comporta “não gosto de fazer exercícios, não tenho tempo ou não tenho dinheiro”. O constructo “sinal para ação”, está relacionado ao que impele a pessoa de agir, exemplo “ver um amigo ou parente sofrer com alguma doença cardiovascular” e por fim, o último constructo foi acrescentando na década de 80, com uma influência da teoria sociocognitiva e está relacionado à importância da auto eficácia no comportamento do indivíduo “me sinto capaz de mudar meus hábitos alimentares”¹⁵⁶.

Alguns autores relatam que esse modelo é útil para planejar programas de prevenção de doenças e lesões, mas não é tão efetivo para promoção de comportamento de saúde ou mudança de comportamento de longo prazo, e alguns estudos sugerem que o poder preditivo geral é limitado¹⁵⁷. Apesar disso, é uma abordagem clássica e amplamente utilizada.

2.2.5 Teoria social cognitiva

Uma das teorias da mudança do comportamento amplamente estudadas, é a teoria social cognitiva. Uma das principais bases dessa teoria é centrada na autoeficácia, sendo essa definida como a crença ou confiança do indivíduo na sua própria capacidade de completar determinada tarefa, resolver um problema, uma situação específica ou mesmo de iniciar e manter uma mudança no seu comportamento¹⁵⁸.

Segundo Bandura, o comportamento humano é afetado pela relação entre comportamento, aspectos pessoais e ambientais, sendo uma das primeiras teorias a postular a importância do ambiente no comportamento humano¹⁵⁹. Além da autoeficácia, que já foi citada, Bandura descreve outros determinantes para mudança do comportamento, sendo eles: conhecimento dos riscos e benefícios para a saúde de diferentes práticas de saúde, as metas de saúde que determinadas pelas próprias pessoas para si mesmas, os planos e estratégias concretas de como realizá-las, os facilitadores percebidos e os impedimentos sociais e estruturais para realização dessas mudanças¹⁶⁰.

Bandura pondera também que a maioria dos modelos de comportamento de saúde preocupa-se apenas com a previsão de hábitos de saúde, entretanto eles não dizem como mudar o comportamento de saúde¹⁶¹. Logo, no ponto de vista do autor, a principal inovação na época da teoria social cognitiva, era oferecer preditores de hábitos de saúde, mas também princípios sobre como informar, habilitar, orientar e motivar as pessoas a adaptar hábitos que promovam a saúde e reduzir aqueles que a prejudicam¹⁶⁰.

2.2.6 Teoria da autodeterminação

A teoria da autodeterminação (TAD) se trata de uma abordagem que destaca a importância do desenvolvimento da personalidade e autorregulação comportamental, sendo então uma investigação das tendências inerentes de crescimento das pessoas e necessidades psicológicas inatas que são a base para sua automotivação e integração de personalidade, bem como para as condições que fomentam esses processos positivos¹⁵³. Segundo os autores, as três necessidades inatas, definidas como autonomia, competência e vínculo, são interdependentes e o desenvolvimento de uma gera o desenvolvimento das outras.

Os autores descrevem que a necessidade de autonomia é definida como a relação de ações e decisões em conformidade com os valores pessoais. A competência, por sua vez, está relacionada à adaptação ao ambiente e se refere à aprendizagem de um modo geral e ao desenvolvimento cognitivo. Já a necessidade do vínculo tem uma relação muito forte com viver em sociedade, logo origina-se da procura por relacionamentos com outras pessoas, grupos ou comunidades, em de amar e ser amado. Além disso, os autores desenvolverem o “*continuum*” da TAD, segundo eles este inicia-se na amotivação, que seria um estado onde o indivíduo tem uma falta de intenção de mudar. O próximo estágio

envolve a motivação extrínseca, que se trata de comportamentos menos autônomos, chamados de externamente regulados. A regulação externa envolve questões relacionadas a uma expectativa de recompensa ou um medo de punição. A regulação introjetada é caracterizada pelos autores como necessidade de aprovação social e envolvimento do ego. Na regulação identificada já se percebe uma maior conscientização, e existe uma valorização da atividade e entendimento de sua importância social. A regulação integrada seria o que antecede a motivação intrínseca, onde já ocorreria uma síntese das regulações. Por fim, o último estágio é o da motivação intrínseca, que tem como definição a realização de uma atividade por suas satisfações inerentes¹⁵³ (figura 1).

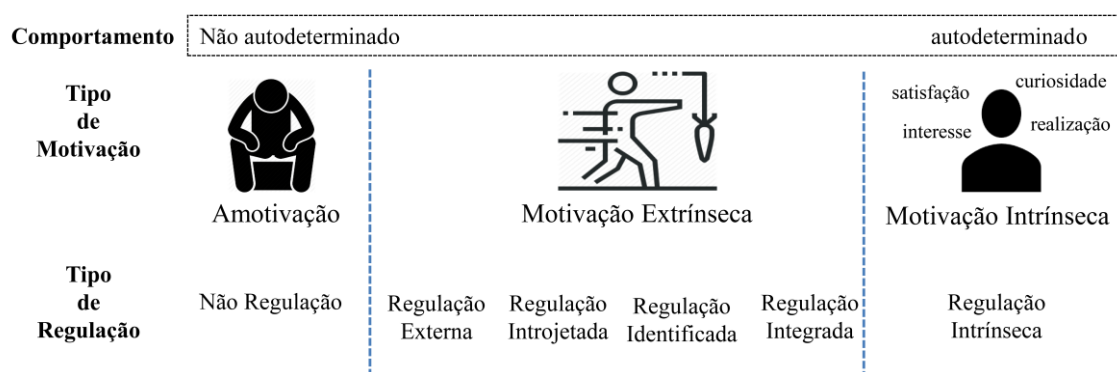


Figura 1. “*Continuum*” da teoria da autodeterminação, contendo comportamento, tipo de motivação e tipo de regulação. Fonte: adaptado de Ryan e Deci (2000).

O objetivo de intervenções que envolve a TAD de acordo com os autores deve ser elaborar estratégias para atingir uma maior motivação intrínseca, para chegar a uma maior autodeterminação. Sendo assim intervenções de mudança de comportamento que incorporem as necessidades, dando ao sujeito uma sensação de autonomia e competência, e ao mesmo tempo proporcionando um vínculo podem ter resultados positivos para saúde do indivíduo. Como algumas das teorias anteriores, essa também é mais centrada no indivíduo, não aprofundando no ambiente e oportunidades geradas por ele.

2.3 Intervenções de estilo de vida

Isoladamente, sabe-se que intervenções com exercícios físicos e com intervenções nutricionais têm efeitos positivos em pacientes com doenças reumáticas e doenças cardiovasculares de forma geral^{26,30,33,112}. Entretanto, não existem estudos analisando o efeito de intervenções como a promoção de mudança no estilo de vida em pacientes com

LES¹⁶². Mas, em relação aos efeitos na saúde cardiovascular de pacientes com doenças crônicas, diversos estudos já foram conduzidos, e demonstram efeitos positivos desse tipo de intervenção^{163–165}.

Um programa de mudança de estilo de vida para idosos com hipertensão, composto por exercícios físicos e mudanças na alimentação, demonstrou que após sete semanas de intervenção, os pacientes melhoraram a percepção de autoeficácia e mantiveram aspectos de variabilidade da frequência cardíaca, e lipoproteína de baixa intensidade¹⁶⁶. Apesar de não ter demonstrado diferenças significativas na saúde cardiovascular, aumentar a autoeficácia desses sujeitos, pode favorecer o engajamento na mudança de estilo de vida e proporcionar maiores mudanças futuras. Um outro estudo conduzido por Shao e colaboradores¹⁶⁷, conduzido por seis semanas, demonstrou que após a intervenção pacientes também aumentaram a percepção de autoeficácia, e tiveram uma redução no índice de massa corporal, mas sem alterações na pressão arterial. Um outro estudo, conduzido por Zheng e colaboradores¹⁶⁸, obteve também resultados positivos, verificando aumento da autoeficácia dos pacientes, e encontrando melhor implementação de comportamentos de promoção da saúde em comparação com os controles; entretanto, ainda sem mudanças no risco cardiovascular.

Uma falha metodológica desses estudos supracitados, é o curto período de intervenção, visto que para uma mudança no estilo de vida ser considerada como sustentada, tem que ser executada por pelo menos seis meses¹⁵⁵. Assim, com intervenções abrangendo períodos maiores, possivelmente mudanças na saúde cardiovascular poderiam ser encontradas.

Nesse sentido, um outro estudo, pautado em uma intervenção de estilo de vida, teve uma proposta um pouco diferente, onde os pacientes randomizados para a intervenção receberam um atendimento intenso durante as primeiras 12 semanas, composto por um programa de exercícios, atendimento nutricional, terapia cognitivo comportamental e um grupo educacional¹⁶⁵. A diferença foi que nesse estudo, após as primeiras 12 semanas, os pacientes eram convidados para participar de um grupo mensal, incentivando-os a continuar se exercitando. Posteriormente, os autores fizeram a reavaliação após 18 meses, e encontraram que os pacientes que sustentaram uma perda de peso superior a 7% continuaram reduzindo a hemoglobina glicada e melhoraram a pressão arterial¹⁶⁵. Nessa perspectiva de seguimentos mais longos, Johansen e colaboradores¹⁶⁹ conduziram uma intervenção de estilo de vida com duração de 12 meses em pacientes com diabetes tipo 2,

e apesar de não terem encontrado uma mudança significativa na redução da hemoglobina glicada, mais de 70% dos pacientes do grupo intervenção reduziram a dosagem dos medicamentos para baixar a glicose, mostrando um grande potencial para o benefício. Um outro grupo estudou a mesma população, realizando o acompanhamento por 3 anos, após a intervenção comportamental os pacientes obtiveram um aumento sustentado na atividade física e diminuição no sedentarismo, reforçando o benefício desse tipo de intervenção¹⁷⁰.

Uma revisão sistemática recente encontrou resultados interessantes, reforçando os benefícios de intervenções de estilo de vida¹⁶⁴. Segundo os autores, os estudos incluídos usaram intervenções de estilo de vida como parte do tratamento para indivíduos com o sobrepeso, obesidade, pré-diabéticos e pacientes com diabetes do tipo 2. Os autores relataram que as intervenções para indivíduos com sobrepeso e obesidade demonstraram melhora na perda de peso, no nível de atividade física e comportamento alimentar, em comparação com os grupos de controle. Ademais, os estudos com pacientes com pré-diabetes também demonstraram resultados positivos, incluindo perda de peso, redução do risco de diabetes tipo 2 e volta da tolerância à glicose ao estado de normalidade. Já em relação aos estudos com pacientes com diabetes do tipo 2, 10 dos 23 estudos incluídos mostraram melhora no controle de glicose, perda de peso e diminuição do consumo de gordura em comparação com os grupos de controle¹⁶⁴.

De maneira geral, a literatura reforça os efeitos positivos de intervenções de estilo de vida, mas sabe-se que essas intervenções são difíceis de serem conduzidas e é difícil sustentar a mudança do comportamento. Dito isso, a literatura reforça que não é incomum o paciente ter relapsos e regredir no estágio de comportamento^{171,172}. Existem vários aspectos em comuns entre algumas das teorias mais citadas, mas não existe um caminho certo e outro errado para a mudança do comportamento; entretanto é possível citar intervenções centradas no indivíduo e nas necessidades individuais dele parecem ter resultados promissores para atingir os benefícios desejados. Independentemente da base teórica, a mudança de comportamento é um processo multifatorial, sendo essencial uma boa anamnese no primeiro atendimento, para analisar quais fatores devem ser explorados com cada indivíduo e como melhor trabalhar com cada caso^{153,173,174}. Vale ressaltar que é importante ter profissionais capacitados e treinados para trabalhar com esse tipo de intervenção, e que tenham um bom conhecimento das bases teóricas para aumentar as chances de bons resultados.

3. OBJETIVO

O projeto “Vivendo Bem com Lúpus/ *“Living well with lupus”*) tem como objetivo central avaliar a eficácia e os potenciais mecanismos associados de uma nova intervenção em pacientes com LES inativos com elevado risco cardiovascular com o propósito de promover mudança de estilo de vida – por meio de recomendações para prática de atividade física estruturada e não estruturada e alimentação saudável – sobre fatores de riscos cardiometabólicos.

Os objetivos específicos da tese são:

- 1) Avaliar os efeitos da intervenção sobre o risco cardiovascular (desfecho primário do ensaio clínico) e fatores cardiometabólicos.
- 2) Identificar pacientes aderentes e não aderentes à intervenção para, em seguida, comparar as respostas desses subgrupos.

4. MÉTODOS

4.1. Desenho experimental

As pacientes recrutadas foram randomizadas (1:1, 4 blocos de 20) em 2 grupos: 1) grupo intervenção, que recebeu recomendações para prática de atividade física e alimentação saudável, em adição ao tratamento médico habitual; e 2) grupo controle, que continuou a receber o tratamento médico habitual. O período de intervenção foi de 6 meses. Ambos os grupos foram avaliados antes e após o seguimento. No presente estudo, foram realizadas as seguintes avaliações: (1) escore de risco cardiovascular (desfecho primário); (2) antropometria e gordura visceral; (3) capacidade aeróbia; (4) pressão arterial; (5) coletas sanguíneas; (6) fluxo sanguíneo e função endotelial; e (7) nível de atividade física e consumo alimentar. Todas as avaliações estão descritas com mais detalhes nos próximos tópicos.

4.2. Recrutamento e seleção de voluntários

As pacientes foram recrutadas no Ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Consoantes recentes recomendações^{175,176}, foram levados em consideração os seguintes fatores para a determinação do tamanho amostral: (a) o número de pacientes potencialmente elegíveis, oriundas de dos serviços ambulatoriais, (b) a capacidade de pessoal (técnicos, assistentes, alunos e pesquisadores) da equipe de pesquisa, e (c) a disponibilidade de recursos disponíveis para a condução do projeto. A análise de viabilidade desses fatores em conjunto permitiu a determinação antecipada de 80 pacientes no total.

Foram consideradas elegíveis pacientes: 1) do sexo feminino; 2) que preencham o critério de classificação de diagnóstico de acordo com “*Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria (SLICC)*”¹⁷⁷; 3) com SLEDAI score ≤ 4 no “*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*” (SLEDAI-2K)¹⁷⁸, 4) sob tratamento com prednisona em uma dosagem < 10 mg/d e tratamento com antimaláricos em dose estável; e 5) com alto risco cardiovascular (CV), que foi definido pela presença de um dos seguintes critérios: alteração no perfil lipídico (colesterol total plasmático > 200 mg/dL, HDL < 40 mg/dL, LDL > 130 mg/dL e triglicerídeos > 150 mg/dL de acordo com os critérios do “*National Cholesterol Education Program*” (NCEP)¹⁷⁹, sobrepeso ou obesidade (IMC superior a $25,0$ kg/cm²), diagnóstico clínico de hipertensão ou diabetes.

Não foram considerados elegíveis pacientes que: 1) participem de programas estruturados de atividade física e/ou que declarem ter feito qualquer tipo de dieta nos últimos 12 meses; 2) possuam qualquer limitação física que impeça a realização teste ergoespiométrico e a execução do programa de exercício físico; 3) pacientes analfabetas ou com comprometimento cognitivo que comprometam o entendimento das orientações; 4) pacientes com impedimentos osteomioarticulares que potencialmente comprometam a participação na intervenção. As pacientes consideradas elegíveis foram convocadas e informadas sobre todos os detalhes do projeto. Antes do ingresso no estudo, as pacientes tiveram que assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, devidamente aprovado pelo comitê de ética.

4.3. Intervenção

A presente intervenção pauta-se em três pilares principais: 1) existem diferentes estágios no processo de mudança de comportamento; 2) comportamentos, em especial os associados à atividade física e à alimentação, são multifatoriais e devem ser abordados

por meio de diferentes ações; 3) existem características e necessidades individuais que podem ser fomentadas, a fim de potencializar esse processo. Partindo desses pressupostos, dois modelos foram usados como base teórica para a intervenção, sendo eles o modelo transteórico da mudança de comportamento e a roda de mudança de comportamento^{151,154}.

A intervenção de mudança de estilo de vida envolveu dois constructos: aumento do nível de atividade física e melhora da alimentação, cada um com seus domínios e metas específicas. A promoção de atividade física se deu por um programa estruturado de exercícios físicos para serem realizados em casa (*“home-based program”*). Cada sessão do programa de exercícios físicos teve duração média de 30 minutos e foi composto por 10 exercícios para grandes grupamentos musculares (i.e. peitoral, costas, abdômen, quadríceps femoral e bíceps femoral). A progressão ocorreu em termos de duração, intensidade e dificuldade dos exercícios a depender da capacidade física e evolução da paciente ao longo do período. Além disso, foram estabelecidas metas individualizadas, selecionadas em comum acordo entre a paciente e o interventor da equipe de pesquisa, para redução de comportamento sedentário e aumento de atividade física não estruturada durante o transporte (ex.: “desça do ônibus um ponto antes ou depois do seu destino e caminhe o restante do trajeto pelo menos 3 vezes por semana”), lazer (ex.: “permaneça em pé enquanto estiver conversando no telefone ou no celular”) e trabalho (ex.: “interrompa o uso do computador e levante-se a cada 30 min por pelo menos 3 min”).

A intervenção nutricional foi pautada na técnica de aconselhamento nutricional, definido como “um encontro entre duas pessoas para examinar com atenção, olhar com respeito, e deliberar com prudência e justiça sobre a alimentação de uma delas”¹⁸⁰, o que se alinha aos conceitos da Nutrição Clínica Ampliada¹⁸¹. As pacientes foram encorajadas a realizar as mudanças desejadas e/ou necessárias relacionadas a sua alimentação autonomamente, e o nutricionista foi o facilitador do processo, utilizando-se de conhecimentos sobre nutrição e de estratégias baseadas em teorias de mudança do comportamento¹⁸² para definir prioridades, estabelecer metas e criar ações individualizadas¹⁸³.

O Guia Alimentar para a População Brasileira¹⁸⁴ é a mais atual referência de recomendações sobre alimentação e, portanto, pautou as condutas e materiais desenvolvidos para a intervenção. Nele a classificação tradicional dos alimentos pela composição nutricional é substituída pela classificação NOVA¹⁸⁵ que considera o nível

de processamento. As recomendações do guia são: 1) faça dos alimentos “*in natura*” ou minimamente processados a base da sua alimentação; 2) use os ingredientes culinários em pequenas quantidades ao temperar e cozinhar alimentos e criar preparações culinárias; 3) limite o consumo de alimentos processados consumindo-os como ingredientes de preparações culinárias ou como parte de refeições baseadas em alimentos “*in natura*” ou minimamente processados; 4) evite os alimentos ultraprocessados. Além das recomendações mais focadas no consumo alimentar, orientações que abrangem os outros aspectos da alimentação são apresentadas, a saber: fazer compras em locais que ofereçam variedades de alimentos “*in natura*” ou minimamente processados; desenvolver, exercitar e partilhar habilidades culinárias; planejar o uso do tempo dedicado à alimentação; comer com regularidade e com atenção; comer em ambientes apropriados e comer em companhia; e ser crítico quanto a informações, orientações e mensagens sobre alimentação veiculadas. Nesse contexto, as metas estabelecidas tiveram por objetivo promover mudanças tanto no consumo alimentar quanto nos demais aspectos alimentares: estrutura, comportamento e atitudes.

