

GABRIEL PERRI ESTEVES

**O papel da nutrição e do exercício físico na promoção da saúde
musculoesquelética de indivíduos com doenças reumáticas em terapia com
glicocorticoides**

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

São Paulo

2025

GABRIEL PERRI ESTEVES

**O papel da nutrição e do exercício físico na promoção da saúde
musculoesquelética de indivíduos com doenças reumáticas em terapia com
glicocorticoides**

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

Orientadora: Dra. Eimear Bernadette Dolan

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

São Paulo

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Esteves, Gabriel Perri

O papel da nutrição e do exercício físico na promoção da
saúde musculoesquelética
de indivíduos com doenças reumáticas em terapia com
glicocorticoides / Gabriel Perri Esteves; Eimear Bernadette
Dolan, orientador. -- São Paulo, 2025.

Tese (Doutorado) -- Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético. Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo, 2025.

1.Músculo esquelético 2.Densidade mineral óssea
3.Proteínas 4.Sarcopenia 5.Osteoporose 6.Estilo de vida
I.Dolan, Eimear Bernadette, orient. II.Título

USP/FM/DBD-185/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Gabriel Perri Esteves

O papel da nutrição e do exercício físico na promoção da saúde musculoesquelética de indivíduos com doenças reumáticas em terapia com glicocorticoides

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.

Aprovado em: 21 de maio de 2025.

Banca examinadora:

Prof. Dr.:	Danieli Castro Oliveira de Andrade – Titular
Instituição:	Universidade de São Paulo
Julgamento:	Aprovado

Prof. Dr.:	Danilo Reis Coimbra – Titular
Instituição:	Universidade Federal de Juiz de Fora
Julgamento:	Aprovado

Prof. Dr.:	Erick Prado de Oliveira – Titular
Instituição:	Universidade Federal de Uberlândia
Julgamento:	Aprovado

AGRADECIMENTOS

Ao longo do desenvolvimento desta tese, fui presenteado com a presença de pessoas incríveis que foram essenciais para que eu chegasse até aqui.

Primeiramente, agradeço à minha mãe, Maria Luisa, que é e sempre será o alicerce de todas as minhas conquistas. Obrigado por tudo que faz por mim.

Agradeço à minha companheira, Maria, por aceitar comigo os desafios desse doutorado, seja no momento da mudança para São Paulo, ou no momento de cruzar o Atlântico para estar ao meu lado durante o estágio internacional. Obrigado por tudo.

Agradeço aos meus irmãos Giselle e Bruno e à minha cunhada Heloísa, por terem sido meu porto seguro em São Paulo quando comecei meu processo de mudança. Sem o apoio de vocês, eu não teria superado este desafio.

Agradeço à orientadora Eimear Dolan, que acreditou no meu potencial desde o primeiro instante, e sempre teve como prioridade o meu desenvolvimento como pesquisador. Obrigado Eimear, você é minha inspiração como cientista e como pessoa curiosa sobre o mundo.

Agradeço aos demais orientadores presentes no Centro de Medicina do Estilo de Vida, Bruno, Hamilton, Bryan, Carol e Tiago, que rotineiramente me ensinaram lições valiosas.

Agradeço aos incontáveis amigos do Centro de Medicina do Estilo de Vida. Vocês me inspiram diariamente a ser um melhor cientista e colega, Bruna, Fabiana, Alice, Jhulia, Fabiula, Lucas, Ítalo, Martin, Gersiel, Igor, entre tantos outros. Agradeço especialmente aos meus colegas de quarto, Gabriel e Felipe, que marcaram minha trajetória de forma especial.

Agradeço aos colegas que trabalharam diretamente comigo neste projeto, Willian, Juliana, Rafael e Vithor, e aos funcionários do LACRE, sobretudo Janice, pelo seu auxílio e companheirismo imprescindível ao longo dos anos de projeto. Ainda, agradeço aos voluntários que participaram desse projeto, que gentilmente doaram seu corpo, suor, tempo e esforço à ciência.

Agradeço também à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, Nº 2020/07860-9), pelo apoio financeiro que permitiu a realização dessa pesquisa.

RESUMO

Esteves GP. O papel da nutrição e do exercício físico na promoção da saúde musculoesquelética de indivíduos com doenças reumáticas em terapia com glicocorticoides [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