Ao longo dos 6 meses de intervenção, foram realizados oito encontros, sendo os dois primeiros quinzenais e os demais, mensais. Os encontros foram personalizados e tiveram duração aproximada de 60 minutos. As recomendações foram feitas por 3 membros da equipe de pesquisa com formação básica em Nutrição e Educação Física, e doutoramento em andamento na área da saúde, os quais já foram treinados a aplicar a intervenção de modo consistente e objetivo. Na primeira sessão as pacientes: 1) foram questionadas em relação à sua rotina de atividades diárias; 2) selecionaram metas viáveis para reduzir o tempo em comportamento sedentário; 3) receberam as orientações para prática do programa de exercícios físicos estruturados, bem como o material para execução em casa (ex.: cartilha, vídeo); 4) traçaram metas para promover mudanças necessárias nos aspectos alimentares; 5) receberam uma cópia das metas selecionadas, o material para execução dos exercícios físicos estruturados em casa e os diários de monitoração.

Nas demais consultas: 1) foi verificado o cumprimento das metas definidas nos dois constructos; 2) o profissional de educação física e o nutricionista, cada um em seu respectivo domínio, evoluíram o programa de exercícios físicos, discutiram estratégias para lidar com as barreiras encontradas pelas pacientes, caso reportadas, excluíram ou substituíram metas não cumpridas, e traçaram novas metas e/ou o aumentaram a frequência e intensidade delas quando necessário. As pacientes foram questionadas

semanalmente sobre o cumprimento das metas, assim, a eventual necessidade de alteração destas foi sendo observada ao longo do seguimento. As recomendações realizadas durante as consultas foram reforçadas e monitoradas por mensagens de texto e telefonemas durante as conversas semanais. A figura 2 ilustra o processo de intervenção.

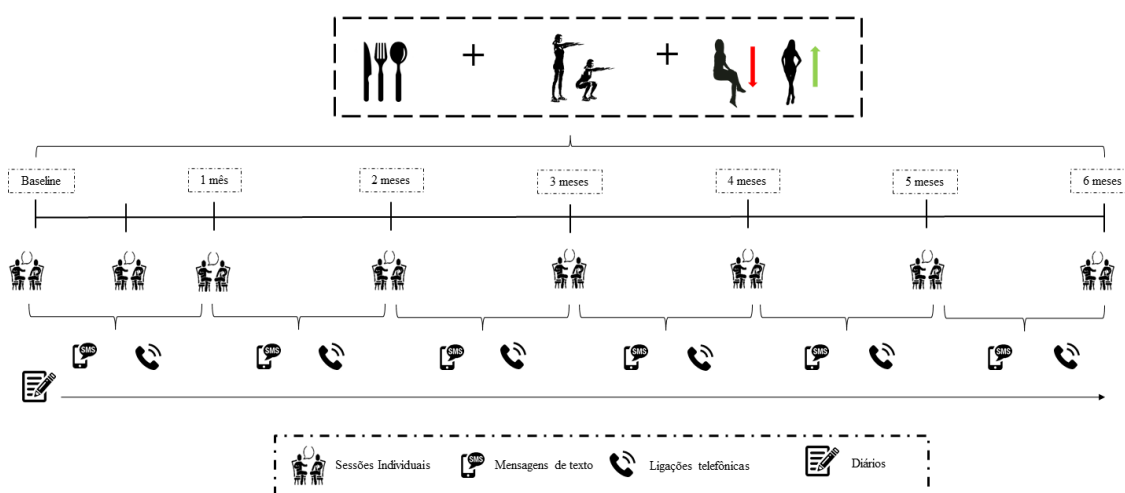


Figura 2. Desenho da intervenção de mudança de estilo de vida do ensaio clínico.

4.4 Grupo controle

O grupo controle recebeu somente orientações gerais sobre tratamento específico das doenças e comorbidades, e orientação genérica sobre a importância da alimentação saudável e prática de atividade física pela equipe médica, como costumeiro nos atendimentos ambulatoriais, caracterizando o que se denomina nos ensaios clínicos de similar escopo de cuidado padrão (*“standard care”*). As pesquisadoras entraram em contato com os pacientes para perguntar sobre possíveis alterações no estilo de vida e medicamentos ao longo do período do estudo. Após encerrarem o período do estudo, esses pacientes receberam as mesmas orientações dadas ao grupo intervenção.

4.5 Base teórica da intervenção

A presente intervenção focada na mudança de estilo de vida pauta-se em três pilares principais: 1) Existem diferentes estágios no processo de mudança de comportamento; 2)

Comportamentos, em especial a atividade física e a alimentação, são multifatoriais e devem ser abordados através de diferentes frentes; 3) Existem características e necessidades individuais que podem ser fomentadas, a fim de potencializar esse processo. Partindo desses pressupostos, dois modelos foram usados como base teórica para a intervenção, sendo eles o modelo transteórico da mudança de comportamento e a roda de mudança de comportamento^{151,154}.

O modelo transteórico de mudança de comportamento assume que existem diferentes estágios para a mudança de comportamento^{151,171}, sendo eles: pré-contemplação, contemplação, preparação, ação e manutenção. A pré-contemplação é o estágio que o sujeito não vislumbra e não tem intenção de mudar; a contemplação é o estágio no qual o sujeito pensa em mudar o comportamento (dentro de seis meses); a preparação é o estágio no qual o sujeito pretende começar a mudança de comportamento em um futuro próximo (<30 dias); a ação é o estágio no qual o sujeito pratica a mudança de forma regular, mas em um período inferior a seis meses; e o estágio da manutenção o sujeito já incorporou a mudança do comportamento e está praticando há mais de seis meses, buscando manter o comportamento. Dessa forma, para que o processo de mudança de comportamento seja concluído, o indivíduo pode passar por todos os estágios até que alcance a manutenção do hábito. Cabe ressaltar que ao longo desse processo podem ocorrer lapsos e recaídas, os quais podem resultar na estagnação do indivíduo em um mesmo estágio ou no regresso para estágios anteriores do processo de mudança de comportamento. Portanto, saber em qual estágio do processo o indivíduo se encontra, entender os motivos pelos quais o indivíduo se propõe a mudar o comportamento, bem como os motivos que desencadeiam ou podem evitar lapsos e recaídas é essencial para o planejamento de estratégias adequadas e, conseqüentemente, para a eficácia de futuras intervenções focadas na mudança de comportamento.

O modelo da roda de mudança de comportamento se propõe a identificar o que precisa ser mudado para que o comportamento desejado seja alcançado e, portanto, auxilia a identificar qual(is) deve(m) ser o(s) foco(s) de intervenções para determinado indivíduo. O modelo se baseia ainda na existência de uma relação entre capacidade, oportunidade, motivação e comportamento (COM-B) (MICHIE; VAN STRALEN; WEST, 2011).

O modelo da roda de mudança de comportamento pode ser descrito em etapas para auxiliar na sua implementação: 1) Compreender o comportamento; 2) Identificar opções

de intervenção; e 3) Identificar opções de conteúdo e implementação. Apesar do processo ser descrito em termos lineares, como o modelo anterior, sabe-se que podem ter lapsos e/ou serem necessárias adaptações da meta durante o processo à medida que surgirem problemas e obstáculos.

A intervenção de mudança de estilo de vida proposta seguiu todas as etapas descritas acima, sendo que por meio das primeiras entrevistas identificávamos os hábitos associados aos comportamentos-alvo da intervenção (i.e., atividade física e alimentação) das pacientes, para posteriormente identificar, em conjunto com as pacientes, as metas e conceitos abordados na intervenção que mais se aplicam com a situação descrita pela paciente e, por fim, identificar e planejar como seria feita a implementação do que foi discutido. Para além da exequibilidade das metas e conceitos trabalhados, a qual foi estabelecida em nível individual, foi realizando um acompanhamento semanal, por meio de mensagens e ligações, e mensal, com conversas presenciais, para verificar se as pacientes estavam engajadas na intervenção, identificando possíveis barreiras e fazendo alterações quando necessário.

No primeiro atendimento, focamos em entender a rotina usual do paciente, identificar experiências prévias, entender o estágio de mudança do comportamento que a paciente se encontra com base no modelo transteórico (e acompanhar essa evolução ao longo do tempo), e com base nas funções propostas pela roda da mudança do comportamento, buscar metas em conjunto com as pacientes. No restante dos atendimentos, e nas conversas semanais, estimulamos que o paciente fosse o primeiro a sugerir o que ele acredita que poderia inserir na sua rotina, buscando gerar uma sensação de autonomia, competência e autoeficácia do sujeito. E foi dada liberdade para paciente relatar suas dificuldades, e quais metas não estavam sendo funcionais na sua rotina. Foi sugerido também que as pacientes buscassem vínculo familiar, para que juntos conseguissem melhorar o estilo de vida dentro do ambiente familiar.

4.6 Fatores de risco cardiometabólico

4.6.1 Desfecho primário escore de risco cardiovascular

O risco cardiovascular foi mensurado pelo escore de risco de síndrome metabólica¹⁸⁶. Este escore considera a medida do HDL colesterol, triglicérides, glicemia de jejum,

circunferência de cintura e pressão arterial (média da pressão arterial diastólica e sistólica), sendo os valores de referências, para a população estudada, equivalentes à 50 mg/dL, 150 mg/dL, 100 mg/dL, 88 cm e 115 mmHg respectivamente. As cinco variáveis foram padronizadas em:

$$Z = (\text{valor do sujeito} - \text{valor de referência}) / \text{desvio padrão da amostra (DP)}$$

Com exceção dos valores de HDL que, por ser um risco cardiovascular protetor (ex.: valores abaixo do recomendado podem contribuir para o risco aumentado de doenças cardiovasculares), o escore-z foi invertido. O escore foi calculado para cada variável usando dados individuais dos sujeitos e os desvios padrão foram calculados pelo grupo inteiro. A soma dos escores-z foi o valor do escore de risco cardiovascular:

$$\text{Escore de risco cardiovascular} = (((50 - \text{HDL}) / \text{DP}) + ((\text{TG} - 150) / \text{DP}) + ((\text{glicemia de jejum} - 100) / \text{DP}) + ((\text{circunferência de cintura} - 88) / \text{DP}) + ((\text{média da pressão arterial diastólica e sistólica} - 115) / \text{DP}))$$

Foi realizada também a análise dos fatores de risco cardiometabólicos (distribuição de gordura corporal, capacidade aeróbia, hipertensão arterial, dislipidemia, resistência à insulina e disfunção endotelial), sendo o método de avaliação desses riscos descritos nos tópicos a seguir:

4.6.2 Desfechos secundários

4.6.2.1 Antropometria e avaliação da gordura visceral

A estatura foi aferida com um estadiômetro e o peso por uma balança calibrada, e então foi realizado o cálculo do índice de massa corporal ($\text{massa corporal} / \text{estatura}^2$). Além disso, a circunferência de cintura (ponto médio entre a última vértebra flutuante e a crista ilíaca) e circunferência do quadril foram aferidas.

A avaliação da gordura visceral foi conduzida com o paciente na posição supina e ombros estendidos com as mãos acima da cabeça. Os exames foram realizados em tomografia computadorizada por técnicos especializados em radiologia sob supervisão

médica. Foram realizadas três aquisições: cicatriz umbilical, trocânter maior e o terço superior da coxa. Os parâmetros de aquisição das imagens foram: espessura do corte = 10mm; incremento da mesa = 10 mm, 0,7 rot/s, 120 Kv, 68 mAs por corte e campo de visão = 500. Os valores densidade utilizados foram de – 30 a – 190 para tecido adiposo e 30 a 100 para tecido muscular de “normal densidade”¹⁸⁷. Foram analisadas a área de gordura visceral (cm²) e a área de gordura subcutânea (cm²).

4.6.2.2 Capacidade aeróbia

Os testes foram realizados no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE) do HC-FMUSP. O local onde foram realizadas as avaliações em ambiente climatizado (20-22°C), e a umidade relativa percentual do ar e a pressão barométrica foram monitoradas continuamente durante a realização das avaliações. Todos as participantes foram orientadas a não ingerir bebidas cafeinadas e não fazer atividade física vigorosa nas 24 horas antecedentes ao exame.

Durante o teste de exercício cardiopulmonar, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado por meio de eletrocardiógrafo, com 12 derivações simultâneas. A frequência cardíaca (FC) e pressão arterial foram registradas em repouso, e no final do esforço. A avaliação da capacidade aeróbia máxima foi feita por meio da medida direta do consumo de oxigênio no pico do exercício ($\text{VO}_{2\text{pico}}$) por 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 esforço¹⁸⁸. O teste foi interrompido quando o indivíduo não conseguir mais manter a velocidade imposta pelo ergômetro. O teste foi considerado se dois dos três critérios a seguir fossem atingidos: (1) incidência de um platô no VO_2 ; (2) razão de trocas respiratórias acima de 1,1; (3) frequência cardíaca maior que 90% do máximo predito para a idade; (4) percepção subjetiva de esforço ≥ 17 . Os limiares metabólicos foram determinados por um único avaliador experiente com base nas respostas dos equivalentes ventilatórios de O_2 (VE/VO_2) e CO_2 (VE/VCO_2). O limiar anaeróbio ventilatório foi considerado como o ponto em que ocorreu abrupto aumento no VE/VO_2 , sem concomitante aumento do VE/VCO_2 . O ponto de compensação respiratório foi

considerado como o momento em que ambos os equivalentes ventilatórios apresentaram aumento similar¹⁸⁹. Todos os testes foram conduzidos com a supervisão de um médico.

4.6.2.3 Pressão arterial

A pressão arterial de repouso foi medida pelo método auscultatório com esfigmomanômetro coluna de mercúrio. Antes da mensuração a paciente deveria repousar, sentada, durante 5 minutos. Durante a mensuração a paciente deveria estar na posição sentada, com as pernas descruzadas, pés apoiados no chão, braços levemente fletidos e antebraços em posição supina. O manguito foi posicionado no braço esquerdo do participante, 2 a 3 centímetros acima da fossa cubital, com a porção compressiva sob a artéria braquial. A pressão sistólica foi determinada pela ausculta do primeiro som, seguido de batidas regulares. A pressão diastólica foi determinada no desaparecimento dos sons¹⁹⁰.

4.6.2.4 Coleta de sangue e análises laboratoriais

As pacientes compareceram ao LACRE em jejum noturno de 12 horas. Foram coletados 15 mL de sangue da veia basílica mediana ou cefálica para as análises posteriores. Foram mensuradas as concentrações séricas de glicose jejum, insulina jejum, colesterol total e frações, triglicérides, velocidade de hemossedimentação (VHS), marcadores de estresse oxidativo (SOD 1 e SOD 2) e citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-6, IFN-tipo I, IL-10, IL-1ra).

Para avaliação da resistência a ação da insulina, foi calculado o índice “*Homeostase Model Assessment*” (HOMA - IR e HOMA - β), que estimam a sensibilidade à insulina e a função das células beta, respectivamente¹⁹¹.

A glicemia foi dosada através de método enzimático colorimétrico. As concentrações de insulina foram determinadas por técnicas imunofluorométricas. Os triglicérides e frações de colesterol foram dosados através do método enzimático colorimétrico (GPO/POD). A VHS foi mensurada através de um analisador automatizado. As concentrações plasmáticas de marcadores de estresse oxidativo e citocinas inflamatórias foram determinados por meio ensaio pela tecnologia xMAP (“*Multiplex Analyte Profiling*”) da Luminex.

Para dosar as isomorfais TNF- α , IL-6, IFN-tipo I, IL-10, IL-1ra e os marcadores de estresse oxidativo SOD1 e SOD 2 foram usados os kits disponíveis comercialmente (Bio-rad Laboratories, Minneapolis, MN, USA).

Para reconstituição do padrão, diluição seriada para curva padrão, diluição de microesferas, amostras, anticorpos, estreptavidina-ficoeritrina, solução de lavagem e ativação e inativação, foram seguidas as instruções da bula dos kits, de acordo com o fabricante.

As concentrações das amostras desconhecidas foram estimadas a partir da curva padrão, utilizando com concentração conhecida e fornecida na bula dos kits utilizados. Os níveis das citocinas são expressos em pg/mL e os níveis de SOD 1 e SOD 2 em ng/mL, de acordo com a curva padrão obtida nas suas respectivas placas.

4.6.2.5 Fluxo sanguíneo e função endotelial

Foram realizadas medidas de fluxo sanguíneo basal e a dilatação mediada pelo fluxo na artéria braquial, por meio de um Ultrassom Doppler, de acordo com as recomendações mais recentes¹⁹²⁻¹⁹⁴. Para isto, inicialmente os indivíduos permaneceram deitados e um transdutor linear multifrequencial foi posicionado sobre a artéria de interesse para obtenção do diâmetro e velocidade do sangue basais. A velocidade do sangue foi obtida com ângulo de inclinação $\leq 60^\circ$ e volume de amostra localizado no centro do vaso. O diâmetro e a velocidade basais foram mensurados durante 1 minuto. Posteriormente, um manguito previamente posicionado abaixo da fossa foi inflado 50 mmHg acima da pressão sistólica da paciente por 5 minutos. Finalmente, após este período o manguito foi desinflado e as imagens de diâmetro e velocidade foram obtidas continuamente por 3 minutos para a artéria braquial e 5 minutos para a artéria femoral superficial.

As análises a dilatação mediada pelo fluxo e do fluxo sanguíneo foram realizadas à posteriori por meio de um “*software*” com detecção automática das paredes das artérias (Cardiovascular Suite, Quipu®, Pisa, Itália). Além disso, esses valores foram normalizados pela área da curva do Shear Rate médio¹⁹⁵. O fluxo sanguíneo foi calculado a partir do produto da velocidade média do fluxo pelo raio do vaso (Fluxo = velocidade média $\times \pi r^2 \times 60$). A dilatação mediada pelo fluxo (%-FMD) foi calculada como a variação percentual do diâmetro da artéria braquial após a liberação do manguito em

relação diâmetro basal da artéria braquial [%-FMD = (diâmetro basal – diâmetro de pico / diâmetro basal) x 100].

4.7 Parâmetros clínicos

Os parâmetros da doença (ex.: idade de início, tempo de doença desde o diagnóstico, dose atual e cumulativa de medicamentos) foram obtidos a partir de revisão de prontuário e entrevista. A avaliação da terapia medicamentosa incluiu dose atual em miligramas de cada um dos medicamentos empregados para controle da doença e comorbidades associadas.

A atividade da doença foi avaliada por meio do questionário “*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*” (SLEDAI-2K) ¹⁷⁸. Esse instrumento inclui parâmetros clínicos e laboratoriais, levando em consideração o órgão acometido. É composto por 24 itens, cada item podendo ter pontuação igual a 1, 2, 4 ou 8, sendo que o escore total varia de 0 a 105. Maiores escores representam uma maior atividade da doença. A atividade da doença pode ser classificada em: inativa (escore=0); leve (escore=1-5); moderada (escore=6-10); alta (escore=11-19) ou muito alta (escore=20 ou mais).