Glicocorticoides (GC) são medicamentos empregados no tratamento de doenças reumáticas pelo seu potencial anti-inflamatório e imunossupressor, mas que acarretam em importantes efeitos adversos, como a perda de massa muscular e óssea. Intervenções do estilo de vida representam potenciais terapias coadjuvantes capazes de reduzir o impacto desses efeitos adversos. A presente tese é composta por três estudos, com o objetivo principal de investigar o papel de intervenções nutricionais e de exercício físico na saúde musculoesquelética de indivíduos com doenças reumáticas utilizando GCs. O Estudo I é uma revisão narrativa que buscou resumir o atual nível de evidência de intervenções nutricionais para combater os efeitos adversos dos GCs. O Estudo II é uma análise exploratória da base de dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), com o objetivo compreender a potencial associação entre consumo de proteína, massa magra e massa óssea em indivíduos com doenças reumáticas. O Estudo III é um ensaio clínico randomizado, controlado com grupos paralelos, com o objetivo de investigar o efeito de um programa de treinamento físico *home-based* de 6 meses na saúde e metabolismo ósseo de indivíduos com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) submetidas a pulsoterapia com GCs. O Estudo I identificou que a adequação do consumo de cálcio, vitamina D, e proteínas parecem ser recomendações importantes na preservação da massa óssea e muscular, e destaca o potencial papel de uma dieta baseada em alimentos *in natura* e minimamente processados para a saúde metabólica dessa população. Entretanto, mostrou também que intervenções nutricionais são pouco investigadas, sugerindo estudos futuros que possam solucionar essas lacunas da literatura. O Estudo II encontrou associações não-lineares significativas e positivas entre o consumo de proteína e massa óssea de colo femoral e massa magra, mesmo quando o modelo foi ajustado para variáveis de confusão. O Estudo III mostrou efeitos significativos da intervenção em determinados parâmetros de microarquitetura óssea em comparação ao grupo controle, entretanto, este desfecho teve tamanho amostral reduzido, o que reduz a certeza nesse achado. Não foram vistos efeitos significativos da intervenção na densidade mineral óssea e nos biomarcadores do metabolismo ósseo. Em resumo, os estudos dessa tese reforçam que as intervenções nutricionais baseadas no fornecimento adequado de cálcio, vitamina D e proteína podem ter efeitos relevantes na preservação da massa óssea e muscular de indivíduos com doenças reumáticas em terapia com GCs. Em relação ao exercício, resultados sugerem um potencial efeito benéfico em parâmetros de microarquitetura, mas este achado precisa ser confirmado por estudos futuros. Coletivamente, esta tese destaca o papel promissor dieta e do treinamento físico na massa muscular e saúde óssea dessa população, mas também reforça a importância de mais estudos para compreender seus efeitos de maneira abrangente.

Palavras-chave: Músculo esquelético. Densidade mineral óssea. Proteínas. Sarcopenia. Osteoporose. Estilo de vida.

ABSTRACT

Esteves GP. The role of nutrition and physical exercise in promoting musculoskeletal health in individuals with rheumatic diseases undergoing glucocorticoid therapy [thesis]. Sao Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

Glucocorticoids (GCs) are medications used in the treatment of rheumatic diseases due to their anti-inflammatory and immunosuppressive potential; however, they can lead to adverse effects, such as bone and muscle loss. Lifestyle interventions represent potential adjunct therapies capable of mitigating these adverse effects. This thesis comprises three studies, the primary objective of which is to investigate the role of nutritional and physical exercise interventions in promoting musculoskeletal health of individuals with rheumatic diseases using GCs. Study I is a narrative review summarizing the current level of evidence regarding nutritional interventions to counteract the adverse effects of GCs. Study II is an exploratory analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) database, designed to assess potential associations between protein intake, lean mass, and bone mass in individuals with rheumatic diseases. Study III is a randomized parallel-group controlled trial, evaluating the effect of a six-month home-based training program on the bone health and metabolism of participants with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) undergoing pulse therapy with GCs. Study I identified that adequate calcium, vitamin D and protein intake appears to be important recommendations for bone mass and muscle mass preservation, and the potential role of a diet based on minimally processed foods for aiding metabolic health in this population. However, it also noted that nutritional interventions are under-investigated, highlighting the need for future studies to address these gaps in the literature. Study II found significant non-linear positive associations between protein intake and femoral neck bone mass as well as lean mass, even after adjusting the models for confounding variables. Study III showed significant effects of the intervention on certain bone microarchitecture parameters in comparison to the control group. However, this outcome had a reduced sample size which reduces certainty in the finding. No significant effects of the intervention were observed on bone mineral density or bone metabolism biomarkers. In summary, the studies in this thesis reinforce that nutritional interventions based on adequate calcium, vitamin D, and protein intake may have relevant effects on preserving bone and muscle mass in individuals with rheumatic diseases undergoing GC therapy. Regarding exercise, results suggest a potential beneficial effect on microarchitecture parameters, but this finding needs to be confirmed by future studies. Collectively, this thesis highlights the promising role of diet and physical training in muscle mass and bone health in this population while also emphasizing the need for further studies to comprehensively understand their effects.

Keywords: Skeletal muscle. Bone density. Proteins. Sarcopenia. Osteoporosis. Life style.

LISTA DE FIGURAS

Figura 2. 1. Efeitos genômicos (transativação e transrepressão) e não-genômicos do glicocorticoides.....	29
Figura 3. 1. Efeitos adversos atribuíveis a terapia prolongada com glicocorticoides. ..	43
Figura 4. 1. Fluxograma da seleção de participantes do Estudo II	Error! Bookmark not defined.
Figura 4. 2. Fluxograma detalhado dos participantes incluídos em cada ciclo do NHANES	72
Figura 4. 3. Gráfico acíclico direcionado das relações entre massa magra e óssea e variáveis relevantes	77
Figura 4. 4. Gráficos de pontos das associações não ajustadas entre consumo de proteína e densidade mineral óssea	Error! Bookmark not defined.
Figura 4. 5. Gráficos de predição da associação entre proteína e massa magra ou massa óssea através de modelos ajustados.....	79
Figura 4. 6. Gráficos de predição da associação entre ingestão de proteína e t-scores de colo femoral através de modelos ajustados	80
Figura 5. 1. Delineamento experimental do Estudo III	92
Figura 5. 2. Curva de poder estatístico de acordo com tamanhos amostrais e tamanho de efeito da interação grupo:tempo	101
Figura 5. 3. Fluxograma de participantes no Estudo III	102
Figura 5. 4. Mudança nos desfechos de densidade mineral óssea areal ao longo do tempo de estudo na análise intention-to-treat.....	108
Figura 5. 5. Mudança nos desfechos bioquímicos e marcadores do metabolismo ósseo ao longo do tempo de estudo na análise intention-to-treat	114