Os índices de danos foram avaliados com o auxílio do “*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology – Damage Index*” (SLICC/ACR-DI) criado pelo Colégio Americano de Reumatologia¹⁹⁶. Esse instrumento avalia o dano em 12 sistemas orgânicos. O escore total do SLICC/ACR-DI pode variar de 0 (nenhum dano) até 46 (dano máximo).

4.8 Avaliação do comportamento sedentário e nível de atividade física

O nível de atividade física das pacientes foi medido com auxílio de acelerômetro triaxial ActivPAL[®] (PAL Technology), que permite avaliar o tempo despendido em comportamento sedentário e em atividades físicas leves e moderadas-a-vigorosas. O acelerômetro foi utilizado por dez dias, sendo necessário o mínimo de sete dias válidos (tempo de registro maior do que 10 horas por dia). Durante os dez dias, o acelerômetro deveria ficar posicionado na porção medial da coxa direita por meio de bandagem à prova d'água. O acelerômetro só poderia ser retirado durante atividades aquáticas submersas

(por exemplo, piscina). Adicionalmente, as voluntárias deveriam preencher um diário de uso do aparelho, onde constaria o dia, horário de colocação e de retiradas dele, caso tenha sido necessário. Os dados coletados foram descarregados no computador por meio do “software” ActivPAL[®]. Foram reportados os seguintes dados: 1) tempo gasto sentado; 2) tempo gasto em pé, parado; 3) tempo gasto em atividades dinâmicas (independente da intensidade); e 4) número de passos.

4.9 Avaliação do consumo alimentar

A avaliação do consumo alimentar foi realizada por meio de recordatórios alimentares de 24 horas, que foram coletados em três dias não consecutivos, sendo um dia de fim de semana, para que a variação da ingestão que normalmente ocorre neste período conste na avaliação.

Os dados das três avaliações foram tabulados, com o auxílio do programa Dietbox (versão online). As preparações alimentares (*i.e.*, arroz, feijão, sopas, purê, tortas) foram desmembradas em alimentos e ingredientes. Foram analisadas as ingestões de energia (em Kcal) e macronutrientes, foi utilizada a porcentagem total da contribuição energética em relação a porcentagem do valor energético total (%VET) para caracterizar o consumo da amostra. Além disso, a fim de avaliar a “qualidade” da alimentação, foi utilizada também %VET dos alimentos ingeridos segundo as categorias de nível de processamento industrial, descritas na classificação¹⁹⁷, a saber:

1) “*In natura*” ou minimamente processados: contempla os alimentos vendidos da forma como foram obtidos ou que passaram por pequenas modificações sem acréscimo de nenhum ingrediente (frescos, secos, moídos, refrigerados, congelados, pasteurizados ou fermentados). Por exemplo, frutas, verduras, legumes, grãos secos, polidos e empacotados, ou moídos na forma de farinhas, cortes de carne refrigerados ou congelados e leite pasteurizado.

2) Ingredientes culinários: contém os gêneros alimentícios utilizados para cozinhar os alimentos “*in natura*” ou minimamente processados (grupo 1), sendo eles: sal, óleo, azeite, açúcar, banha de porco, manteiga e vinagre.

3) Alimentos processados: contempla os alimentos que foram modificados utilizando processos semelhantes às técnicas culinárias, ou seja, foram “adicionados de sal, açúcar

e/ou óleo, cozidos, secos, fermentados ou preservados por métodos como salga, salmoura, cura e defumação, ou acondicionamento em latas ou vidros".

4) Alimentos ultraprocessados: contém os alimentos baseados em formulações industriais que combinam muitos ingredientes, inclusive "compostos industriais, como proteína de leite, extrato de carnes, gordura vegetal hidrogenada, xarope de frutose, espessantes, emulsificantes, corantes, aromatizantes, realçadores de sabor e vários outros aditivos" e que passam por muitas etapas de processamento.

4.10 Análise estatística

Antes da análise inferencial foi verificada a presença de “outliers” e foram testadas a esfericidade, homoscedasticidade e normalidade dos dados. Foi realizado a análise de Modelo Misto para medidas repetidas com o ajuste de *Kenward-Roger*. Quando necessário, foi realizado o “*post hoc*” de *Tukey* para comparações múltiplas. Para todas as variáveis dependentes (*i.e.*, risco cardiovascular, comportamento sedentário, nível de atividade física, consumo alimentar, parâmetros clínicos, fatores de risco cardiometabólicos), o grupo (*i.e.*, intervenção e controle) e o tempo (*i.e.*, pré e pós) foram considerados fatores fixos, e os sujeitos foram definidos como fatores aleatórios. Foi conduzida análise com intenção de tratamento, análise “*per protocol*” e uma subanálise comparando pacientes e não aderentes. Nessa subanálise, foi calculada a média do cumprimento das metas relacionadas à redução do comportamento sedentário, aumento do nível de atividade física, metas do atendimento nutricional e à adesão aos treinos ao longo dos 6 meses de intervenção (em comparação com o proposto). As pacientes que alcançaram uma média superior a 75% foram classificadas como aderentes, enquanto aquelas que obtiveram uma média inferior foram consideradas não aderentes. Todos os dados foram expressos em média $\pm$ desvio padrão, e intervalos de confiança de 95%, exceto quando diferentemente citado. O nível de significância adotado para rejeitar a hipótese nula foi de $p \leq 0,05$.

5. RESULTADOS

Foram triadas em torno de 800 pacientes do Ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-

FMUSP). Destas, 663 foram excluídas, pelos seguintes motivos: osteonecrose, dificuldade motora, contraindicação para atividade física ou outra doença reumática; glicocorticoide acima de 10 mg/d ou pulsoterapia, realizar exercício físico ou realizar dieta estruturada; não responder a tentativas de contato; não ter nenhum dos fatores de risco estabelecidos; por ser do sexo masculino ou outras razões (baixa acuidade visual, declarar não ter interesse, medo do COVID-19, morar longe, não ter disponibilidade de tempo). Das 137 pacientes restantes, 80 aceitaram participar e foram randomizadas (Figura 3). Das pacientes randomizadas, 12 do grupo intervenção foram desistentes e não quiseram retornar para avaliações. Motivos de desistência do grupo intervenção foram: trabalho (5), não queriam mudar o estilo de vida (4), problemas pessoais (saúde de familiares e transtorno de humor) (2) e uma paciente disse que não estava vendo resultados com a intervenção em casa e não quis continuar. Do grupo controle, 7 foram desistentes e não responderam tentativas de contato para repetir exames.

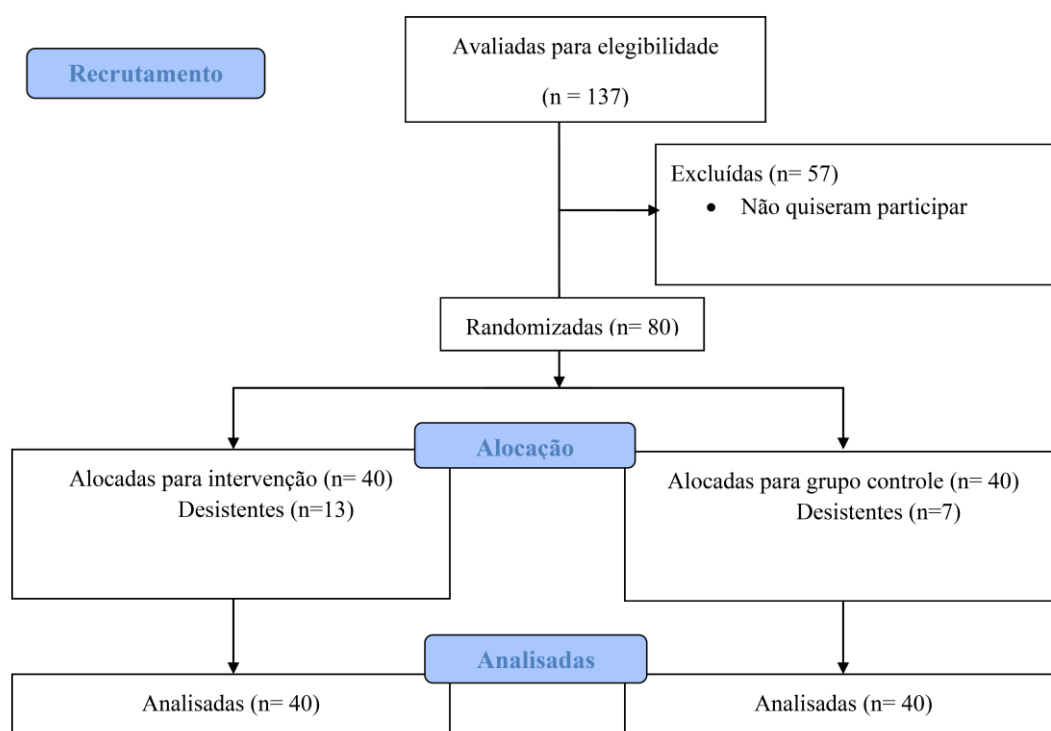


Figura 3. Fluxograma do processo de recrutamento das pacientes.

A média de aderência do grupo geral foi 56,9% (Min.: 0; Máx.: 99,6%). Das pacientes que concluíram o protocolo, 13 pacientes tiveram uma alta aderência (acima de 75%, média 85,6%; Min.: 77,2; Máx.: 99,6%) e 15 pacientes tiveram uma baixa aderência (média 53,1%; Min.: 34,6; Máx.: 74,6%). Nos pós, 11 de 13 pacientes do grupo alta aderência estava no estágio manutenção, e as outras duas estavam na ação (interromperam durante breve período os treinos, mas retomaram firme a intervenção, caminhando para o estágio de manutenção). Do grupo não aderentes, 5 pacientes estavam no estágio manutenção (mantendo um baixo volume semanal, mas sem interrupções), 5 se encontravam no estágio ação (baixo volume de treino, com interrupções ao longo do protocolo), e 4 pacientes tiveram relapso e retornaram a estágios anteriores (1 na preparação, 1 na contemplação e 3 no pré contemplação). Das 12 pacientes que foram desistentes no grupo intervenção, 7 iniciaram no estágio pré contemplação. Alterações no estágio estão disposta na figura 5.

Em relação a efeitos adversos, duas pacientes apresentaram queixa de dor no quadril durante o período da intervenção, e receberam acompanhamento ambulatorio, e retomaram aos treinos normalmente. Nenhum outro evento adverso foi reportado ao longo da intervenção. As pacientes do grupo controle relataram não terem executados mudanças no seu estilo de vida.

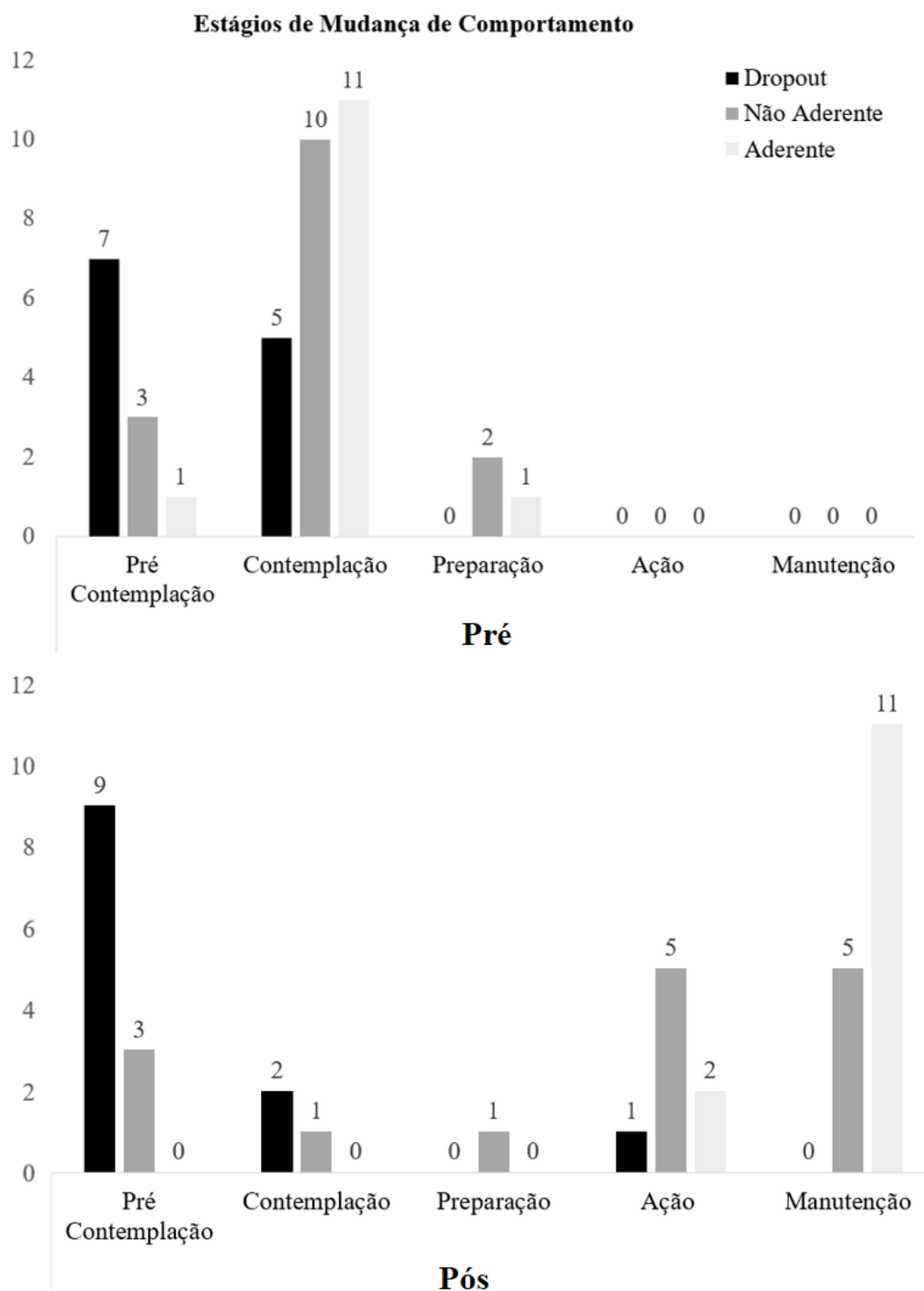


Figura 4. Mudanças nos estágios no pré e pós-intervenção

Os dados demográficos, prevalência de doenças crônicas e uso de medicamentos das pacientes estão descritos na Tabela 4. Não houve nenhuma diferença estatística entre os dados (com exceção da idade e da renda). A idade média do grupo intervenção foi 38 ± 9

anos de idade e do grupo controle foi similar foi 43 ± 10 anos de idade. A maior parte das pacientes em ambos os grupos trabalham e possuíam companheiro, e a renda média foi de R\$ 3359 ± 2684 e R\$ 2184 ± 1215 respectivamente. A atividade da doença era leve em ambos os grupos. Os medicamentos mais utilizados pelas pacientes foram drogas antirreumáticas modificadoras de doença (DMARDs), imunossupressores, anti-hipertensivos e vitamina D. Não houve diferenças nas distribuições das medicações.

Tabela 4. Características sociodemográficas e clínicas das pacientes

	LWWL (n=40)	GC (n=40)	p
Idade (anos, média±DP)	38±9	43 ±10	0,02
Renda (R\$, média±DP)	3359±2684	2184±1215	0,02
Trabalha n (%)	57,1	83,3	0,30
Estado Civil n (%)			0,32
Com companheiro	27 (67,5)	16 (40,0)	
Sem companheiro	13 (32,5)	24 (60,0)	
Nível Educacional n (%)			0,85
Ensino fundamental Completo/Incompleto	8 (20,0)	7(17,5)	
Ensino médio completo/ Ensino Superior	32 (80,0)	33 (82,5)	
Parâmetros da doença (média ± DP)			
Tempo de doença (anos)	41±7	43±7	0,94
SLEDAI	0,9±1,5	0,6±1,2	0,59
Medicamentos, sim n (%)			
Biológicos	8 (20,0)	8 (20,0)	1,0
DMARDs	31 (77,5)	32 (80)	0,86
AINES	2 (5,0)	2 (5,0)	1,0
Corticoides	22 (55,0)	17 (43,6)	0,31
Imunossupressores	23 (57,5)	24 (60,0)	1,0
Relaxante Muscular	4 (10,0)	7 (17,9)	0,34
Analgésicos	5 (12,5)	12 (30,0)	0,09
Anti-hipertensivos	20 (50,0)	28 (70,0)	0,10
Estatinas	8 (20,0)	9 (22,5)	1,0
Anticoagulante	6 (15,0)	6 (15,0)	1,0
Antidiabéticos	2 (5,0)	3 (7,5)	1,0
Antidepressivo	10 (25,0)	11 (27,5)	1,0
Cálcio	6 (15,0)	7 (17,5)	0,65
Vitamina D	28 (70,0)	22 (55,0)	0,24

Legenda: LWWL: Living well with Lupus; GC: grupo controle; DP= desvio padrão; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; DMARDs: drogas antirreumáticas modificadoras de doença; AINES: anti-inflamatórios não esteroides.

Na análise por intenção de tratar, não havia diferenças significativas entre grupos no momento pré em todos os parâmetros de risco cardiovascular, composição corporal, fatores cardiometabólicos, marcadores inflamatórios, marcadores de estresse oxidativo, parâmetros do teste de exercício cardiopulmonar e função endotelial.

Na análise por intenção de tratar, não foi encontrada diferença significativa na interação entre o grupo e o tempo nos parâmetros de risco cardiovascular, composição corporal, fatores cardiometabólicos, marcadores inflamatórios, marcadores de estresse oxidativo, parâmetros do teste de exercício cardiopulmonar e função endotelial (tabela 5). Foi observada uma interação no marcador inflamatório VHS, mas na análise de “*post hoc*” não foram encontradas diferenças significativas (Diferença média estimada entre grupos no pós (DME): 2,2; 95%IC: -12,6;8,2; $p=0,94$).

Tabela 5. Resultados da análise por intenção de tratar nos desfechos primário e secundários após 24 semanas do programa “*Living well with lupus*” (LWWL) e Grupo Controle (GC).