LISTA DE TABELAS

Tabela 2. 1. Critérios 2019 EULAR/ACR de diagnóstico de LES.....	20
Tabela 3. 1. Recomendações nutricionais para reduzir os efeitos adversos devido à terapia prolongada com glicocorticoides.....	48
Tabela 3. 2. Exemplos práticos de porções necessárias para atingir recomendações nutricionais	49
Tabela 3. 3. Futuras perguntas de pesquisa relacionadas à dieta e terapia com glicocorticoides	52
Tabela 4. 1. Características dos participantes do Estudo II	74
Tabela 4. 2. Predições pontuais de acordo com a ingestão de proteína absoluta utilizando os modelos gerados	81
Tabela 4. 3. Predições pontuais de acordo com a ingestão de proteína relativa ao peso corporal utilizando os modelos gerados.....	82
Tabela 5. 1. Objetivos, volume e intensidade dos blocos do programa de exercício utilizado no Estudo III.....	95
Tabela 5. 2. Características de variáveis demográficas e clínicas de participantes do Estudo III	104
Tabela 5. 3. Caracterização dos desfechos avaliados no momento PRE.....	105
Tabela 5. 4. Ingestão nutricional dos participantes no tempo PRE	106
Tabela 5. 5. Mudança nos desfechos de microarquitetura óssea ao longo do tempo de estudo na análise intention-to-treat.	110
Tabela 5. 6. Potenciais fatores de confusão ao longo do estudo.....	115

LISTA DE SIGLAS

β -CTX-1: telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I

25(OH)D: 25-hidroxi-vitamina D.

95%CI: intervalo de confiança de 95%.

ACR: *American College of Rheumatology*.

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico.

AIC: critério de informação de Akaike.

ANAs: anticorpos antinucleares.

anti-dsDNA: anticorpos anti-DNA dupla hélice.

AVP: arginina vasopressina.

bdARMDs: DMARDs biológicos.

CDC: *Center for Disease Control and Prevention*.

CON: Grupo controle.

CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*.

CRH: hormônio liberador de corticotrofina.

csDMARD: DMARDs convencionais sintéticos.

CV: coeficientes de variação.

DAG: gráfico acíclico direcionado (*directed acyclic graph*)

DALYs: *Disability-adjusted life years*.

DASH: *Dietary Approaches to Stop Hypertension*.

DCNT: doenças crônicas não-transmissíveis.

DEXA: absorciometria por raios-X de dupla energia.

DMARDs: *disease-modifying anti-rheumatic drugs*.

DMO: densidade mineral óssea.

DP: desvio padrão.

DRC: doença renal crônica.

DRVs: *Dietary reference values*.

EULAR: *European League Against Rheumatism*.

EX: Grupo exercício.

GC: glicocorticoides.

g/kgMC/dia: ingestão em gramas por quilo de massa corporal por dia.

GPAQ: *Global Physical Activity Questionnaire*.

GRE: elementos responsivos ao glicocorticoide (*glucocorticoid responsive elements*).

HPA: hipotálamo-pituitária-adrenal.

HR-pQCT: tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução.

IE: ingestão energética.

IFN- γ : interferon gamma.

IFN-I: Interferons tipo I.

ITT: *intention-to-treat*.

KDOQI: *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*.

LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico.

NEE: necessidade energética estimada.

NF- κ B: fator nuclear kappa B.

NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*.

P1NP: propeptídeo aminoterminal do colágeno tipo I.

PARQ: *Physical Activity Readiness Questionnaire*.

PTH: hormônio da paratireoide.

SLICC: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*.

TBS: *trabecular bone score*.

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

TMB: taxa metabólica basal.

USDA: *United States Department of Agriculture*.

VCT: valor calórico total.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE SIGLAS	10
SUMÁRIO.....	12
Capítulo 1: Introdução.....	14
Capítulo 2: Revisão da Literatura	17
2.1. Doenças reumáticas, epidemiologia e impacto global.....	17
2.2. Lúpus Eritematoso Sistêmico	18
2.3. Terapias farmacológicas nas doenças reumáticas e seus efeitos adversos	25
2.4. Efeitos adversos do tratamento prolongado com glicocorticoides na massa muscular e na massa óssea.....	30
2.5. O tecido ósseo e o ciclo de remodelação	34
2.6. O papel do exercício físico sobre a saúde óssea	37
2.7. Resumo	40
Capítulo 3. Estudo I: Recomendações nutricionais para indivíduos com doenças reumáticas utilizando glicocorticoides – Uma revisão narrativa do estado atual da literatura.....	41
3.1. Resumo	41
3.2. Introdução.....	42
3.3. A influência da terapia com glicocorticoides no tecido ósseo e muscular	43
3.4. A influência da terapia com glicocorticoides na composição corporal, metabolismo lipídico e de glicose	53
3.5. A influência da terapia com glicocorticoides no balanço hidroeletrolítico	57
3.6. Considerações comportamentais para a implementação de recomendações nutricionais	59
3.7. Resumo e conclusões.....	60
Capítulo 4. Estudo II: A associação entre ingestão dietética de proteína e parâmetros de saúde musculoesquelética em indivíduos com doenças reumáticas – um estudo exploratório de dados do NHANES	62
4.1. Resumo	62
4.2. Introdução.....	64
4.3. Métodos	65
4.4. Resultados.....	69
4.5. Discussão	83
4.6. Conclusão	87
Capítulo 5. Estudo III: A influência do treinamento físico na saúde óssea de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico após pulsoterapia com glicocorticoides	88
5.1. Introdução.....	88