	LWWL		GC		Diferenças entre os grupos nos pós		
	Pré (n=40)	Pós (n=40)	Pré (n=40)	Pós (n=40)	DME	95%IC	p
Escore de Risco Cardiovascular	-1,7±3,6	-1,6±4,0	-1,9±3,6	-2,0±3,8	-0,4	-2,7;1,9	0,79
Composição Corporal							
IMC (kg/cm ²)	29,4±4,0	29,8±4,0	29,3±4,0	29,1±3,8	-0,6	-3,0;1,7	0,07
CC (cm)	96,1±10,2	95,3±10,6	95,6±10,3	95,4±10,5	0,1	-6,0;6,3	0,59
CQ (cm)	108±9,3	107±9,7	109±9,0	108±9,5	1,2	-4,4;6,8	0,99
Área de Gordura visceral (cm ²)	99,6±43,6	93,7±39,7	101,7±43,8	150,8±151,7	57,0	-34,3;148,3	0,21
Área de Gordura subcutânea (cm ²)	274±103	269±9	272±160	295±106	25,7	-53,9;105,3	0,36
Fatores cardiometabólicos							
PAS (mmHg)	117±15,7	116±16,8	117±15,9	118±16,5	1,9	-7,7;11,7	0,41
PAD (mmHg)	80,8±10,7	80,8±11,6	80,8±10,0	82,0±11,3	1,2	-5,4;7,9	0,57
HOMA-IR	4,0±4,4	3,3±4,8	3,9±4,0	3,1±4,5	-0,2	-2,9;2,5	0,84
HOMA-β	18,3±15,9	15,2±16,7	19,3±15,0	16,1±15,7	0,9	-8,5;10,4	0,80
Glicose (mg/dL)	89,7±31,9	95,7±34,6	86,6±32,1	90,8±33,6	-4,9	-24,1;15,0	0,75
Insulina (μU/mL)	15,6±14,4	12,3±15,5	16,5±13,7	13,9±14,5	1,6	-7,1;10,4	0,83
Colesterol Total (mg/dL)	170±43,7	172±48,9	181±43,9	174±46,8	2,4	-25,4;30,4	0,41
NHDL (mg/dL)	121±40,6	125±46,1	130±40,8	125±43,5	-0,0	-26,2;26,1	0,37
HDL (mg/dL)	48,0±13,3	47,6±14,5	52,3±13,5	50,1±14,1	2,5	-5,8;10,9	0,49
LDL (mg/dL)	97,8±36,0	100,7±40,0	104,5±36,5	101,0±38,4	0,3	-22,5;23,2	0,42
VLDL (mg/dL)	23,2±20,9	23,7±24,4	27,3±20,9	21,2±22,9	-2,5	-16,2;11,3	0,29
Triglicérides (mg/dL)	133±151,8	134±163,2	153±152,4	117±171,4	-17,0	-114,4;80,4	0,32
Hb _{A1C} (%)	5,6±0,9	5,5±1,0	5,5±1,0	5,6±1,0	0,2	-0,4;0,8	0,21
Marcadores Inflamatórios							
PCR (mg/L)	6,2 ±7,5	5,1±8,4	4,2±7,3	4,5±7,9	-0,6	-5,4;4,1	0,55
VHS (mm)	16,7±16,3	19,3±18,2	22,3±16,4	17,1±17,5	-2,2	-12,6;8,2	0,03
IL10 (pg/mL)	32,7±34,6	33,9±36,5	28,2±33,4	27,2±34,5	-6,6	-27,4;14,1	0,65
IL1Ra (pg/mL)	43,1±45,4	30,8±47,5	24,8±43,8	16,2±45,3	-14,6	-41,9;12;6	0,56
IL1 β (pg/mL)	4,9±4,4	3,0 ±5,0	2,0 ±4,0	1,7±4,6	-1,4	-4,2;1,4	0,35

Tabela. 5. Resultados da análise por intenção de tratar nos desfechos primário e secundários após 24 semanas do programa “*Living well with lupus*” (LWWL) e Grupo Controle (GC). Conclusão.

IL4 (pg/mL)	431±545,0	422±555,6	266±568,7	206±574,4	-215;9	-595,3;164	0,30
IL6 (pg/mL)	30,3±36,2	29,4±36,7	17,6±34,8	14,9±35,1	-14,5	35,6;6,5	0,45
TNFα (pg/mL)	14,5±7,2	12,7±7,6	14,2±6,9	12,5±7,2	-0,2	-4,5;4,1	0,87
Marcadores de estresse oxidativo							
SOD1 (ng/mL)	281±80,3	235±93,0	282±77,8	258±85,4	23,3	-28,6;75,2	0,31
SOD2 (ng/mL)	127±70,2	115±83,5	114±68,3	110±76, 2	-4,7	-51,2;41,7	0,71
Parâmetros do teste de exercício cardiopulmonar							
FC _{Rep} (batimento/min)	72,4±12,6	68,9±14,4	68,3±12,4	67,1±13,5	-1,8	-9,9;6,3	0,47
VO ₂ LA (mL/kg/min)	12,1±3,4	12,9±4,0	11,6±3,3	11,4±3,7	-1,5	-3,8;0,7	0,29
VO ₂ PCR (mL/kg/min)	20,0±4,0	20,1±4,6	18,5±3,9	18,3±4,3	-1,8	-4,4;0,8	0,29
VO ₂ PICO (mL/kg/min)	22,2±4,3	22,4±4,8	20,5±4,2	21,3±4,6	-1,1	-3,9;1,6	0,52
FC _{Máx} (batimento/min)	162±18,0	166±20,0	160±17,9	159±19,3	-7,4	-18,8;4,0	0,10
Parâmetros da função endotelial							
Diâmetro Basal (mm)	3,4±0,4	3,3±0,5	3,5±0,5	3,5±0,5	0,1	-0,1;0,4	0,28
Diâmetro Pico (mm)	3,6±0,5	3,5±0,5	3,8±0,5	3,7±0,5	0,1	-0,1;0,4	0,69
Dilatação mediada pelo fluxo (%)	6,9±3,1	7,3±3,5	7,4±3,2	7,2±3,3	-0,1	-2,1;1,9	0,45
Fluxo (ml/min)	192±127	208±141	194±131	155±137	-52,6	-134,1;22,8	0,06

Legenda: Dados apresentados em Média e Desvio Padrão (Dp) e em DME e 95%IC; DME: Diferença Média Estimada Ajustada entre GC – LWWL pós; 95%IC: 95% intervalo de Confiança; *p*: p valor da interação; LWWL: Grupo “*Living well with lupus*”; GC: Grupo Controle; M: Média; IMC: Índice de Massa Corporal; CC: Circunferência da Cintura; CQ: Circunferência do Quadril; PAS: Pressão Arterial Sistólica; HOMA-IR: resistência insulínica; HOMA-β: capacidade de secreção de insulina pelas células beta pancreáticas; NHDL: Não lipoproteínas de alta intensidade; HDL: lipoproteínas de alta intensidade; LDL: lipoproteínas de baixa intensidade; VLDL: lipoproteínas de muito baixa intensidade; HbA1C: hemoglobina glicada; IL: interleucina; Ra: receptor antagonista; TNFα: fator de necrose tumoral alfa ; Rep: repouso; LA: limiar anaeróbico; PCR: ponto de compensação respiratória; Máx.: máxima (o).

Na análise por intenção de tratar, não foram observadas diferenças significativas na interação entre o grupo e o tempo nos parâmetros de comportamento sedentário, nível de atividade física e consumo alimentar (tabela 6).

Tabela 6. Resultados da análise por intenção de tratar nos desfechos comportamento sedentário, nível de atividade física e consumo alimentar após 24 semanas do programa “*Living well with lupus*” (LWWL) e Grupo Controle (GC).

	LWWL		Controle		Diferenças entre os grupos nos pós		
	Pré (n=40)	Pós (n=40)	Pré (n=40)	Pós (n=40)	DME	95%IC	p
Tempo sedentário (h/d)	8,0±2,0	8,3±2,2	8,3±2,0	8,5±2,2	0,2	-1,1;1,5	0,84
Atividade física							
Atividade física leve (min/d)	93,0±31,6	94,3±34,0	88,3±31,6	83,1±34,6	-11,2	-31,2;8,9	0,29
Atividade física moderada vigorosa (min/sem)	30,7±32,5	35,2±32,7	32,6±32,7	35,6±35,8	0,4	-20,4;21,2	0,82
Número de passos (d)	6826±2441	7149±2675	6588±2453	6290±2713	-859	-2428;711	0,21
Consumo Alimentar							
Valor energético total (Kcal)	1734±616	1617±700	1522±616	1473±654	-143,3	-538;252	0,61
Carboidratos (% VET)	47,8±7,4	47,9±8,9	46,8±7,4	47,8±8,1	-0,1	-5,1;4,9	0,68
Gordura (% VET)	35,6±5,8	35,4±7,0	36,0±5,9	35,7±6,3	0,3	-3,5;4,2	0,97
Proteína (% VET)	16,8±4,3	16,6±5,2	17,2±4,3	16,4±4,7	-0,2	-3,0;2,6	0,64
In natura e minimamente processado (% VET)	41,4±14,0	45,5±16,5	44,9±14,0	43,6±17,2	-2,0	-11,3;7,1	0,15
Ingrediente culinário (% VET)	15,4±6,2	13,0±6,8	15,6±7,5	11,6±6,8	-1,3	-5,5;2,8	0,40
Alimentos processados (%VET)	20,4±12,7	19,9±15,3	21,4±12,6	22,3±14,0	2,5	-6,0;11,0	0,72
Ultraprocessados (%VET)	22,8±13,0	21,5±15,2	19,4±13,0	22,4±14,0	0,6	-7,9;9,1	0,20

Legenda: Dados apresentados em Média e Desvio Padrão (Dp); DME: Diferença Média Estimada Ajustada entre GC – LWWL pós; 95%IC: 95% intervalo de Confiança; p: p valor da interação; LWWL: Grupo “*Living well with lupus*”; M: Média; h: horas; min: minutos; d:dia; sem: semana; VET: Valor energético total.

Na análise “*per protocol*” (apenas com quem concluiu a intervenção e fez exames pós), não havia diferenças significativas entre grupos no momento pré em todos os parâmetros.

Na análise “*per protocol*”, não foram encontradas diferenças significativas na interação entre o grupo e o tempo nos parâmetros de risco cardiovascular, composição corporal, fatores cardiometabólicos, marcadores inflamatórios, marcadores de estresse oxidativo, parâmetros do teste de exercício cardiopulmonar e função endotelial (tabela 7). Apesar de ter sido encontrada uma interação entre o grupo e o tempo no IMC e no marcador inflamatório VHS, no “*post hoc*” não foram encontradas diferenças significativas em ambos os desfechos. [IMC (DME: 0,8; 95%IC: -1,6;3,2; p=0,81); VHS (DME: -1,7; 95%IC: -12,6;9,2; p=0,97)].

Tabela 7. Resultados da análise “*per protocol*” nos desfechos primário e secundários após 24 semanas do programa “*Living well with lupus*” (LWWL) e Grupo Controle (GC).

	LWWL		GC		Diferenças entre os grupos no pós		
	Pré (n=28)	Pós (n=28)	Pré (n=33)	Pós (n=33)	DME	95%IC	p
Escore de Risco Cardiovascular	-1,8±2,5	-1,7±2,8	-1,7±5,4	-1,9±3,7	-0,2	-2,8;2,4	0,71
Composição Corporal							
IMC (kg/cm ²)	27,9±2,6	28,4±2,8	29,4±4,2	29,2±4,1	0,8	-1,6;3,2	0,04
CC (cm)	93,3±9,2	92,7±8,0	95,4±10,2	95,2±10,4	2,5	-3,9;8,9	0,74
CQ (cm)	106±6,7	105±5,9	110±10,9	108±10,4	3,2	-2,7;9,2	0,82
Área de Gordura visceral (cm ²)	95,6±45,1	93,4±39,7	100±39,5	150,6±272	153,6	-39,2;153,6	0,28
Área de Gordura subcutânea (cm ²)	263±92,7	263± 90,0	266±166	292±106	28,6	-51,9;109,2	0,42
Fatores cardiometabólicos							
PAS (mmHg)	119±13,3	117±11,8	118±17,9	118±19,8	1,1	-9,8;12,0	0,44
PAD (mmHg)	82,8±9,7	82,5±9,9	81,3±11,7	82,3±12,6	-0,2	-7,7;7,3	0,53
HOMA-IR	3,5±4,6	3,1±2,4	3,9±5,4	3,1±3,4	0,0	-2,8;2,8	0,70
HOMA-β	15,2±10,3	13,7±9,8	19,7±20,3	16,7±15,2	3,0	-6,9;13,0	0,65
Glicose (mg/dL)	91,2±30,7	95,7±43,4	86,8±23,7	90,9±41,1	-4,7	-28,5;18,9	0,94
Insulina (μU/mL)	13,8±10,4	11,3±8,1	17,3±17,9	14,3±14,0	3,0	-5,9;11,9	0,89
Colesterol Total (mg/dL)	173±38,3	173±40,0	180±42,0	174±45,2	0,7	-27,2;28,7	0,57
NHDL (mg/dL)	122±37,4	125±36,0	129±41,6	124±43,4	-0,4	-27,5;26,6	0,48
HDL (mg/dL)	49,5±16,4	48,5±12,4	50,9±12,9	49,2±12,7	0,6	-8,5;9,7	0,76
LDL (mg/dL)	98,7±32,5	100,7±29,4	103,0±33,4	100,1±43,0	-0,5	-24,3;23,2	0,55
VLDL (mg/dL)	23,6±10,1	23,7±11,4	28,0±39,9	21,4±8,1	-2,4	-17,4;12,6	0,33
Triglicérides (mg/dL)	137±96,3	136±102	157±262	119±93,1	-16,7	-123,6;90,1	0,35
Hb _{A1C} (%)	5,6±1,6	5,5±0,8	5,4±0,6	5,6±1,0	0,0	-0,6;0,8	0,15
Marcadores Inflamatórios							
PCR (mg/L)	6,5±10,1	5,3±8,6	3,6±3,8	4,4±5,1	-0,8	-5,7;3,9	0,40
VHS (mm)	15,2±11,4	18,7±12,3	22,1±22,9	17,0±14,4	-1,7	-12,6;9,2	0,02
Tabela 7. Resultados da análise per protocol nos desfechos primário e secundários após 24 semanas do programa “ <i>Living well with lupus</i> ” (LWWL) e Grupo Controle (GC). Conclusão.							
IL10 (pg/mL)	35,1±38,5	35,9±37,7	29,2±32,2	28,0±36,6	-7,9	-32,8;17,0	0,68
IL1Ra (pg/mL)	48,6±73,0	35,5±53,7	25,6±27,3	16,9±17,7	-18,5	-50,5;13,4	0,49
IL1 β (pg/mL)	5,5±8,3	3,4±3,6	2,7±2,2	1,7±1,1	-1,7	-4,8;1,4	0,26

IL4 (pg/mL)	513±900	501±855	292±489	231±419	-269,7	-740,2;201	0,32
IL6 (pg/mL)	30,9±44,9	29,9±43,1	18,4±22,5	15,7±20,1	-14,2	-37,4;9,0	0,45
TNFα (pg/mL)	14,8±6,9	13,0±6,2	14,5±6,3	12,8±6,5	-0,2	-4,5;4,2	0,88
Marcadores de estresse oxidativo							
SOD1 (ng/mL)	291±103	239±58,4	283±79,8	259±63,4	19,4	-32,4;71,8	0,22
SOD2 (ng/mL)	136±104	115±86,9	116±49,2	110±39,5	-4,7	-51,2;41,7	0,58
Parâmetros do teste de exercício cardiopulmonar							
FC _{Rep} (batimento/min)	71,6±12,9	68,5±11,1	68,8±11,2	67,3±16,3	-1,2	-9,9;7,6	0,65
VO ₂ LA (mL/kg/min)	12,7±0,2	13,2±0,2	11,2±0,2	11,2±0,2	-1,9	-4,2;0,3	0,66
VO ₂ PCR (mL/kg/min)	20,6±0,2	20,4±0,2	18,7±0,3	18,4±0,3	-2,0	-4,7;0,6	0,94
VO ₂ PICO (mL/kg/min)	22,9±0,2	22,9±0,2	20,9±0,3	21,5±0,4	-1,3	-4,2;1,5	0,44
FC _{Máx} (batimento/min)	158±15,5	164±14,1	162±19,4	164±18,8	-3,9	-15,7;7,8	0,04
Parâmetros da função endotelial							
Diâmetro Basal (mm)	3,4±0,3	3,4±0,3	3,5±0,4	3,5±0,4	0,1	-0,2;0,4	0,19
Diâmetro Pico (mm)	3,7±0,4	3,6±0,3	3,8±0,5	3,7±0,5	0,1	-0,2;0,4	0,62
Dilatação mediada pelo fluxo (%)	6,5±2,7	7,2±2,7	7,6±3,0	7,3±3,0	0,1	-1,8;2,1	0,25
Fluxo (ml/min)	217±162	221±152	200±122	159±83,6	-62,4	-151,3;26,4	0,14

Legenda: Dados apresentados em Média e Desvio Padrão (Dp); DME: Diferença Média Estimada Ajustada GC- LWWL pós; 95%IC: 95% intervalo de Confiança; *p*: *p* valor da interação; LWWL: Grupo “Living well with lupus”; GC: Grupo Controle M: Média; IMC: Índice de Massa Corporal; CC: Circunferência da Cintura; CQ: Circunferência do Quadril; PAS: Pressão Arterial Sistólica; HOMA-IR: resistência insulínica; HOMA-β: capacidade de secreção de insulina pelas células beta pancreáticas; NHDL: Não lipoproteínas de alta intensidade; HDL: lipoproteínas de alta intensidade; LDL: lipoproteínas de baixa intensidade; VLDL: lipoproteínas de muito baixa intensidade; HbA1C: hemoglobina glicada; IL: interleucina; Ra: receptor antagonista; TNFα: fator de necrose tumoral alfa; Rep: repouso; LA: limiar anaeróbico; PCR: ponto de compensação respiratória; Máx.: máxima (o).

Na análise, também não houveram diferenças significativas nos parâmetros de comportamento sedentário, nível de atividade física e consumo alimentar (tabela 8).

Tabela 8. Resultados da análise “*per protocol*” nos desfechos comportamento sedentário, nível de atividade física e consumo alimentar após 24 semanas do programa “*Living well with lupus*” (LWWL) e Grupo Controle (GC).

	LWWL		GC		Diferenças entre os grupos no pós		
	Pré (n=28)	Pós (n=28)	Pré (n=33)	Pós (n=33)	DME	95%IC	p
Tempo sedentário (h/d)	7,9±1,9	8,3±1,7	8,3±2,3	8,6±2,3	0,3	-1,1;1,7	0,84
Atividade física							
Atividade física leve (min/d)	97,9±34,5	97,1±25,7	92,0±30,2	85,8±30,7	-11,3	-32,2;9,6	0,82
Atividade física moderada vigorosa (min/sem)	36,0±37,0	39,9±40,2	37,5±28,0	39,3±32,9	-0,7	-24,5;23,1	0,73
Número de passos (d)	7219±2526	7386±2132	6975±2346	6559±2340	-828	-2429;774	0,25
Consumo Alimentar							
Energia (Kcal)	1789±791	1652±526	1586±566	1514±606	-137,6	-563;288	0,64
Carboidratos (% VET)	48,4±7,8	48,1±5,7	46,7±8,6	47,8±6,5	-0,3	-5,4;4,8	0,56
Gordura (% VET)	35,6±6,0	35,3±7,3	36,3±6,5	35,8±5,7	0,4	-3,6;4,5	0,90
Proteína (% VET)	16,3±4,5	16,5±4,3	17,0±4,8	16,4±3,4	-0,1	-3,0;2,7	0,53
“ <i>In natura</i> ” e minimamente processado (% VET)	41,0±14,3	45,3±13,4	43,7±14,7	43,1±14,4	-2,4	-12,0;7,2	0,20
Ingrediente culinário (% VET)	15,6±6,2	13,0±4,5	15,1±8,0	11,4±4,8	-1,5	-5,6;2,6	0,59
Alimentos processados (%VET)	19,7±12,0	19,6±10,1	21,7±14,9	22,3±13,4	2,9	-5,8;11,6	0,86
Ultraprocessados (%VET)	23,8±14,8	22,0±11,8	21,1±14,4	23,2±10,9	1,0	-7,9;10,0	0,27

Legenda: Dados apresentados em Média e Desvio Padrão (Dp); DME: Diferença Média Estimada Ajustada GC- LWWL pós; 95%IC: 95% intervalo de Confiança; p: p valor da interação; LWWL: Grupo “*Living well with lupus*”; GC: Grupo Controle; M: Média; h: horas; min: minutos; d:dia; sem: semana; VET: Valor energético total.