5.2. Objetivos gerais	89
5.3. Objetivos específicos	90
5.4. Métodos	90
5.5. Resultados.....	101
5.6. Discussão	116
5.7. Conclusão e recomendações para estudos futuros.....	121
Capítulo 6. Resumo	122
Referências	124
Apêndices	149

Capítulo 1: Introdução

As doenças reumáticas são doenças crônicas, inflamatórias e autoimunes que, embora possuam alta heterogeneidade clínica, comumente são caracterizadas por sintomas como dores articulares, fadiga, limitação dos movimentos e, consequentemente, baixos níveis de atividade física (1,2). Ainda, indivíduos com essas condições possuem maior risco para desenvolver sarcopenia e osteoporose, favorecendo quedas e fraturas ósseas (3–5). Indivíduos que convivem com doenças reumáticas, como pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), podem estar expostos a fatores que aumentam ainda mais seu risco para o desenvolvimento de distúrbios musculoesqueléticos. Um desses fatores é a terapia prolongada com glicocorticoides (GC), que embora seja altamente relevante dada sua eficácia clínica, possui importantes efeitos adversos que são dose-dependente, e mais pronunciados em tratamentos prolongados (5,6). Dessa forma, terapias coadjuvantes são altamente desejadas pelo seu potencial de reduzir efeitos adversos associados ao tratamento e de melhorar a qualidade de vida desses indivíduos.

A nutrição tem papel fundamental no crescimento, desenvolvimento e manutenção dos tecidos musculares e ósseos. De maneira geral, o fornecimento mínimo e adequado de energia é essencial para a manutenção dos tecidos musculoesqueléticos, de forma que cenários de deficiência energética prolongada podem favorecer perdas de massa muscular e óssea (7,8). Em específico, alguns macronutrientes podem ter efeitos relevantes nesses tecidos, como é o caso da proteína, fornecendo aminoácidos essenciais para a síntese proteica muscular (9). Ainda, a proteína compreende parte estrutural importante do tecido ósseo, e estudos sugerem papel relevante deste macronutriente para a manutenção do esqueleto (10). Outros micronutrientes, como vitamina D, cálcio, fosfato e magnésio, estão diretamente implicados na fisiologia e formação do tecido ósseo (11). Entretanto, o papel da alimentação nessas condições também é pouco explorado, e pouco se sabe sobre o potencial terapêutico da manipulação de macro e micronutrientes sobre a saúde musculoesquelética de pacientes com doenças reumáticas.

A prescrição de exercício físico também tem potencial significativo na melhora da saúde óssea, já demonstrado por um corpo robusto de estudos em diferentes populações e condições clínicas (12–15). Os exercícios caracterizados pela sua capacidade de gerar

tração sobre os ossos, como o treinamento de força progressivo, exercícios de impacto, e exercícios multidirecionais, parecem ser os mais adequados para gerarem uma resposta osteogênica robusta (15). A segurança desse tipo de treinamento, quando acompanhado por treinadores e profissionais de educação física, e realizado com nível de progressão adequado, também já foi demonstrada, inclusive em populações com baixa massa óssea (16). Entretanto, poucos estudos investigaram o papel do exercício físico na proteção de saúde óssea de pacientes com doenças reumáticas, e sobretudo, em pacientes expostos à maiores riscos de perda óssea, como aqueles submetidos à altas doses de GCs. A investigação do papel do exercício nesse contexto é fundamental, dado o seu potencial de reduzir a perda de massa óssea ao longo do tratamento enfrentada por esses indivíduos.

Assim, fica claro a relevância e a necessidade de novos estudos que investiguem o papel de intervenções nutricionais e de exercício físico na saúde musculoesquelética de indivíduos com doenças reumáticas e expostos a terapia prolongada com GCs; entretanto, atualmente, dados empíricos que respondam essas hipóteses são escassos. Dessa forma, esta tese compreenderá três estudos distintos, com o objetivo de expandir o conhecimento e providenciar novas recomendações práticas e de pesquisa focadas em intervenções de exercício físico e nutrição para essa população. Os estudos e seus respectivos objetivos são descritos a seguir.

Estudo I: Recomendações nutricionais para indivíduos com doenças reumáticas utilizando glicocorticoides – Uma revisão narrativa do estado atual da literatura

Objetivo: revisar e sintetizar a evidência disponível em relação ao uso e efeitos adversos da terapia com GC e intervenções nutricionais voltadas para a prevenção ou redução desses efeitos em populações que frequentemente utilizem a terapia com GC, por meio de uma revisão narrativa da literatura.

Estudo II: A associação entre ingestão dietética de proteína e parâmetros de saúde musculoesquelética em indivíduos com doenças reumáticas – um estudo exploratório de dados do NHANES

Objetivo: explorar potenciais associações entre a ingestão dietética de proteína e massa magra e densidade mineral óssea em indivíduos com doenças reumáticas através da base de dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES).

Estudo III: A influência do treinamento físico na saúde óssea de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico após pulsoterapia com glicocorticoides

Objetivo: Investigar o efeito de uma intervenção de exercício físico em parâmetros de saúde óssea em indivíduos com Lúpus Eritematoso Sistêmico que realizaram pulsoterapia com GCs, utilizando um estudo randomizado e controlado com grupos paralelos.

Capítulo 2: Revisão da Literatura

2.1. Doenças reumáticas, epidemiologia e impacto global

Doenças reumáticas são condições inflamatórias e de caráter autoimune (17), que embora altamente heterogêneas em suas manifestações clínicas, possuem como característica frequente a capacidade afetar os músculos, ossos, articulações, entre outros tecidos do aparelho locomotor, impactando negativamente a qualidade de vida e favorecendo a disfunção física dos indivíduos (1). São tipicamente caracterizadas por sintomas como dor, inflamação, inchaço e redução ou perda de função, embora possam também afetar outros órgãos devido ao seu caráter autoimune (1). Exemplos das doenças reumáticas mais comuns são osteoartrite, artrite reumatoide, Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), síndrome de Sjögren, artrite idiopática juvenil, gota, entre outras. Uma lista abrangente de condições reumáticas pode ser encontrada no site do Colégio Americano de Reumatologia (18).

O impacto das doenças reumáticas é significativo nos sistemas de saúde e na população, sendo compreendidas, portanto, como importante problema de saúde pública. De forma geral, a prevalência aproximada de doenças reumáticas na população global é estimada entre 9.8 e 33.2% (19–23). Uma importante estimativa do impacto global dessas condições é a quantificação dos anos de vida ajustados por incapacidade (do inglês, *Disability-adjusted life years*, DALYs), uma métrica que estima o impacto global de doenças. Tendências globais estimam um aumento progressivo no número de DALYs ao longo dos anos advindos de doenças musculoesqueléticas (das quais doenças reumáticas são importantes representantes), com valores de 80 milhões de DALYs em 2000 progredindo rapidamente para aproximadamente 108 milhões em 2015 (24). Em relação à qualidade de vida, uma coorte italiana observou que 27% dos casos de dor crônica reportada por indivíduos foi atribuída a condições reumáticas diversas (19), mostrando o impacto dessas condições na qualidade de vida dos indivíduos. Ainda, indivíduos com doenças reumáticas reportam prejuízos significativos na qualidade de vida relacionada à saúde quando comparados à indivíduos saudáveis, sobretudo nos domínios relacionados à função física, sendo que a artrite reumatoide, a fibromialgia, e diferentes complicações ósseas associadas, como osteoporose e osteoartrite, são as mais correlacionadas a reduções na qualidade de vida (19).

Doenças reumáticas estão associadas a importantes comorbidades musculoesqueléticas por uma variedade de razões. Os fatores que favorecem tais comorbidades serão discutidos em detalhe ao longo desta revisão, mas brevemente, sabe-se que doenças reumáticas estão associadas a um maior risco do desenvolvimento de sarcopenia (3,4) – condição caracterizada pela redução da força, função e massa muscular (25) – com importantes repercussões na qualidade de vida. Ainda, doenças reumáticas estão associadas a maiores riscos de perda de massa óssea, desenvolvimento de osteoporose, assim como maior risco de quedas e fraturas (26–28). Acredita-se que tais condições sejam favorecidas pelo caráter inflamatório das doenças reumáticas, por efeitos adversos da medicação tipicamente utilizada no tratamento, e pelos baixos níveis de atividade física observados nessa população (6,29–31).

Assim, o impacto das doenças reumáticas na população é claro, sobretudo no que diz respeito à função física e qualidade de vida. A terapia medicamentosa tipicamente empregada em algumas dessas condições, embora tenha grande relevância clínica, reduzindo a atividade da doença e aumentando a qualidade de vida, pode acarretar em importantes efeitos adversos a longo prazo. O desenvolvimento de novas terapias é, portanto, altamente desejável, sobretudo de estratégias terapêuticas não-farmacológicas e coadjuvantes. Este será um dos temas centrais desta tese, e será abordado em detalhes nas seções futuras.

O estudo principal desta tese (Estudo III) teve como foco indivíduos com LES. A justificativa para a escolha da população com LES será fornecida no Capítulo 5, quando forem explicados os objetivos deste estudo. Na seção seguinte, será feita uma revisão da epidemiologia, diagnóstico e fisiopatologia do LES.

2.2. Lúpus Eritematoso Sistêmico

2.2.1. Definição e critérios diagnósticos

O LES é uma condição crônica e autoimune, que afeta desproporcionalmente as mulheres jovens em idade reprodutiva, e que apresenta manifestações clínicas heterogêneas, podendo ter repercussões renais, hematológicas, musculoesqueléticas, respiratórias e cutâneas (32). A fisiopatologia do LES será discutida em detalhes numa seção seguinte, mas em suma, a doença é causada por uma reação inadequada do sistema

imune, gerando a produção de anticorpos que reagem a partículas contendo ácidos nucleicos, como DNA, RNA, fosfolípidos e proteínas de membrana celular (32). A formação de complexos imunes envolvendo partículas contendo ácidos nucleicos e anticorpos favorece um cenário de inflamação exacerbada e dano aos órgãos afetados (32).