Na análise comparando pacientes aderentes e não aderentes também não foram observadas diferenças significativas na interação grupo e tempo nos parâmetros de risco cardiovascular, composição corporal, fatores cardiometabólicos, marcadores inflamatórios, marcadores de estresse oxidativo, parâmetros do teste de exercício cardiopulmonar e função endotelial (tabela 10).

Tabela 9. Resultados da análise comparando pacientes aderentes e não aderentes nos desfechos primário e secundários após 24 semanas do programa “*Living well with lupus*”.

	Grupo Aderente		Grupo Não aderente		Diferenças entre os grupos no pós		
	Pré (n=13)	Pós (n=13)	Pré (n=15)	Pós (n=15)	DME	95%IC	p
Escore de Risco Cardiovascular	-1,6±2,7	-1,3±3,5	-1,9±2,4	-1,9±2,2	-0,5	-3,4;2,2	0,65
Composição Corporal							
IMC (kg/cm ²)	27,5±3,0	27,8±2,9	28,3±2,2	28,9±2,8	1,0	-1,8;3,9	0,72
CC (cm)	89,8±7,9	89,8±7,3	96,1±9,5	95,1±7,9	5,3	-2,9;13,6	0,56
CQ (cm)	104±7,3	103±5,0	108±5,8	107±6,1	3,8	-2,3;10,0	0,93
Área de Gordura visceral (cm ²)	82,2±39,5	89,1±39,7	100,6±44,4	95,8±40,8	6,7	-33,2;46,7	0,10
Área de Gordura subcutânea (cm ²)	217±74,4	224±71,1	291±86,2	299±98,0	75,4	-8,3;159,2	0,91
Fatores cardiometabólicos							
PAS (mmHg)	121±16,7	117±11,5	117±9,8	117±12,5	-0,2	-13,1;12,7	0,38
PAD (mmHg)	83±12,8	83,0±10,7	82,8±6,3	82±9,6	-1,2	-11,4;8,9	0,76
HOMA-IR	3,9±6,4	2,9±2,3	3,1±2,0	3,0±2,5	0,1	-3,7;4,0	0,59
HOMA-β	10,9±4,6	10,6±6,7	18,7±12,2	15,3±10,8	4,7	-4,8;14,3	0,44
Glicose (mg/dL)	101±43,6	109±61,5	83±5,7	85±10,7	-23,6	-60,6;13,0	0,56
Insulina (μU/mL)	11,3±11,4	10,0±5,3	16,1±9,2	12,6±10,0	2,6	-6,7;12,0	0,65
Colesterol Total (mg/dL)	187±47,2	183±47,5	162±24,8	165±31,9	-17,2	-56,0;21,4	0,34
NHDL (mg/dL)	136±47,1	133±41,4	111±22,9	119±30,3	-13,8	-50,8;23,2	0,50
HDL (mg/dL)	48,2±19,5	49,8±13,9	50,6±13,9	47,4±11,3	-2,4	-17,3;12,5	0,31
LDL (mg/dL)	112,4±39,7	107,9±34,9	87,9±20,0	95,7±23,7	-12,2	-42,6;18,0	0,38
VLDL (mg/dL)	23,5±9,5	25,0±10,4	23,5±10,8	22,3±12,5	-2,6	-13,7;8,4	0,36
Triglicérides (mg/dL)	128±73,3	142±77,7	144±114	129±122	-13,5	-115,6;88,6	0,22
Hb _{A1C} (%)	6,18±2,1	5,8±1,2	5,2±0,3	5,3±0,3	-0,5	-1,7;0,7	0,14
Marcadores Inflamatórios							
PCR (mg/L)	3,9±3,0	4,4±2,7	8,8±13,3	5,7±11,7	1,2	-8,2;10,7	0,47
VHS (mm)	14,5±11,1	18,8±13,4	16,1±12,1	18,5±11,7	-0,2	-12,5;12,0	0,65
IL10 (pg/mL)	27,5±39,0	25,2±33,7	42,5±38,3	45,8±39,8	20,6	-19,6;61,1	0,21

Tabela 9. Resultados da análise comparando pacientes aderentes e não aderentes nos desfechos primário e secundários após 24 semanas do programa “*Living well with lupus*”. Conclusão.

IL1Ra (pg/mL)	24,2±39,8	14,2±19,1	71±89,0	55,3±67,1	41,1	-24,2;106,5	0,64
IL1 β (pg/mL)	5,9±10,8	2,7±3,1	5,3±5,7	4,1±4,0	1,3	-5,4;8,1	0,37
IL4 (pg/mL)	463±905,0	356±693	563±930	632±984	276,5	-677,8;1231	0,06
IL6 (pg/mL)	26,7±44,4	23,7±35,9	34,8±46,6	35,7±49,2	12,0	-35,8;59,8	0,41
TNFα (pg/mL)	12,6±5,8	10,2±5,8	17,0±7,4	15,5±5,8	5,3	-1,3;11,9	0,52
Marcadores de estresse oxidativo							
SOD1 (ng/mL)	295±120	245±63,2	287±89,3	234±55,9	-10,6	-97,7;76,5	0,95
SOD2 (ng/mL)	145±142	112±115	127±58,5	118±56,7	5,8	-92,4;104,0	0,66
Parâmetros do teste de exercício cardiopulmonar							
FC _{Rep} (batimento/min)	70,8±14,7	67,6±9,3	72,3±11,5	69,3±12,7	1,7	-10,6;14,0	0,96
VO ₂ LA (mL/kg/min)	12,8±0,2	12,6±0,2	12,6±0,1	13,7±0,2	1,1	-2,5;4,7	0,46
VO ₂ PCR (mL/kg/min)	20,7±0,2	20,0±0,2	20,5±0,2	20,8±0,1	0,7	-3,1;4,5	0,51
VO ₂ PICO (mL/kg/min)	22,9±0,3	22,2±0,2	22,9±0,2	23,5±0,2	1,3	-2,6;5,3	0,31
FC _{Máx} (batimento/min)	154±16,7	160±13,9	162±14,3	167±13,9	7,5	-7,5;22,5	0,95
Parâmetros da função endotelial							
Diâmetro Basal (mm)	3,5±0,4	3,3±0,4	3,5±0,3	3,4±0,3	0,0	-0,3;0,4	0,45
Diâmetro Pico (mm)	3,7±0,4	3,6±0,4	3,7±0,3	3,6±0,3	0,0	-0,3;0,5	0,54
Dilatação mediada pelo fluxo (%)	6,1±1,8	6,7±2,1	6,9±3,4	7,6±3,0	0,8	-1,9;3,6	0,10
Fluxo (ml/min)	164±80,2	184±89,6	260±200,0	251±189,0	67,7	-87,4;222,9	0,47

Legenda: Dados apresentados em Média e Desvio Padrão (Dp); DME: Diferença Média Estimada Ajustada Não aderente – Aderente pós; 95%IC: 95% intervalo de Confiança; *p*: *p* valor da interação; LWWL: Grupo “*Living well with lupus*”; M: Média; IMC: Índice de Massa Corporal; CC: Circunferência da Cintura; CQ: Circunferência do Quadril; PAS: Pressão Arterial Sistólica; HOMA-IR: resistência insulínica; HOMA-β: capacidade de secreção de insulina pelas células beta pancreáticas; NHDL: Não lipoproteínas de alta intensidade; HDL: lipoproteínas de alta intensidade; LDL: lipoproteínas de baixa intensidade; VLDL: lipoproteínas de muito baixa intensidade; HbA1C: hemoglobina glicada; IL: interleucina; Ra: receptor antagonista; TNFα: fator de necrose tumoral alfa ; Rep: repouso; LA: limiar anaeróbico; PCR: ponto de compensação respiratória; Máx.: máxima (o).

Na análise comparando pacientes com aderentes e não aderentes, também não houve diferença entre grupos por tempo em nenhum dos parâmetros de comportamento sedentário, nível de atividade física e consumo alimentar (tabela 10). Houve uma diferença significativa apenas no consumo de alimentos processados, entretanto no “*post hoc*” não foi observado diferença significativa (DME: - 1,5; 95%IC: -12,8;9,7; $p=0,98$).

Tabela 10. Resultados da análise comparando pacientes aderentes e não aderentes nos desfechos comportamento sedentário, nível de atividade física e consumo alimentar após 24 semanas do programa “*Living well with lupus*”.

	Grupo Aderente		Grupo Não Aderente		Diferenças entre os grupos no pós		
	Pré (n=13)	Pós (n=13)	Pré (n=15)	Pós (n=15)	DME	95%IC	p
Tempo sedentário (h/d)	7,6±2,2	8,2±2,3	8,3±1,7	8,5±1,2	0,2	-1,6;2,1	0,44
Atividade física							
Atividade física leve (min/d)	105,7±28,1	100,1±31,5	89,5±36,5	92,8±21,3	-7,3	-37,6;23,0	0,32
Atividade física moderada vigorosa (min/sem)	46,6±34,2	53,2±48,5	30,2±38,7	31,9±31,9	-21,9	-60,2;17,7	0,63
Número de passos (d)	7997±1951	7912±2493	6569±2803	6948±1809	-963,9	-3314;1386	0,47
Consumo Alimentar							
Energia (Kcal)	1712±748	1547±360	1851±844	1736±628	188,5	-521;898	0,83
Carboidratos (% VET)	47,8±4,0	48,0±5,8	48,8±7,4	48,2±5,6	0,2	-7,8;8,2	0,80
Gordura (% VET)	34,9±6,8	34,2±6,6	36,1±8,8	36,3±8,1	2,1	-4,0;8,2	0,72
Proteína (% VET)	17,3±5,7	17,8±4,5	15,4±3,2	15,5±4,0	-2,3	-6,8;2,2	0,85
In natura e minimamente processado (% VET)	46,9±12,8	48,4±13,7	36,2±13,9	42,9±13,1	-5,5	-19,5;8,5	0,22
Ingrediente culinário (% VET)	16,5±6,4	12,8±3,8	14,8±6,2	13,2±5,2	0,4	-5,2;6,1	0,39
Alimentos processados (%VET)	15,0±9,1	20,5±12,7	23,5±12,9	19,0±7,8	-1,5	-12,7;9,7	0,04
Ultraprocessados (%VET)	21,6±12,7	18,4±7,7	25,5±16,6	24,9±13,9	6,5	-7,5;20,6	0,53

Legenda: Dados apresentados em Média e Desvio Padrão (Dp); DME: Diferença Média Estimada Ajustada Não Aderente – Aderente pós; 95%IC: 95% intervalo de Confiança; p: p valor da interação; LWL: Grupo “*Living well with lupus*”; M: Média; h: horas; min: minutos; d:dia; sem: semana; VET: Valor energético total.

6. DISCUSSÃO

Esse estudo teve como objetivo investigar o efeito de uma intervenção clínica com foco na modificação de estilo de vida sobre fatores de risco cardiometabólicos em pacientes com LES.

Ao nosso conhecimento, esse foi o primeiro estudo a testar uma intervenção de promoção de estilo de vida saudável multidisciplinar em pacientes com LES. Após 24 semanas, encontramos que a intervenção não alterou os níveis de atividade física, tempo em comportamento sedentário e o consumo alimentar das pacientes. Entretanto, vale ressaltar que o equipamento usado para medir nível de atividade física não é sensível para identificar os movimentos executados em uma sessão de treinamento resistido¹⁹⁸, e que o atendimento nutricional não focou apenas em alterações no consumo alimentar.

Provavelmente como consequência da ausência de mudanças substâncias na atividade física e no consumo alimentar, não foram observadas diferenças significantes nos desfechos primário e secundários. Esses achados foram corroborados por análises de sensibilidade (*“per protocol”*). Também não houve diferenças entre pacientes aderentes e não aderentes, sugerindo que o engajamento à intervenção não foi o fator determinante para os achados. Exploraremos ao longo da discussão outros pontos que podem explicar nossos resultados.

Não há outros estudos com o mesmo tipo de intervenção multidisciplinar nessa população, impossibilitando uma comparação direta dos achados. Todavia, o mesmo tipo de intervenção foi testado em outras populações com doenças cardiometabólicas. Uma revisão sistemática com meta-análise analisou os efeitos de intervenções de estilo de vida em pacientes com síndrome metabólica. Os autores reportaram que reduções favoráveis ao grupo intervenção nos seguintes desfechos: circunferência da cintura (-4,9 cm, 95%IC: -8,0 a -1,7), pressão arterial sistólica (-6,5 mmHg, 95%IC: -10,7 a -2,3), pressão arterial diastólica (-1,9 mmHg, 95%IC: -3,6 a -0,2), triglicerídeos (-0,5 mg/dL, 95%IC: -0,9 a -0,04) e glicemia de jejum (-0,7mg/dL, 95%IC: -1,2 a -0,2)¹⁹⁹. Adicionalmente, relataram que a prevalência de síndrome metabólica foi reduzida em 39% nos participantes do grupo de intervenção em comparação com os participantes do grupo de controle. Os autores também afirmaram que as intervenções no estilo de vida podem ser mais eficazes quando a dieta é focada na perda de peso.

Nessa perspectiva de intervenções com o atendimento nutricional com enfoque em perda de peso, Villareal e colaboradores²⁰⁰ encontraram diferenças significativas entre os grupos controle e tratamento, respectivamente, na circunferência da cintura (1 e -10 cm), glicose plasmática (4 e -4 mg/dL), triglicerídeos séricos (0 e -45 mg/dL) e pressão arterial sistólica (-2 e -10 mm Hg) e pressão arterial diastólica (0 e -8 mm Hg). Outro estudo com o atendimento nutricional pautado em uma dieta de restrição energética, relatou que em comparação com o grupo controle, os fatores de risco cardiovascular, incluindo circunferência da cintura, glicemia de jejum, triglicerídeos, colesterol e HDL melhoraram significativamente nos participantes do grupo intervenção²⁰¹. Além disso, os autores relataram que no grupo intervenção houve reduções significativas na resistência à insulina, hemoglobina glicada e níveis circulantes de leptina, interleucina-18 e MCP. Ijzelenberg e colaboradores²⁰² também realizaram uma intervenção de estilo de vida com o enfoque em aumentar o nível de atividade física, na qual, semelhantemente aos estudos anteriores, as recomendações nutricionais eram pautadas em um regime misto de baixo teor de gordura, e, complementarmente, na dieta mediterrânea. Os autores encontraram um aumento dos níveis de atividade física/aptidão e a uma redução do IMC e da circunferência da cintura dos pacientes.

Entretanto, nossa intervenção optou por não ter um enfoque em dietas restritivas ou pautada em déficit energético, pois esse tipo de dieta não é sustentada em longo prazo, e por vezes pode ter efeito rebote e prejudicar ainda mais a relação do paciente com consumo alimentar²⁰³. Vale ressaltar que forçar um déficit energético e restrições vão de encontro a pressupostos de diversas teorias de mudança do comportamento²⁰⁴.

Um outro ponto desafiador do nosso estudo é que as pacientes no geral não mudaram objetivamente os níveis de atividade física. Uma meta-análise examinou o efeitos de intervenções no estilo de vida focada na atividade física (movimento regular, como caminhar) e exercício (atividades estruturadas, como andar de bicicleta, correr, etc.)²⁰⁵. Os autores relataram que as intervenções que aumentaram a atividade física e de exercício foram associadas a melhorias na hemoglobina glicada (diferença média ponderada: -0,3%, 95%IC: -0,4% a -0,2%) e IMC (diferença média ponderada: -1,1 kg/m², 95%IC: -1,3 a -0,8)²⁰⁵.

De fato, já está bem consolidado os benefícios de exercícios em desfechos cardiovasculares e diminuição de marcadores inflamatórios em diversas populações²⁰⁶⁻²⁰⁸, incluindo em pacientes com LES e outras doenças reumáticas^{30,33,110}.

Um estudo recente avaliou os efeitos de um programa de treinamento aeróbico e anaeróbico supervisionado de 8 semanas no sistema imunológico de pacientes com LES, e encontram que níveis séricos médios de TNF- α , IL2, IL-4 e IL-5 diminuíram significativamente na intervenção em comparação com o grupo controle²⁰⁹. Uma revisão recente sobre os efeitos de exercícios em pacientes com LES também encontrou que os programas aeróbicos tiveram benefícios significativos na capacidade aeróbia global e no risco cardiovascular estimado. Já os programas de treinamento de resistência melhoraram a força, a capacidade funcional, fadiga, depressão e qualidade de vida relacionada à saúde²¹⁰.

Entretanto, deve-se destacar que em estudos “*home based*” manter a aderência dos pacientes ao protocolo é um desafio adicional^{211,212}. Em uma revisão sistemática recente do grupo sobre efeitos de exercícios “*home based*” em pacientes com doenças reumáticas, encontramos que a maior parte dos estudos não reportam aderência. Todavia, os estudos que reportaram, em geral, a aderência inferior a 65%, mostrando a dificuldade dessa população em aderir aos exercícios em casa. Corroborando com esse cenário, a média de aderência do presente estudo do grupo geral considerando os “*dropouts*” foi 56,9% (Min.: 0; Máx.: 99,6%) e do grupo que concluiu o protocolo 69,4% (Min.: 34,6%; Máx.: 99,6%).

Porém no presente estudo não foram encontradas diferenças significativas nos desfechos quando realizado a comparação entre aderentes e não aderentes, o que nos leva a especular que a intensidade do protocolo possivelmente não foi suficiente para proporcionar as mudanças esperadas. Essa hipótese é reforçada por outros estudos que verificaram que baixas intensidades de exercício parecem não ter diferenças significativas em desfechos cardiometabólicos^{213–215}.

Em relação ao comportamento sedentário, está bem estabelecida na literatura que quanto maior tempo em comportamento sedentário maiores são os riscos cardiovasculares^{41,216}. Partindo desse pressuposto, artigos sugerem que a interrupção do tempo sentado e abordagens práticas envolvendo 'sentar menos e mover-se mais' tem um potencial para benefícios à saúde cardiovascular^{43,217,218}. No entanto, ainda não existem valores de referência de quanto deve-se reduzir²¹⁹.

Uma revisão recente por exemplo, encontrou que essas intervenções foram eficazes na redução do comportamento sedentário não ocupacional a curto e médio prazo em adultos²²⁰. Outra meta-análise recente, que incluiu trinta e oito ensaios, encontrou uma redução significativa no tempo sentado diário de -30,4 min/dia (95%IC: -40,9 a -19,9),

favorecendo ao grupo intervenção²²¹. Os autores reportaram que as reduções no tempo sentado foram semelhantes entre o local de trabalho (-30,0 min/dia; 95%IC: -44,1 a -15,9) e outros ambientes (-30,5 min/dia; 95%IC: -44,7 a -16,3), que incluíam comunidade, casa e ambientes recreativos. Todavia, não se sabe ainda o quanto essa redução impacta diretamente na melhora dos parâmetros investigados no presente estudo.