O diagnóstico do LES é complexo devido à variabilidade nas manifestações clínicas observadas, o que acaba por desfavorecer o diagnóstico precoce. O diagnóstico é feito considerando manifestações clínicas, exames laboratoriais, e a detecção de anticorpos associados à doença. Ao longo dos anos, associações de pesquisadores e reumatologistas produziram diferentes diretrizes com o objetivo de definir critérios específicos e precisos para o diagnóstico do LES. O Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology*, ACR) providenciou diretrizes revisadas (em 1982) (33) e atualizadas (em 1997) (34) para o diagnóstico do LES. Posteriormente, em 2012, o grupo SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) providenciou novas diretrizes de diagnóstico, atingido maior sensibilidade (97% comparado a 83% das diretrizes do ACR), mas menor especificidade (84% comparado a 96% das diretrizes do ACR) (35). Em 2019, uma nova diretriz foi criada pelo EULAR (*European League Against Rheumatism*) em conjunto com o ACR, atingindo elevadas taxas de sensibilidade e especificidade (96.1% e 93.4%, respectivamente) (36). As diretrizes de 2019 do EULAR/ACR exigem como critério de entrada um teste positivo de anticorpos antinucleares (ANAs), e utilizam para o diagnóstico informações sobre domínios clínicos e imunológicos. Pesos diferentes são atribuídos aos sintomas pertencentes a esses domínios, e é feito o diagnóstico de LES quando o paciente acumula 10 ou mais pontos. Diferentes serviços de reumatologia podem utilizar diferentes ferramentas para o diagnóstico da doença, mas para fins didáticos, a Tabela 2.1 apresenta os critérios mais recentes de 2019 do EULAR/ACR e o respectivo peso atribuído a cada sintoma no diagnóstico do LES.

Tabela 2. 1. Critérios 2019 EULAR/ACR de diagnóstico de LES

Domínios	Peso
Domínios clínicos	
<i>Constitucional:</i>	
Febre (> 38 ° C)	2
<i>Hematológico:</i>	
Leucopenia (<4000/mcL)	3
Trombocitopenia (contagem de plaquetas < 100000/mcL)	4
Hemólise autoimune	4
<i>Neuropsiquiátrico:</i>	
Delirium	2
Psicose	3
Convulsão (generalizada ou parcial/focal)	5
<i>Mucocutâneos:</i>	
Alopecia não cicatrizante	2
Úlceras orais	2
Lúpus eritematoso cutâneo subagudo ou lúpus eritematoso discoide	4
Lúpus cutâneo agudo	6
<i>Serosal:</i>	
Derrame pleural ou derrame pericárdico	5
Pericardite aguda	6
<i>Musculoesquelético:</i>	
Envolvimento articular	6
<i>Renal:</i>	
Proteinúria (> 0.5 g/24 h)	4
Biópsia renal classe II ou nefrite lúpica classe V	8
Biópsia renal classe III ou nefrite lúpica classe IV	10
Domínios imunológicos	
<i>Anticorpos antifosfolipídios:</i>	
Anticorpos anticardiolipina ou	2
Anticorpos anti-beta2 glicoproteína 1 ou	
Anticoagulante lúpico	

Proteínas do sistema complemento:

C3 baixo ou C4 baixo	3
C3 baixo e C4 baixo	4

Anticorpos específicos para LES:

Anticorpo anti-dsDNA ou	6
Anticorpo anti-Smith	

Deve-se utilizar somente o critério de maior ponderação em um único domínio, aplicando o respectivo peso, e somente quando o LES for a explicação mais provável para cada manifestação.

ANA = anticorpos antinucleares; anti-dsDNA = anti-DNA de cadeia dupla; EULAR/ACR = European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology; LES = Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Adaptado de Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. (36).

2.2.2. Epidemiologia

O LES é uma doença com impacto global, entretanto, a maior disponibilidade de dados epidemiológicos vem de países da América do Norte e da Europa. Nos Estados Unidos, a incidência anual do LES varia de 2.0 a 7.6 por 100000 habitantes, e a prevalência varia de 19 a 159 por 100000 habitantes, a depender do método diagnóstico utilizado (32). Dados são semelhantes na Europa, com incidências de 1.0 a 4.9 por 100000, e prevalência de 28 a 97 por 100000 habitantes (32). No Brasil, dados são escassos e muitas vezes limitados a regiões específicas. Em Natal/RN, foi vista uma incidência de 8.7 casos por 100000 habitantes (37), e na região Sul, foi vista uma incidência de 4.2 casos por 100000 habitantes (38).

Ainda, o LES tem características marcantes quanto à sua incidência. É sabido que a doença é mais comum em mulheres que homens, com uma proporção de mulheres para homens de até 15/1 (39). O LES também apresenta prevalências diferentes de acordo com a etnia, sendo mais comum em indivíduos de origem africana, e menos comum em indivíduos de origem asiática, quando comparados à indivíduos de etnia branca europeia (32). As taxas de mortalidade associadas ao LES melhoraram significativamente ao longo do tempo (32), mas dados meta-analíticos ainda indicam uma mortalidade três vezes maior em indivíduos com LES comparados à mortalidade esperada na região de cada estudo analisado (40). As causas mais frequentes de mortalidade no LES parecem estar associadas à incidência de manifestações renais, infecções, e complicações cardiovasculares em indivíduos convivendo a mais tempo com a doença (40,41).

2.2.3. Etiologia e fisiopatologia do LES

A etiologia do LES é complexa, multifatorial, e ainda não totalmente compreendida. Em relação ao início da doença, diversos genes de risco relacionados ao funcionamento do sistema imune já foram identificados, aumentando a susceptibilidade do desenvolvimento da condição (para uma revisão e lista destes genes, ver James (2014) (42)). Mutações nesses genes, ou modificações em regiões promotoras de genes de interesse, aparentam aumentar a susceptibilidade da doença por interferir negativamente em vias importantes do sistema imune, como: prejuízo da ubiquitinação, apoptose e degradação adequada de DNA e outras moléculas contendo ácidos nucleicos, favorecendo cenários pro-inflamatórios; aumento da atividade de células apresentadoras de antígeno, favorecendo a autoimunidade; e alteração na função e sinalização de células B e T do sistema imune, favorecendo também a geração de autoanticorpos (42). Outras mutações raras, mas de alto risco, envolvem modificações no sistema complemento, que levam à uma deficiência na produção de seus componentes proteicos (como C2, C4, C1q, entre outros). Essa deficiência no sistema complemento prejudica a remoção de detritos celulares, aumentando a disponibilidade de moléculas contendo ácidos nucleicos e favorecendo reações autoimunes contra esses componentes (42).

Embora genes tenham um papel significativo, gatilhos ambientais foram identificados e são considerados importantes para o início da doença, como por exemplo: infecções virais, sobretudo pelo vírus Epstein–Barr, onde uma resposta imune inadequada ao vírus leva à ativação excessiva da imunidade inata e ativação de células B, aumentando a produção de autoanticorpos (43); exposição à radiação ultravioleta, que pode favorecer o início ou aumento da atividade do LES pela indução de quebras no DNA, tanto por modificar a expressão de genes importantes, quanto por gerar fragmentos de ácidos nucleicos e aumentar apoptose celular (32); e a indução de LES por determinados fármacos, como procainamida, minociclina e hidralazina, que podem favorecer a atividade da doença por induzirem alterações na metilação do DNA, que por sua vez parece ativar vias relacionadas à autoimunidade (44).

A fisiopatologia do LES é extensa e complexa, e embora não seja o objetivo central desta tese descrever estes mecanismos em sua totalidade, é necessário citar aspectos fundamentais da doença, nomeadamente a autoimunidade e o dano tecidual à órgãos. A

autoimunidade é compreendida como traço fundamental da patologia do LES, e a presença de ANAs ocorre em quase todos os casos da doença, sendo critério diagnóstico importante, como mostrado na anteriormente. Autoanticorpos tem como alvos comuns DNA, RNA, proteínas associadas aos ácidos ribonucleicos, fosfolípidos e proteínas de membrana celular, sendo os anticorpos anti-DNA dupla hélice (anti-dsDNA) e anti-Sm os mais específicos para a doença (32). A ligação de autoanticorpos com seus alvos de interesse leva à criação de complexos imunes, e estes causam danos ao se depositar em tecidos específicos, como pele e glomérulos renais.

Os mecanismos de dano tecidual são compreendidos como reflexo da resposta inflamatória causada pela ativação exacerbada do sistema imune. A deposição dos complexos imunes induz a ativação do sistema complemento, que juntamente do recrutamento e atividade de neutrófilos, favorece o dano tecidual através da liberação de grânulos e espécies reativas de oxigênio por parte de neutrófilos e macrófagos (45). A geração de citocinas inflamatórias pela imunidade inata e adaptativa também é compreendida como responsável pelo dano tecidual, com a sinalização realizada pelas citocinas interferon gamma (IFN- γ) e interleucinas 6 (IL-6), 12 (IL-12), 21 (IL-21) e 23 (IL-23), entre outras, acarretando na ativação patogênica de células B, T, e macrófagos, aumentando o dano tecidual (32). Ainda, interferons tipo I (IFN-I), dos quais o interferon alfa é o mais relevante (INF- α), são mediadores centrais da fisiopatologia do LES. Estudos em pacientes com LES demonstram uma forte associação entre maiores níveis séricos de IFN-I e maior gravidade e frequência das manifestações do LES, como manifestações renais, dermatológicas, hematológicas, do sistema nervoso central, artrite e febre (46).

2.2.4. Comorbidades

Existem comorbidades que afetam desproporcionalmente indivíduos com LES, que podem ocorrer por uma soma dos efeitos da própria doença, das terapias medicamentosas empregadas, e de características da população com LES, como baixos níveis de atividade física. A prevalência de aterosclerose e doenças coronarianas no LES, por exemplo, é alta, com estimativas alcançando 6 a 11% dos pacientes afetados por esse tipo de condição (47). Pacientes com LES também possuem maior risco para o desenvolvimento de câncer hematológicos, cervicais, de pulmão e de mama (48).

Uma das principais comorbidades enfrentadas pelos pacientes com LES, e que é tema central desta tese, são os agravos relacionados à saúde óssea. Estes agravos podem ter diferentes intensidades, com alguns pacientes apresentando quadros de osteopenia, osteoporose ou osteonecrose. A presença de osteopenia – caracterizada por densidade mineral óssea (DMO) 1.0 a 2.4 desvios padrão menor que a média da população – pode ser vista em até 74% dos pacientes com LES, enquanto que a prevalência de osteoporose – caracterizada por DMO 2.5 desvios padrão menor que a média – apresenta grande variabilidade, com estimativas que variam de 1.4 a 68% (49). A incidência de fraturas também é significativamente aumentada em pacientes com LES, sendo em média 1.2 a 4.7 vezes maior comparado à indivíduos saudáveis, enquanto que fraturas vertebrais são encontradas em 18% a 50% dos pacientes (50). Estes achados são expressivos, e acredita-se que comprometimentos na saúde óssea ocorram, sobretudo, devido aos efeitos adversos da terapia medicamentosa empregada no LES, sobretudo por parte dos GCs, e pelos baixos níveis de atividade física e exercício nessa população (49). O papel dos GCs e outros medicamentos tipicamente empregados no LES e nas doenças reumáticas, e sobretudo seus efeitos adversos sobre a saúde musculoesquelética, serão melhor abordados na seção 2.3.