Considerando que a população brasileira despende longas horas na jornadas de trabalho e que mulheres muitas vezes lidam com jornada dupla²²², reduzir o comportamento sedentário pode e foi um grande desafio na nossa população. De acordo com dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) divulgados em 2021 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), as mulheres brasileiras ainda assumem a maior parte das tarefas domésticas²²³. Essa sobrecarga de trabalho pode limitar suas oportunidades de participação em outras atividades sociais e profissionais. Além disso, a desigualdade de gênero no mercado de trabalho, que muitas vezes resulta em salários mais baixos para as mulheres²²⁴, torna ainda mais difícil para elas conciliarem as obrigações profissionais e domésticas.

Nossas pacientes por exemplo relataram em mais de um momento dificuldades em conciliar as metas com as atividades da casa, filhos e o cansaço gerado por toda rotina. Contudo, estas dificuldades serão mais exploradas em outros estudos do grupo. Outro contraponto das revisões supracitadas, é que em ambas as revisões a qualidade da evidência dos estudos ainda está entre baixa a muito baixa^{220,221}. Dessa forma, é difícil estimar a real eficácia dessas intervenções na redução do comportamento sedentário, e é preciso também pensar em estratégias para adaptá-las para realidade das pacientes brasileiras. Salienta-se que além das dificuldades que possam existir para diminuir o comportamento sedentário, existe também evidências que apontam que ao iniciar um novo programa de exercícios as vezes o paciente pode criar um mecanismo compensatório e passar a realizar menos atividades não estruturadas e aumentar o comportamento sedentário^{225,226}.

Ademais, a intervenção ocorreu entre agosto de 2020 e fevereiro de 2023. Logo, os dois primeiros anos foram extremamente afetados pela pandemia da COVID-19. Esse fator por ter limitado o aumento da atividade física não estruturada em nossas pacientes. Visto que outros estudos destacam que a pandemia de COVID-19 teve um impacto significativo na aderência a intervenções de estilo de vida e intervenções com exercícios²²⁷⁻²²⁹. A restrição de movimento, o desemprego, fechamento de academias e

parques, e a ansiedade associada à pandemia podem ter sido fatores que afetaram a aderência nessas intervenções.

Outro ponto importante, que pode ter influenciado os resultados, é o fato de a nossa população fazer uso de diversos medicamentos. Estudos demonstram que pacientes medicados para doenças cardiovasculares podem ter um tempo de resposta mais lenta às intervenções de estilo de vida, mas isso pode variar dependendo da gravidade da doença e do tipo de intervenção de estilo de vida²³⁰⁻²³³.

Por exemplo, em alguns casos, medicamentos para controlar a pressão arterial podem mascarar os efeitos de mudanças no estilo de vida, como dieta e exercício físico, tornando mais difícil avaliar a eficácia dessas intervenções²³⁰. O uso prolongado de glicocorticóides pode causar reduções na síntese proteica muscular e aumentar a degradação proteica, limitando a capacidade do músculo de se adaptar ao exercício e atenuando seus efeitos²³⁴. Além disso, o uso de glicocorticóides pode levar a um aumento do risco de lesões musculares e ósseas, o que pode limitar a capacidade de realizar atividades físicas intensas²³⁵. Existem também evidências que apontam também que o uso de estatinas pode diminuir respostas do exercício^{231,236}.

Todavia, isso não significa que essas mudanças não sejam importantes para a saúde desses pacientes, mas que por ter essa resposta mais lenta, talvez intervenções com maiores durações tenham resultados mais significativos^{169,237,238}. Uma meta-análise recente analisando os efeitos de intervenções de estilo de vida por um período maior/igual a 12 meses encontrou que as intervenções foram eficazes para melhorar pressão sistólica e diastólica, bem como perfil lipídico de adultos com tolerância a glicose diminuída²³⁹.

Vale ressaltar que, outros estudos, também apresentaram dificuldades para atingir mudança significativas nas medidas objetivas do comportamento dos pacientes, mostrando que alterar comportamento depende de múltiplos fatores, inclusive a população^{166-168,240}. Hopstock e colaboradores²⁴⁰ realizaram uma intervenção de estilo de vida com protocolo semelhante ao do presente estudo. Após o período da intervenção não encontraram mudanças nos níveis médios de atividade física, fatores de risco cardiometabólicos ou bem-estar. Os autores complementaram que seis meses após o final da intervenção, apenas 25% dos participantes atingiram o estágio de manutenção de um estilo de vida saudável, enquanto a atividade física medida objetivamente permaneceu inalterada. Esses resultados corroboram com nossos achados e reforçam os desafios de trabalhar com mudanças de estilo de vida.

Bassi e colaboradores²⁴¹ reforçam ainda que uma intervenção bem-sucedida no estilo de vida, paradoxalmente, não depende muito da prescrição exata de dieta e exercícios, mas sim da motivação do paciente para mudar, refletida na melhora da aderência. Levando isso em consideração, apesar da ausência de mudanças objetivas no nível de atividade física e consumo alimentar, o fato de que 16 pacientes atingiram o estágio de manutenção e sete os estágios de ação é promissor para o engajamento futuro dessas pacientes em um melhor estilo de vida e mudanças a longo prazo.

Ademais, a intervenção pode ter sido eficaz para melhorar outros parâmetros que ainda serão explorados, como saúde mental, qualidade de vida, sono e mudanças na percepção de saúde dessas pacientes, visto que o presente projeto faz parte de um projeto guarda-chuva. Averiguaremos também barreiras e facilitadores, que nos possibilitaram entender os desafios enfrentados pelas pacientes que não foram aderentes. E exploraremos questões específicas sobre a intervenção, abordagem dos modelos teóricos utilizados e pontos que ainda podem ser melhorados.

Por fim, sabemos que pacientes com LES são hipoativas, com baixo condicionamento físico²⁴², dado esse que inclusive é reforçado pelos achados do presente estudo. Por esse motivo, poderia ser interessante no futuro investigar o efeito de intervenções de estilo de vida focadas em protocolos mais abertos, ou seja, apenas com o estímulo a prática de exercício (sem ter uma intervenção já estruturada), de forma que atendesse as motivações mais intrínsecas desse grupo que possuem uma série de adversidades impostas pela doença para aderir a uma rotina de exercícios.

O presente estudo apresenta algumas limitações. O cálculo da aderência foi feito com base no autorrelato das pacientes, o que pode ter levado a subestimação dos efeitos da intervenção. Outra limitação foi o controle subótimo da intensidade do exercício; apesar de as pacientes terem sido orientadas a manter a execução dos treinos em uma maior intensidade, algumas podem ter realizado o exercício de forma bem menos intensa do que outras, o que pode afetar os resultados do estudo. Por último, nossa intervenção foi realizada apenas por seis meses, o que impediu avaliar os possíveis efeitos benéficos da intervenção em mais longo prazo, particularmente considerando que muitas participantes efetivamente reportaram modificar o comportamento neste estudo. Tendo em vista que os efeitos de programas de estilo de vida são perceptíveis com períodos de acompanhamento mais longo^{169,237,238}, nosso tempo de seguimento é uma importante limitação. Por fim, esses achados são confinados às características da nossa população,

quais sejam: mulheres com LES e fatores de risco cardiometabólicos, porém adequadamente assistidas e medicadas em ambulatório especializado, características que poderiam ter induzido um “efeito teto” para a intervenção proposta (ou seja, uma pequena margem para melhora com o programa).

7. CONCLUSÃO

Pode-se concluir que após 24 semanas de uma intervenção pautada na mudança do estilo de vida em pacientes com LES, não foram observadas diferenças significativas na interação do desfecho primário e desfechos secundários. Não foram observadas diferenças também quando analisamos os subgrupos aderentes e não aderentes. Como complemento, apesar da ausência de mudanças objetivas no nível de atividade física e consumo alimentar, o fato de que 16 pacientes atingiram o estágio de manutenção e cinco atingiram o estágio de ação é um achado promissor para o engajamento futuro dessas pacientes em um melhor estilo de vida e mudanças em longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun.* 2014;48:10–3.
2. Hartman EAR, van Royen-Kerkhof A, Jacobs JWG, Welsing PMJ, Fritsch-Stork RDE. Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria versus the 1997 American College of Rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systematic review and meta-an. *Autoimmun Rev.* 2018;17(3):316–22.
3. Golder V, Hoi A. Systemic lupus erythematosus: An update. *Med J Aust [Internet].* 2017;206(5):215–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.5694/mja16.01229>
4. Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, da Silva NA, Zimmermann AF, et al. Consenso de lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol.* 2008;48(4):196–207.
5. Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, Tobón GJ. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Rev Clin Immunol [Internet].* 2018;14(12):1043–53. Available from: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1538789>
6. Kim CH, Al-Kindi SG, Jandali B, Askari AD, Zacharias M, Oliveira GH. Incidence and risk of heart failure in systemic lupus erythematosus. *Heart.* 2017;103(3):227–33.
7. Sitia S, Atzeni F, Sarzi-puttini P, Di V, Tomasoni L, Del L, et al. Cardiovascular involvement in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2009;8:281–6.
8. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, Berger R Du, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001;
9. Giannelou M, Mavragani CP. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A comprehensive update. *J Autoimmun [Internet].* 2017;82:1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2017.05.008>
10. Miyake CNH, Gualano B, Dantas WS, Pereira RT, Neves W, Zambelli VO, et al. Increased Insulin Resistance and Glucagon Levels in Mild/Inactive Systemic Lupus Erythematosus Patients Despite Normal Glucose Tolerance. *Arthritis Care Res.* 2018;70(1):114–24.
11. Negrón AM, Molina MJ, Mayor AM, Rodríguez VE, Vilá LM. Factors associated with metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Puerto Rico. *Lupus [Internet].* 2008;17(4):348–54. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L351655804%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1177/0961203307086645%5Cnhttp://elvis.ubvu.vu.nl:9003/vulink?sid=EMBASE&issn=09612033&id=doi:10.1177%2F0961203307086645&atitle=Factors+associated+w>
12. Tydén H, Lood C, Gullstrand B, Nielsen CT, Heegaard NHH, Kahn R, et al. Endothelial dysfunction is associated with activation of the type I interferon system and platelets in patients with systemic lupus erythematosus. *RMD Open.* 2017;3(2):1–8.
13. Mocarzel OL, Lanzieri PG, Montes RA, Altenburg R, Gismondi OC, Mesquita CT. Systemic Lupus Erythematosus: Review of Cardiovascular Aspects. *Int J Cardiovasc Sci.* 2015;
14. Telles R, Lanna C, Ferreira G, Ribeiro A. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: Association with traditional risk factors for coronary heart disease and lupus characteristics. *Lupus [Internet].* 2010;19(7):803–

9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L358912706%0Ahttp://dx.doi.org/10.1177/0961203309359781>
15. Halcox JPJ, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002;
16. Oeser A, Chung CP, Asanuma Y, Avalos I, Stein CM. Obesity is an independent contributor to functional capacity and inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2023 Jan 5];52(11):3651–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.21400>
17. Katz P, Yazdany J, Julian L, Trupin L, Margaretten M, Yelin E, et al. Impact of obesity on functioning among women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2023 Jan 5];63(10):1357–64. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.20526>
18. Rizk A, Gheita TA, Nassef S, Abdallah A. The impact of obesity in systemic lupus erythematosus on disease parameters, quality of life, functional capacity and the risk of atherosclerosis. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(3):261–7.
19. Patterson SL, Schmajuk G, Jafri K, Yazdany J, Katz P. Obesity is Independently Associated With Worse Patient-Reported Outcomes in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Jan 5];71(1):126–33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.23576>
20. Munguía-Realpozo P, Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Escarcega RO, Berra-Romani R, Etchegaray-Morales I, et al. Higher body mass index and disease duration are associated with increased risk of left ventricular diastolic dysfunction in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2022;31(13):1639–48.
21. Borges MC, dos Santos F de MM, Telles RW, Lanna CCD, Correia MITD. Nutritional status and food intake in patients with systemic lupus erythematosus. *Nutrition* [Internet]. 2012;28(11–12):1098–103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2012.01.015>
22. Teh P, Zakhary B, Sandhu VK. The impact of obesity on SLE disease activity: findings from the Southern California Lupus Registry (SCOLR). *Clin Rheumatol*. 2019;38(2):597–600.
23. Pettersson S, Boström C, Eriksson K, Svenungsson E, Gunnarsson I, Henriksson EW. Lifestyle habits and fatigue among people with systemic lupus erythematosus and matched population controls. *Lupus*. 2015;24(9):955–65.
24. Rodríguez Huerta MD, Trujillo-Martín MM, Rúa-Figueroa Í, Cuellar-Pompa L, Quirós-López R, Serrano-Aguilar P. Healthy lifestyle habits for patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2016;45(4):463–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.09.003>
25. Monção C, Martins L, Penteado M, Reis R, Santos F, Lanna C, et al. Incidence of cardiovascular risk factors in female patients with systemic lupus erythematosus : a 3-year follow-up cohort. *Lupus*. 2018;1–9.
26. de Medeiros MCS, Medeiros JCA, de Medeiros HJ, Leitão JCG de C, Knackfuss MI. Dietary intervention and health in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review of the evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2018;0(0):1–8. Available from:

- <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2018.1463966>
27. Myers J. Exercise and Cardiovascular Health. *Circulation*. 2003;1–4.
 28. Seron P, Lanas F, Hernandez HP, Cosp XB. Exercise for people with high cardiovascular risk. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8).
 29. Després JP. Physical Activity, Sedentary Behaviours, and Cardiovascular Health: When Will Cardiorespiratory Fitness Become a Vital Sign? *Can J Cardiol*. 2016;32(4):505–13.
 30. Benatti FB, Miyake CNH, Dantas WS, Zambelli VO, Shinjo SK, Pereira RMR, et al. Exercise increases insulin sensitivity and skeletal muscle AMPK expression in systemic lupus erythematosus: A randomized controlled trial. *Front Immunol*. 2018;9(APR):1–10.
 31. Prado DM., Benatti FB, Pinto ALS, Hayashi AP, Gualano B, Pereira RMR, et al. Exercise training in childhood-onset systemic lupus erythematosus: A controlled randomized trial. *Lupus [Internet]*. 2013;22(1):95. Available from: <http://arthritis-research.com/content/15/2/R46>
 32. Abrahao MI, Gomiero AB, Peccin MS, Grande AJ, Trevisani VFM, Abrahão MI, et al. Cardiovascular training vs. resistance training for improving quality of life and physical function in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial. *Scand J Rheumatol [Internet]*. 2016;45(3):197–201. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/03009742.2015.1094126>
 33. 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*. 2014;117(6):639–47.
 34. Soriano-Maldonado A, Morillas-de-Laguno P, Sabio J, Gavilán-Carrera B, Rosales-Castillo A, Montalbán-Méndez C, et al. Effects of 12-week Aerobic Exercise on Arterial Stiffness, Inflammation, and Cardiorespiratory Fitness in Women with Systemic LUPUS Erythematosus: Non-Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2018;7(12):477.
 35. Legge A, Blanchard C, Hanly JG. Physical activity and sedentary behavior in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol Res Rev*. 2017;9:191–200.
 36. Pinto AJ, Benatti FB, Roschel H, Pinto AL de S, Silva CA, Sallum AME, et al. Poor muscle strength and function in physically inactive childhood-onset systemic lupus erythematosus despite very mild disease. *Rev Bras Reumatol*. 2016;56(6):509–14.
 37. Balsamo S, da Mota LM, de Carvalho JF, Nascimento Dda C, Tibana RA, de Santana FS, et al. Low dynamic muscle strength and its associations with fatigue, functional performance, and quality of life in premenopausal patients with systemic lupus erythematosus and low disease activity: a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord [Internet]*. 2013;14:263. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/14/263>
 38. 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.
 39. Myers J, McAuley P, Lavie CJ, Despres JP, Arena R, Kokkinos P. Physical Activity and Cardiorespiratory Fitness as Major Markers of Cardiovascular Risk: Their Independent and Interwoven Importance to Health Status. *Prog Cardiovasc Dis [Internet]*. 2015;57(4):306–14. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2014.09.011>
40. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, Fagerland MW, Owen N, Powell KE, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet* [Internet]. 2016;388(10051):1302–10. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30370-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30370-1)
 41. Patterson R, McNamara E, Tainio M, de Sá TH, Smith AD, Sharp SJ, et al. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(9):811–29.
 42. Tremblay MS, Aubert S, Barnes JD, Saunders TJ, Carson V, Latimer-Cheung AE, et al. Sedentary Behavior Research Network (SBRN) - Terminology Consensus Project process and outcome. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2017;14(1):1–17.
 43. Marshall SJ, Ramirez E. Reducing Sedentary Behavior: A New Paradigm in Physical Activity Promotion. *Am J Lifestyle Med*. 2011;5(6):518–30.
 44. HEALY G, WIJNDAELE K, DUNSTAN D, SHAW J, SALMON J, ZIMMET P, et al. Objectively Measured Sedentary Time, Physical Activity, and Metabolic Risk. *Diabetes Care*. 2008;31:369–71.
 45. Healy GN, Clark BK, Winkler EAH, Gardiner PA, Brown WJ, Matthews CE. Measurement of adults' sedentary time in population-based studies. *Am J Prev Med* [Internet]. 2011;41(2):216–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2011.05.005>
 46. Healy GN, Winkler EAH, Brakenridge CL, Reeves MM, Eakin EG. Accelerometer-derived sedentary and physical activity time in overweight/obese adults with type 2 diabetes: Cross-sectional associations with cardiometabolic biomarkers. *PLoS One*. 2015;10(3):1–12.
 47. Pinto AJ, Roschel H, Sá-Pinto AL, Lima FR, Pereira RM, Silva CA, et al. Physical inactivity and sedentary behavior: Overlooked risk factors in autoimmune rheumatic diseases? *Autoimmune Dis*. 2017;16:667–74.
 48. Behiry ME, Salem MR, Alnaggar AR. Assessment of nutritional status and disease activity level in Systemic Lupus Erythematosus patients at a tertiary care hospital. *Rev Colomb Reumatol*. 2019 Apr 1;26(2):97–104.
 49. Meza-Meza MR, Vizmanos-Lamotte B, Muñoz-Valle JF, Parra-Rojas I, Garaulet M, Campos-López B, et al. Relationship of Excess Weight with Clinical Activity and Dietary Intake Deficiencies in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Nutr* 2019, Vol 11, Page 2683 [Internet]. 2019 Nov 6 [cited 2023 Feb 19];11(11):2683. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/11/2683/htm>
 50. Calzza JI, Muza LS, Gasparin AA, Xavier RM, Monticielo OA. Nutritional aspects and cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2021 Sep 17 [cited 2023 Feb 19];67(5):656–60. Available from: <http://www.scielo.br/j/ramb/a/sWTSq7bFNMrnwqc9BzShptR/abstract/?lang=en>
 51. Juul F, Hemmingsson E. Trends in consumption of ultra-processed foods and obesity in Sweden between 1960 and 2010. *Public Health Nutr*. 2015;18(17):3096–107.
 52. Steele EM, Baraldi LG, Da Costa Louzada ML, Moubarac JC, Mozaffarian D, Monteiro CA. Ultra-processed foods and added sugars in the US diet: Evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016;6(3):1–8.
 53. Moubarac JC, Martins APB, Claro RM, Levy RB, Cannon G, Monteiro CA.

- Consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health. Evidence from Canada. *Public Health Nutr* [Internet]. 2013;16(12):2240–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23171687>
54. Cruz A. Consumo de alimentos ultraprocessados e proteína c-reativa no estudo longitudinal de saúde do adulto (ELSA-BRASIL). Universidade Federal de Ouro Preto; 2016.
 55. Rauber F, Louzada ML da C, Steele EM, Millett C, Monteiro CA, Levy RB. Ultra-processed food consumption and chronic non-communicable diseases-related dietary nutrient profile in the UK (2008–2014). *Nutrients*. 2018;10(5).
 56. Hall K, Ayuketah A, Bernstein S, Brychta, Cai R, Cassimatis T, et al. Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: A one-month inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. *NutriXiv*. 2019;
 57. Martínez Steele E, Popkin BM, Swinburn B, Monteiro CA. The share of ultra-processed foods and the overall nutritional quality of diets in the US: Evidence from a nationally representative cross-sectional study. *Popul Health Metr*. 2017;15(1):1–11.
 58. Moreira PVL, Baraldi LG, Moubarac JC, Monteiro CA, Newton A, Capewell S, et al. Comparing different policy scenarios to reduce the consumption of ultra-processed foods in UK: Impact on cardiovascular disease mortality using a modelling approach. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(2):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0118353>
 59. Fardet A. Minimally processed foods are more satiating and less hyperglycemic than ultra-processed foods: A preliminary study with 98 ready-to-eat foods. *Food Funct*. 2016;7(5):2338–46.
 60. Klack K, Bonfa E, Borba Neto EF. Dieta e aspectos nutricionais no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol*. 2012;
 61. Sahebari M, Abrishami-Moghaddam M, Moezzi A, Ghayour-Mobarhan M, Mirfeizi Z, Esmaily H, et al. Association between serum trace element concentrations and the disease activity of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23(8):793–801.
 62. Dahan S, Segal Y, Shoenfeld Y. Dietary factors in rheumatic autoimmune diseases: A recipe for therapy? *Nature Reviews Rheumatology*. 2017.
 63. Sabatini F. Os efeitos de uma intervenção interdisciplinar, não prescritiva e pautada na abordagem: Health at Every Size: nas percepções de mulheres na condição de obesidade acerca do prazer alimentar TT. 2017;115. Available from: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6138/tde-15092017-163938/>
 64. GROUP DPPR. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med* [Internet]. 2002;346(6):393–403. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa012512>
 65. Nanditha A, Snehalatha C, Raghavan A, Vinitha R, Satheesh K, Susairaj P, et al. The post-trial analysis of the Indian SMS diabetes prevention study shows persistent beneficial effects of lifestyle intervention. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2018;142:213–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.05.042>
 66. Brinkley TE, Anderson A, Soliman EZ, Bertoni AG, Greenway F, Knowler WC, et al. Long-term effects of an intensive lifestyle intervention on electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: The look AHEAD trial. *Am J Hypertens*. 2018;31(5):541–8.
 67. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al. The long-term effect

- of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371(9626):1783–9.
68. Ali MK, Echouffo-Tcheugui J, Williamson DF. How effective were lifestyle interventions in real-world settings that were modeled on the diabetes prevention program? *Health Aff*. 2012;31(1):67–75.
 69. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006;368(9548):1673–9.
 70. O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24:841–55.
 71. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012;64(8):2677–86. Available from: %3CGo
 72. Margery-Muir AA, Bundell C, Nelson D, Groth DM, Wetherall JD. Gender balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2017;16(3):258–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.01.007>
 73. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A systematic review of epidemiological studies. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(11):1945–61.
 74. STojan G, Petri M. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;30(2):144–50.
 75. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: An updated meta-analysis. *Lupus*. 2015;25(7):727–34.
 76. Skare TL, Zanardi PI, Nisihara RM. Infections and systemic lupus erythematosus Infecções e lúpus eritematoso sistêmico. 2016;14(55 41):47–51.
 77. Wang X, Bao W, Liu J, Ouyang YY, Wang D, Rong S, et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2013;36(1):166–75.
 78. Timóteo RP, Micheli DC, Teodoro RB, Freire M, Bertoncello D, Fernando E, et al. Artigo original Caracterizac associados a pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em tratamento. 2016;6(6):497–503.
 79. Xue C, Lan-lan W, Bei C, Jie C, Wei-hua F. Abnormal Fas/FasL and caspase-3-mediated apoptotic signaling pathways of T lymphocyte subset in patients with systemic lupus erythematosus. *Cell Immunol*. 2006;239(2):121–8.
 80. Crispin JC, Liossis SNC, Kis-Toth K, Lieberman LA, Kyttaris VC, Juang YT, et al. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends Biotechnol*. 2010;16(2):47–57.
 81. Krebs CF, Schmidt T, Riedel J hendrik, Panzer U. T helper type 17 cells in immune-mediated glomerular disease. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2017.112>
 82. López P, De Paz B, Rodríguez-Carrio J, Hevia A, Sánchez B, Margolles A, et al. Th17 responses and natural IgM antibodies are related to gut microbiota composition in systemic lupus erythematosus patients. *Sci Rep*. 2016;6(September 2015):1–12.
 83. Zhang H, Fu R, Guo C, Huang Y, Wang H, Wang S, et al. Anti-dsDNA antibodies bind to TLR4 and activate NLRP3 inflammasome in lupus

- monocytes/macrophages. *J Transl Med*. 2016;14(1):1–12.
84. Liu J, Berthier CC, Kahlenberg JM. Enhanced Inflammasome Activity in Systemic Lupus Erythematosus Is Mediated via Type I Interferon–Induced Up-Regulation of Interferon Regulatory Factor 1. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(9):1840–9.
 85. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. The Inflammasome and lupus- another innate immune mechanism contributing to disease pathogenesis? *Curr Opin Rheumatol*. 2015;26(5):475–81.
 86. Nardo D, Latz E. NLRP3 inflammasomes link inflammation and metabolic disease. *Trends Immunol*. 2011;32(8):373–9.
 87. Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, Gallimore JR, Kahan MC, Bellotti V, et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature*. 2006;
 88. Verma S, Kuliszewski MA, Li SH, Szmitko PE, Zucco L, Wang CH, et al. C-Reactive Protein Attenuates Endothelial Progenitor Cell Survival, Differentiation, and Function: Further Evidence of a Mechanistic Link between C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2004;
 89. Rajagopalan S, Somers EC, Brook RD, Kehrer C, Pfenninger D, Lewis E, et al. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: A common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. *Blood*. 2004;
 90. Mercurio V, Lobasso A, Barbieri L, Parrella P, Ciervo D, Liccardo B, et al. Inflammatory, Serological and Vascular Determinants of Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Int J Mol Sci* 2019, Vol 20, Page 2154 [Internet]. 2019 Apr 30 [cited 2023 Jan 5];20(9):2154. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/9/2154/htm>
 91. Melamud MM, Ermakov EA, Boiko AS, Parshukova DA, Sizikov AE, Ivanova SA, et al. Serum Cytokine Levels of Systemic Lupus Erythematosus Patients in the Presence of Concomitant Cardiovascular Diseases. *Endocrine, Metab Immune Disord - Drug Targets*. 2022;
 92. Zardi EM, Afeltra A. Endothelial dysfunction and vascular stiffness in systemic lupus erythematosus: Are they early markers of subclinical atherosclerosis? *Autoimmun Rev*. 2010;9(10):684–6.
 93. McCarthy EM, Wilkinson FL, Parker B, Alexander MY. Endothelial microparticles: Pathogenic or passive players in endothelial dysfunction in autoimmune rheumatic diseases? *Vascul Pharmacol* [Internet]. 2016;86:71–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2016.05.016>
 94. Kang JH, Xu H, Choi SE, Park DJ, Lee JK, Kwok SK, et al. Obesity increases the incidence of new-onset lupus nephritis and organ damage during follow-up in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020;29(6):578–86.
 95. Mok CC, Poon WL, Lai JPS, Wong CK, Chiu SM, Wong CK, et al. Metabolic syndrome, endothelial injury, and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(1):42–9.
 96. Lozovoy MAB, Simão ANC, Hohmann MSN, Simão TNC, Barbosa DS, Morimoto HK, et al. Inflammatory biomarkers and oxidative stress measurements in patients with systemic lupus erythematosus with or without metabolic syndrome. *Lupus*. 2011;20(13):1356–64.
 97. Barnes JN, Nualnim N, Sugawara J, Sommerlad SM, Renzi CP, Tanaka H. Arterial Stiffening , Wave Reflection , and Inflammation in Habitually Exercising Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Am J Hypertens* [Internet]. 2011;24(11):1194–200. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajh.2011.143/nature06264>

98. Barnes JN, Nualnim N, Dhindsa M, Renzi CP, Tanaka H. Macro-and microvascular function in habitually exercising systemic lupus erythematosus patients. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(3):209–16.
99. Holder SM, Bruno RM, Shkredova DA, Dawson EA, Jones H, Hopkins ND, et al. Reference Intervals for Brachial Artery Flow-Mediated Dilation and the Relation with Cardiovascular Risk Factors. *Hypertension*. 2021;(May):1469–80.
100. Gheita TA, Raafat HA, Sayed S, El-Fishawy H, Nasrallah MM, Abdel-Rasheed E. Metabolic syndrome and insulin resistance comorbidity in systemic lupus erythematosus: Effect on carotid intima-media thickness. *Z Rheumatol*. 2013;72(2):172–7.
101. Shaaban A, Helmy M, Barakat M, Elneily D, Ahmed O. Serum resistin, insulin resistance and carotid intima-media thickness as an indication of subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients. *Egypt Rheumatol [Internet]*. 2021;43(4):319–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2020.09.001>
102. Costi LR, Iwamoto HM, Costa D, Neves DO, Muniz A. Mortalidade por lúpus eritematoso sistêmico no Brasil : avaliação das causas de acordo com o banco de dados de saúde do governo. *Rev Bras Reumatol [Internet]*. 2017;57(6):574–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2017.05.007>
103. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jansen-mcwilliams L, et al. Age-specific Incidence Rates of Myocardial Infarction and Angina in Women with Systemic Lupus Erythematosus : Comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1997;145(5):408–15.
104. Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman D. Effects of Prednisone and Hydroxychloroquine on Coronary Artery Disease Risk Factors in Systemic Lupus Erythematosus: a Longitudinal data analysis. *Am J Med*. 1994;(March).
105. Moya FB, Francisco L, Galindo P. Impact of Chronic Glucocorticoid Treatment on Cardiovascular Risk Profile in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. 2016;22(1):8–12.
106. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrom K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2005;7(20):4369–72.
107. Ali A, Sayyed Z, Ameer MA, Arif AW, Kiran F, Iftikhar A, et al. Systemic Lupus Erythematosus: An Overview of the Disease Pathology and Its Management. *Cureus [Internet]*. 2018;10(9):1–8. Available from: <https://www.cureus.com/articles/14683-systemic-lupus-erythematosus-an-overview-of-the-disease-pathology-and-its-management>
108. Relle M, Weinmann-Menke J, Scorletti E, Cavagna L, Schwarting A. Genetics and novel aspects of therapies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev [Internet]*. 2015;14(11):1005–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.07.003>
109. Sciascia S, Talavera-Garcia E, Roccatello D, Baldovino S, Mengatti E, Cuadrado MJ. Upcoming biological therapies in systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol [Internet]*. 2015;27(2):189–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2015.04.049>
110. Perandini LA, de Sá-Pinto AL, Roschel H, Benatti FB, Lima FR, Bonfá E, et al. Exercise as a therapeutic tool to counteract inflammation and clinical symptoms in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):218–24.
111. O'Dwyer T, Durcan L, Wilson F. Exercise and physical activity in systemic lupus

- erythematosus: A systematic review with meta-analyses. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2017;47(2):204–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.04.003>
112. Perandini LA, Sales-de-Oliveira D, Almeida DC, Azevedo H, Moreira-Filho CA, Cenedeze MA, et al. Effects of acute aerobic exercise on leukocyte inflammatory gene expression in systemic lupus erythematosus. *Exerc Immunol Rev* [Internet]. 2016;22(11):64–80. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=s3h&AN=121280058&site=ehost-live>
 113. Peçanha T, Bannell DJ, Sieczkowska SM, Goodson N, Roschel H, Sprung VS, et al. Effects of physical activity on vascular function in autoimmune rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2021;60(7):3107–20.
 114. Sieczkowska SM, Smaira FI, Mazzolani BC, Gualano B, Roschel H, Peçanha T. Efficacy of home-based physical activity interventions in patients with autoimmune rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51:576–87.
 115. Constantin M, Nita I, Olteanu R, Constantin T, Bucur S, Matei C, et al. Significance and impact of dietary factors on systemic lupus erythematosus pathogenesis (Review). *Exp Ther Med*. 2018;1085–90.
 116. Petric M, Bozic J, Radic M, Perkovic D, Petric M, Kaliterna DM. Dietary Habits in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Med Food*. 2020;00(0):1–7.
 117. Pocovi-Gerardino G, Correa-Rodríguez M, Callejas-Rubio JL, Ríos-Fernández R, Martín-Amada M, Cruz-Caparrós MG, et al. Dietary Inflammatory Index Score and Cardiovascular Disease Risk Markers in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *J Acad Nutr Diet* [Internet]. 2020;120(2):280–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2019.06.007>
 118. Marcason W. What is the anti-inflammatory diet? *J Am Diet Assoc* [Internet]. 2010;110(11):1780. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jada.2010.09.024>
 119. Colacino JA, Arthur AE, Ferguson KK, Rozek LS. Dietary antioxidant and anti-inflammatory intake modifies the effect of cadmium exposure on markers of systemic inflammation and oxidative stress. *Environ Res*. 2014;131:6–12.
 120. Saita E, Kondo K, Momiyama Y. Anti-inflammatory diet for atherosclerosis and coronary artery disease: Antioxidant foods. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014;8(Suppl. 3):61–5.
 121. Abad T, Sarni R, Silva S, Machado D, Suano-Souza F, Len C, et al. Nutritional intervention in patients with juvenile systemic lupus erythematosus: protective effect against the increase in fat mass. *Rheumatol Int* [Internet]. 2018;38(6):985–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-018-4031-3>
 122. Silva SGL, Terreri MT, Abad T, Machado D, Fonseca FLAA, Hix S, et al. The effect of nutritional intervention on the lipid profile and dietary intake of adolescents with juvenile systemic lupus erythematosus: a randomized, controlled trial. *Lupus*. 2018;27(5):820–7.
 123. Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN. Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. *Circ Res*. 2019;124(5):799–815.
 124. Same R V., Feldman DI, Shah N, Martin SS, Al Rifai M, Blaha MJ, et al. Relationship Between Sedentary Behavior and Cardiovascular Risk. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(1):1–7.
 125. Diaz KM, Iii JNB, Seals SR, Hooker SP, Sims M, Dubbert PM, et al. Sedentary

- behavior and subclinical atherosclerosis in African Americans : cross-sectional analysis of the Jackson heart study. *Int J Behav Nutr Phys Act* [Internet]. 2016;1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12966-016-0349-y>
126. Hagströmer M, Kwak L, Oja P, Sjöström M. A 6 year longitudinal study of accelerometer-measured physical activity and sedentary time in Swedish adults. *J Sci Med Sport* [Internet]. 2015;18(5):553–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsams.2014.07.012>
 127. Germano-Soares AH, Andrade-Lima A, Meneses AL, Correia MA, Parmenter BJ, Tassitano RM, et al. Association of time spent in physical activities and sedentary behaviors with carotid-femoral pulse wave velocity: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2018;269:211–8.
 128. Young DR, Hivert MF, Alhassan S, Camhi SM, Ferguson JF, Katzmarzyk PT, et al. Sedentary behavior and cardiovascular morbidity and mortality: A science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(13):e262–79.
 129. Yang L, Cao C, Kantor ED, Nguyen LH, Zheng X, Park Y, et al. Trends in Sedentary Behavior among the US Population, 2001-2016. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;
 130. Bull FC, Al- SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. 2020;54:1451–62.
 131. Tenorio MCM, Coelho-Ravagnani C, Umpierre D, Andrade DR, Autran R, De Barros MVG, et al. Physical Activity Guidelines for the Brazilian Population: Development and Methods. *J Phys Act Heal*. 2022;19(5):367–73.
 132. KATZMARZYK PT, POWELL KE, JAKICIC JM, TROIANO RP, PIERCY K, TENNANT B. Sedentary Behavior and Health: Update from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Med Sci Sport Exerc* [Internet]. 2019 Jun;51(6):1227–41. Available from: <https://journals.lww.com/00005768-201906000-00018>
 133. Smith JAB, Savikj M, Sethi P, Platt S, Gabriel BM, Hawley JA, et al. Three weeks of interrupting sitting lowers fasting glucose and glycemic variability, but not glucose tolerance, in free-living women and men with obesity. *Am J Physiol Metab* [Internet]. 2021 Aug 1;321(2):E203–16. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00599.2020>
 134. Grant D, Tomlinson D, Tsintzas K, Kolić P, Onambélé-Pearson G. Minimizing sedentary behavior (without increasing medium-to-vigorous exercise) associated functional improvement in older women is somewhat dependent on a measurable increase in muscle size. *Aging (Albany NY)*. 2020;
 135. Schnabel L, Kesse-Guyot E, Allès B, Touvier M, Srour B, Hercberg S, et al. Association between Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Mortality among Middle-aged Adults in France. *JAMA Intern Med*. 2019;179(4):490–8.
 136. Fenton SAM, Sandoo A, Metsios GS, Duda JL, Kitas GD, Veldhuijzen van Zanten JJCS. Sitting time is negatively related to microvascular endothelium-dependent function in rheumatoid arthritis. *Microvasc Res* [Internet]. 2018;117(November 2017):57–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2018.01.005>
 137. R. DDM, A.M. P, A. G, C. DLFA, M.A. MG, A.C.S. L. Ultraprocessed food consumption and risk of overweight and obesity: The University of Navarra Follow-Up (SUN) cohort study. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2016;104(5):1433–40. Available from:

- <http://ajcn.nutrition.org/content/104/5/1433.full.pdf%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed18b&NEWS=N&AN=613126074>
138. Cureau F V., Sparrenberger K, Bloch K V., Ekelund U, Schaan BD. Associations of multiple unhealthy lifestyle behaviors with overweight/obesity and abdominal obesity among Brazilian adolescents: A country-wide survey. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2018;28(7):765–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.04.012>
 139. Stebbins RA. Lifestyle as a generic concept in ethnographic research. *Qual Quant*. 1997;31:347–60.
 140. Veal AJ. The concept of lifestyle : a review. *Leis Stud*. 1993;12(4):233–52.
 141. van Eijck K, Bargeman B. The changing impact of social background on lifestyle: “Culturalization” instead of individualization? *Poetics*. 2004;
 142. Veal AJ. Leisure, lifestyle and status: A pluralist framework for analysis. *Leis Stud*. 1989;
 143. Jensen M. Lifestyle: Suggesting mechanisms and a definition from a cognitive science perspective. *Environ Dev Sustain*. 2009;11(1):215–28.
 144. Alegria-Torres JA, Baccarelli A, Bollati V. Epigenetics and lifestyle. <http://dx.doi.org/102217/epi1122> [Internet]. 2011 Jun 30 [cited 2021 Sep 9];3(3):267–77. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/epi.11.22>
 145. Trapé ÁA, Francisco R, Marques R, Aparecida E, Iii L, Eidi F, et al. Association between demographic and socioeconomic conditions with exercise practice and physical fitness in community projects participants aged 50 years or more in Ribeirão Preto , São Paulo. 2017;20(557967):355–67.
 146. Braga GB, Louise ANA, Fiúza C, Cristina P, Remoaldo A. O conceito de modo de vida: entre traduções, de B nições e discussões. 2017;370–96.
 147. Enayat M. Lifestyle Choices, Environmental Conditions, and Social Issues: A Literature Review. 2019.
 148. Kühn T, Alcoforado DG, Farias ML. New Normalcy ? Consumption and identity between reproduction of social inequalities and social transformation in Brazil * Introduction : 2020;35:787–813.
 149. Santos JEM, Crispim SP, Murphy J, Cancela MDC. Health , lifestyle and sociodemographic characteristics are associated with Brazilian dietary patterns : Brazilian National Health Survey. 2021;1–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0247078>
 150. HOCHBAUM GM. Public participation in medical screening programs: A socio-psychological study. US Departm. 1958.
 151. Prochaska JO, Velicer WF. The Transtheoretical Model of Health Behavior Change. *Am J Heal Promot* [Internet]. 1997;12(1):38–48. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/d8d1/915aa556ec4ff962efe2a99295dd2e8bda89.pdf>
 152. Bandura A. Social cognitive theory: An agentic perspective. *Annual Review of Psychology*. 2001.
 153. Ryan RM, Deci EL. Self-determination theory and the facilitation of intrinsic motivation, social development, and well-being. *Am Psychol*. 2000;
 154. Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: A new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci*. 2011;

155. Prochaska JO, Di Clemente CC. Transtheoretical therapy: Toward a more integrative model of change. *Psychotherapy*. 1982;
156. Green EC, Murphy E. Health Belief Model. *Encycl Heal Commun*. 2014;
157. Sulat JS, Prabandari YS, Sanusi R, Hapsari ED, Santoso B. The validity of health belief model variables in predicting behavioral change: A scoping review. *Health Educ*. 2018;118(6):499–512.
158. Bandura A. Self-efficacy: Toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol Rev*. 1977;
159. Bandura A. Social cognitive theory of self-regulation. *Organ Behav Hum Decis Process*. 1991;
160. Bandura A. Health promotion by social cognitive means. *Health Education and Behavior*. 2004.
161. Bandura A. Health promotion from the perspective of social cognitive theory. *Psychol Heal*. 1998;
162. Goessler KF, Gualano B, Nonino CB, Bonfá E, Nicoletti CF. Lifestyle Interventions and Weight Management in Systemic Lupus Erythematosus Patients: A Systematic Literature Review and Metanalysis. *J Lifestyle Med*. 2022;12(1):37–46.
163. Sisti LG, Dajko M, Campanella P, Shkurti E, Ricciardi W, de Waure C. The effect of multifactorial lifestyle interventions on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of trials conducted in the general population and high risk groups. *Prev Med (Baltim) [Internet]*. 2018;109(August 2017):82–97. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2017.12.027>
164. Phillips AS, Guarnaccia CA. Self-determination theory and motivational interviewing interventions for type 2 diabetes prevention and treatment: A systematic review. *J Health Psychol*. 2020;25(1):44–66.
165. Hamdy O, Mottalib A, Morsi A, El-Sayed N, Goebel-Fabbri A, Arathuzik G, et al. Long-term effect of intensive lifestyle intervention on cardiovascular risk factors in patients with diabetes in real-world clinical practice: A 5-year longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):1–11.
166. Ihwanudin NK, Amatayakul A, Karuncharernpanit S. The Effect of Lifestyle Modification Program on Behavior Change and Physical Condition among Hypertensive Elders. *ASEAN/Asian Acad Soc Int Conf Proceeding Ser*. 2015;140–3.
167. Shao C, Wang J, Liu J, Tian F, Li H. Effect of a health belief model-based education program on patients' belief, physical activity, and serum uric acid: A randomized controlled trial. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1239–45.
168. Zheng X, Yu H, Qiu X, Chair SY, Wong EML, Wang Q. The effects of a nurse-led lifestyle intervention program on cardiovascular risk, self-efficacy and health promoting behaviours among patients with metabolic syndrome: Randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud [Internet]*. 2020;109:103638. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2020.103638>
169. Johansen MY, Macdonald CS, Hansen KB, Karstoft K, Christensen R, Pedersen M, et al. Effect of an intensive lifestyle intervention on glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;318(7):637–46.
170. Balducci S, D'Errico V, Haxhi J, Sacchetti M, Orlando G, Cardelli P, et al. Effect of a Behavioral Intervention Strategy on Sustained Change in Physical Activity and Sedentary Behavior in Patients with Type 2 Diabetes: The IDES-2

- Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2019;321(9):880–90.
171. Prochaska JO, Redding CA, Evers KE. The Transtheoretical Model and Stages of Change. In: *Health Behavior and Health Education.* 2008.
 172. Michie, S Atkins, L West R. The Behaviour Change Wheel. A guide to Deigning Interventions. *The Behavior Change Wheel.* 2014.
 173. Abraham C, Michie S. A taxonomy of behavior change techniques used in interventions. *Heal Psychol.* 2008;27(3):379–387.
 174. Ashton LM, Sharkey T, Whatnall MC, Haslam RL, Bezzina A, Aguiar EJ, et al. Which behaviour change techniques within interventions to prevent weight gain and/or initiate weight loss improve adiposity outcomes in young adults? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2020;(January):1–19.
 175. Bacchetti P, McCulloch CE, Segal MR. Simple, defensible sample sizes based on cost efficiency. *Biometrics [Internet].* 2008 Jun [cited 2021 Dec 8];64(2):577–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18482055/>
 176. Bacchetti P. Current sample size conventions: Flaws, harms, and alternatives. *BMC Med [Internet].* 2010 Dec 22 [cited 2021 Dec 8];8(1):17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20307281/>
 177. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;
 178. Gladman DD, Ibañez D, Urowltz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;
 179. NATIONAL CEPN. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation.* 2002;
 180. Motta D. Aconselhamento nutricional. In: *Educação Nutricional e Diabetes tipo 2.* 2009.
 181. Demetrio F, de Paiva JB, Goncalves Froes AA, de Freitas M do C, da Silva Santos LA. The extended nutritional clinic and humanization of patient-nutritionist relationship: contribution to reflection. *Rev Nutr J Nutr.* 2011;24(5):743–63.
 182. ULIAN M, SATO P, ALVARENGA M, SCAGLIUSI F. Aconselhamento nutricional versus prescrição. In: *Nutrição Comportamental.* 2015.
 183. Ulian MD, Gualano B, Benatti FB, de Campos-Ferraz PL, Coelho D, Roble OJ, et al. The design and rationale of an interdisciplinary, non-prescriptive, and health at every size®-based clinical trial: The “health and wellness in obesity” study. *Nutr Health.* 2017;23(4):261–70.
 184. Ministério da Saúde. Guia alimentar para a população brasileira Promovendo a Alimentação Saudável. Ministério Da Saúde. 2014;
 185. Monteiro CA, Cannon G, Moubarac JC, Levy RB, Louzada MLC, Jaime PC. The un Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr.* 2018;21(1):5–17.
 186. Dempsey PC, Larsen RN, Winkler EAH, Owen N, Kingwell BA, Dunstan DW. Prolonged uninterrupted sitting elevates postprandial hyperglycaemia proportional to degree of insulin resistance. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;
 187. Kelley DE, Goodpaster BH. Skeletal Muscle Triglyceride: An aspect of regional adiposity and insulin resistance. *Diabetes Care.* 2001.
 188. Howley E, Bassett D, Welch H. Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. *Med Sci Sports Exerc.* 1995;

189. Wasserman K. The Anaerobic Threshold Measurement to Evaluate Exercise Performance^{1, 2}. *Am Rev Respir Dis*. 1984;
190. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2005;
191. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;
192. Thijssen DHJ, Black M a, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris R a, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;
193. Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension*. 2010.
194. Thijssen DHJ, Bruno RM, Mil ACCM Van, Holder SM, Faita F, Greyling A, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. 2019;1–14.
195. Atkinson G, Batterham AM, Thijssen DHJ, Green DJ. A new approach to improve the specificity of flow-mediated dilation for indicating endothelial function in cardiovascular research. *J Hypertens*. 2013;
196. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) damage index: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2013;43(3):352–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.05.003>
197. Monteiro C, Cannon G, Levy R, Moubarac JC, Jaime P, Martins A, et al. Food classification. *Public health NOVA. The star shines bright. World Nutr* [Internet]. 2016;7(1–3):28–38. Available from: <https://worldnutritionjournal.org/index.php/wn/article/view/5>
198. Edwardson CL, Winkler EAH, Bodicoat DH, Yates T, Davies MJ, Dunstan DW, et al. Considerations when using the activPAL monitor in field-based research with adult populations. *J Sport Heal Sci*. 2017;6(2):162–78.
199. van Namen M, Prendergast L, Peiris C. Supervised lifestyle intervention for people with metabolic syndrome improves outcomes and reduces individual risk factors of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism* [Internet]. 2019;101:153988. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.153988>
200. Villareal DT, Miller B V., Banks M, Fontana L, Sinacore DR, Klein S. Effect of lifestyle intervention on metabolic coronary heart disease risk factors in obese older adults. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(6):1317–23.
201. Salas-Salvadó J, Díaz-López A, Ruiz-Canela M, Basora J, Fitó M, Corella D, et al. Effect of a lifestyle intervention program with energy-restricted Mediterranean diet and exercise on weight loss and cardiovascular risk factors: One-year results of the PREDIMED-Plus trial. *Diabetes Care*. 2019;42(5):777–88.
202. IJzelenberg W, Hellemans IM, van Tulder MW, Heymans MW, Rauwerda JA, van Rossum AC, et al. The effect of a comprehensive lifestyle intervention on cardiovascular risk factors in pharmacologically treated patients with stable cardiovascular disease compared to usual care: a randomised controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12.
203. Iceta S, Panahi S, García-García I, Michaud A. The Impact of Restrictive and Non-restrictive Dietary Weight Loss Interventions on Neurobehavioral Factors Related

- to Body Weight Control: the Gaps and Challenges. *Curr Obes Rep*. 2021;10(3):385–95.
204. Coleman MT, Pasternak RH. Effective Strategies for Behavior Change. 2012;39(2012):281–305.
 205. Avery L, Flynn D, Van Wersch A, Sniehotta FF, Trenell MI. Changing physical activity behavior in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of behavioral interventions. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2681–9.
 206. Dibben G, Faulkner J, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Zwisler AD, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021.
 207. Furtado GE, Letieri RV, Caldo-Silva A, Sardão VA, Teixeira AM, de Barros MP, et al. Sustaining efficient immune functions with regular physical exercise in the COVID-19 era and beyond. *Eur J Clin Invest*. 2021 May 1;51(5).
 208. Wu N, Bredin SSD, Guan Y, Dickinson K, Kim DD, Chua Z, et al. Cardiovascular health benefits of exercise training in persons living with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2019;
 209. Hashemi S, Habibagahi Z, heidari M, Abdollahpour-Alitappeh M, Karimi MH. Effects of combined aerobic and anaerobic exercise training on cytokine profiles in patients with systemic lupus erythematosus (SLE); a randomized controlled trial. *Transpl Immunol*. 2022;
 210. Blaess J, Goepfert T, Geneton S, Irene E, Gerard H, Taesch F, et al. Benefits and risks of physical activity in patients with Systemic Lupus Erythematosus: a systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2023 Feb;58:152128. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017222001792>
 211. Palazzo C, Klinger E, Dorner V, Kadri A, Thierry O, Boumenir Y, et al. Barriers to home-based exercise program adherence with chronic low back pain: Patient expectations regarding new technologies. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016;59(2):107–13.
 212. Bachmann C, Oesch P, Bachmann S. Recommendations for Improving Adherence to Home-Based Exercise: A Systematic Review. *Phys Med Rehab Kuror*. 2018;28(01):20–31.
 213. Aamot IL, Forbord SH, Gustad K, Løckra V, Stensen A, Berg AT, et al. Home-based versus hospital-based high-intensity interval training in cardiac rehabilitation: a randomized study. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2014 Sep 23;21(9):1070–8. Available from: <https://academic.oup.com/eurjpc/article/21/9/1070-1078/5925990>
 214. McDermott MM, Spring B, Tian L, Treat-Jacobson D, Ferrucci L, Lloyd-Jones D, et al. Effect of Low-Intensity vs High-Intensity Home-Based Walking Exercise on Walk Distance in Patients With Peripheral Artery Disease. *JAMA* [Internet]. 2021 Apr 6;325(13):1266. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2778112>
 215. Balducci S, Zanuso S, Cardelli P, Salvi L, Bazuro A, Pugliese L, et al. Effect of High- versus Low-Intensity Supervised Aerobic and Resistance Training on Modifiable Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes; The Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). Earnest CP, editor. *PLoS One* [Internet]. 2012 Nov 21;7(11):e49297. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0049297>
 216. Bailey DP, Hewson DJ, Champion RB, Sayegh SM. Sitting Time and Risk of

- Cardiovascular Disease and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Preventive Medicine*. 2019.
217. Dempsey PC, Larsen RN, Dunstan DW, Owen N, Kingwell BA. Sitting Less and Moving More. *Hypertension*. 2018;
 218. Dunstan DW, Dogra S, Carter SE, Owen N. Sit less and move more for cardiovascular health: emerging insights and opportunities. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2021 Sep 20;18(9):637–48. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41569-021-00547-y>
 219. Warburton DER, Bredin SSD. Reflections on Physical Activity and Health: What Should We Recommend? *Can J Cardiol* [Internet]. 2016;32(4):495–504. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2016.01.024>
 220. Shrestha N, Grgic J, Wiesner G, Parker A, Podnar H, Bennie JA, et al. Effectiveness of interventions for reducing non-occupational sedentary behaviour in adults and older adults: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2019;
 221. Peachey MM, Richardson J, V Tang A, Dal-Bello Haas V, Gravesande J. Environmental, behavioural and multicomponent interventions to reduce adults' sitting time: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* [Internet]. 2018 Oct 23;bjsports-2017-098968. Available from: <https://bjsm.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjsports-2017-098968>
 222. Sabbag Fares L, de Oliveira ALM. Free to Choose? The Gendered Impacts of Flexible Working Hours in Brazil. *Rev Radic Polit Econ* [Internet]. 2022 Jun 9;048661342210899. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/04866134221089993>
 223. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatísticas de gênero: indicadores sociais das mulheres no Brasil. Estudos e pesquisas: informação demográfica e socioeconômica. 2021.
 224. Julião HV, Dib AM, Oliveira LT de. DESIGUALDADE DE GÊNERO NO MERCADO DE TRABALHO E AS FORMAS DE ENFRENTAMENTO ALICERÇADAS NA OIT / GENDER INEQUALITY IN THE MARKET AND THE WAYS OF COPING WITH THE OIT. *Brazilian J Dev*. 2021;
 225. Melanson EL. The effect of exercise on non-exercise physical activity and sedentary behavior in adults. *Obes Rev* [Internet]. 2017 Feb;18:40–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/obr.12507>
 226. Melanson EL, Keadle SK, Donnelly JE, Braun B, King NA. Resistance to exercise-induced weight loss: Compensatory behavioral adaptations. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;
 227. de Oliveira Júnior GN, Goessler KF, Santos JVP, de Lima AP, Genário R, Merege-Filho CAA, et al. Home-Based Exercise Training During COVID-19 Pandemic in Post-Bariatric Patients: a Randomized Controlled Trial. *Obes Surg* [Internet]. 2021 Nov 7;31(11):5071–8. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11695-021-05621-5>
 228. Kulnik ST, Sareban M, Höppchen I, Droese S, Egger A, Gutenberg J, et al. Outpatient Cardiac Rehabilitation Closure and Home-Based Exercise Training During the First COVID-19 Lockdown in Austria: A Mixed-Methods Study. *Front Psychol* [Internet]. 2022 Feb 15;13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2022.817912/full>
 229. Vitale JA, Bonato M, Borghi S, Messina C, Albano D, Corbetta S, et al. Home-Based Resistance Training for Older Subjects during the COVID-19 Outbreak in

- Italy: Preliminary Results of a Six-Months RCT. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 Dec 19;17(24):9533. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/24/9533>
230. Ohno Y, Shibasaki S, Araki R, Miyazaki T, Sato M, Takahashi S, et al. Lifestyle Modifications Versus Antihypertensive Medications in Reducing Cardiovascular Events in an Aging Society: A Success Rate-oriented Simulation. *Intern Med* [Internet]. 2016;55(16):2185–95. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/55/16/55_55.6247/_article
 231. Mikus CR, Boyle LJ, Borengasser SJ, Oberlin DJ, Naples SP, Fletcher J, et al. Simvastatin impairs exercise training adaptations. *J Am Coll Cardiol*. 2013;
 232. Konopka AR, Laurin JL, Schoenberg HM, Reid JJ, Castor WM, Wolff CA, et al. Metformin inhibits mitochondrial adaptations to aerobic exercise training in older adults. *Aging Cell*. 2019;
 233. Lalani S, Kokkinos P, Gandhi S, Nylen E. Metformin attenuates cardiorespiratory fitness in diabetics. *Diabetes*. 2016;
 234. Menconi M, Fareed M, O'Neal P, Poylin V, Wei W, Hasselgren PO. Role of glucocorticoids in the molecular regulation of muscle wasting. In: *Critical Care Medicine*. 2007.
 235. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2000;
 236. Mascitelli L, Pezzetta F. Physical activity in statin-treated patients. *Int J Cardiol*. 2009;
 237. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;
 238. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: A paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;
 239. Zhang X, Devlin HM, Smith B, Imperatore G, Thomas W, Lobelo F, et al. Effect of lifestyle interventions on cardiovascular risk factors among adults without impaired glucose tolerance or diabetes: A systematic review and metaanalysis. *PLoS One*. 2017;12(5):1–27.
 240. Hopstock LA, Deraas TS, Henriksen A, Martiny-Huenger T, Grimsgaard S. Changes in adiposity, physical activity, cardiometabolic risk factors, diet, physical capacity and well-being in inactive women and men aged 57-74 years with obesity and cardiovascular risk – A 6-month complex lifestyle intervention with 6-month follow-up. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(8 August):1–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0256631>
 241. Bassi N, Karagodin I, Wang S, Vassallo P, Priyanath A, Massaro E, et al. Lifestyle modification for metabolic syndrome: A systematic review. *Am J Med*. 2014;
 242. Dassouki T, Benatti FB, Pinto AJ, Roschel H, Lima FR, Augusto K, et al. Objectively measured physical activity and its influence on physical capacity and clinical parameters in patients with primary Sjögren's syndrome. *Lupus* [Internet]. 2017 Jun 26;26(7):690–7. Available from: <http://lup.sagepub.com/archive/%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emex&NEWS=N&AN=616061300>