2.2.5. Resumo

O LES é uma doença reumática, crônica, de caráter inflamatório e autoimune, que acarreta em aumento expressivo na mortalidade dos indivíduos afetados por essa condição. Pacientes com LES possuem risco aumentado para osteoporose e fraturas ósseas, que possivelmente está associado ao uso crônico de GCs e baixos níveis de atividade física. Por afetar mulheres jovens e em idade fértil, a população com LES constitui um modelo oportuno para investigar os potenciais efeitos de terapias coadjuvantes na prevenção da perda de massa óssea, como é o caso da prescrição do exercício físico. No Capítulo 5, será apresentada uma proposta de estudo com este objetivo, e a justificativa da seleção de pacientes com LES como a população de interesse deste estudo será descrita em maiores detalhes na respectiva seção.

2.3. Terapias farmacológicas nas doenças reumáticas e seus efeitos adversos

A maioria das doenças reumáticas demandam tratamento farmacológico crônico, e embora exista grande heterogeneidade entre as doenças, algumas dessas condições compartilham classes de medicamentos tipicamente utilizados. A relevância clínica desses medicamentos se dá pelo seu importante efeito anti-inflamatório e imunossupressor, podendo ser divididos, portanto, nas seguintes categorias: medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais; anti-inflamatórios esteroidais (nomeadamente, GCs); drogas modificadoras do curso da doença (*disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARDs); e medicamentos biológicos. Os GCs são uma classe de medicamentos centrais para essa tese, e serão abordados em detalhes na seção 2.3.2. Entretanto, será feita agora uma rápida revisão de outros medicamentos tipicamente utilizados em doenças reumáticas.

2.3.1. Drogas modificadoras do curso da doença e agentes biológicos imunossupressores

DMARDs são consideradas drogas que podem alterar o curso das doenças reumáticas e autoimunes pela sua capacidade de interagir com os processos envolvidos na progressão e atividade dessas condições, e compreendem uma vasta categoria de fármacos (51). Os DMARDs convencionais sintéticos (csDMARD) são drogas tradicionais utilizadas no manejo de doenças como a artrite reumatoide e LES, como metotrexato, leflunomida e hidroxiclóricoquina (51). Com a evolução nos tratamentos disponíveis, novos medicamentos passaram a integrar o tratamento dessas condições, agora com maior potencial de otimizar a resposta imune através do uso de anticorpos monoclonais geneticamente produzidos. Tal classe de medicamentos é chamada de agentes biológicos para imunossupressão (ou DMARDs biológicos, bDMARDs), e sua função é inibir moléculas específicas, compreendidas como responsáveis pela atividade da doença. Por exemplo, o agente biológico tocilizumab age como um antagonista do receptor de IL-6, inibindo uma via patológica importante de doenças reumáticas como a artrite reumatoide e o LES, sendo efetivo em pacientes refratários ao tratamento convencional (52). Entretanto, é importante mencionar que tais medicamentos tipicamente possuem elevado custo e efeitos adversos dose-dependentes, acarretando no aumento do risco de infecção, por exemplo (53).

Existe debate acerca de classificação dos hormônios GCs como DMARDs. Alguns autores afirmam que GCs podem ser entendidos como DMARDs por terem a capacidade tanto de controlar a atividade e nível da doença reumática, quanto de reduzir sintomas de dor e o dano articular (54). Entretanto, por questões didáticas, esta revisão irá considerar os GCs como uma classe de medicamentos a parte, e abordará as funções fisiológicas, mecanismos de ação e importância dessa classe de hormônios a seguir.

2.3.2. Glicocorticoides

Para compreender a utilidade clínica dos GCs, assim como as consequências negativas de seu uso crônico e em doses elevadas, é fundamental compreender seus efeitos fisiológicos na forma endógena. GCs endógenos são hormônios corticosteroides, que por sua vez fazem parte da grande família de hormônios esteroides, sendo sintetizados a partir de colesterol através do processo enzimático de esteroidogênese. O GC endógeno mais relevante é o cortisol, e a regulação de sua síntese se dá através do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), sendo o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) o principal responsável por este processo. A produção de ACTH, por sua vez, é regulada por substâncias liberadas pelos neurônios hipotalâmicos, nomeadamente, o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e a arginina vasopressina (AVP) (55). A secreção de ACTH, e, portanto, a síntese de cortisol, são mediadas por fatores como o ciclo circadiano, estresse físico e psicológico, lesão tecidual e outras alterações locais (56). Os GCs, por sua vez, são capazes de inibir a secreção de ACTH, CRH e AVP, caracterizando um mecanismo de retroalimentação negativa clássico (55).

O cortisol tem importantes funções fisiológicas, afetando marcadamente o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios, assim como modulando a função imune. Em relação ao metabolismo, o cortisol é capaz de estimular a proteólise, gerando aminoácidos livres derivados do tecido muscular. O efeito no tecido adiposo é mais complexo, favorecendo tanto o processo de lipólise, fundamental para o fornecimento de glicerol para a formação de glicose hepática, quanto a lipogênese e a diferenciação de adipócitos. A geração de substratos advindos da ação aguda do cortisol é essencial para a gliconeogênese hepática, que também é estimulada diretamente por este hormônio. Dessa forma, o cortisol atua como importante mediador dos níveis de glicemia, de forma a prevenir cenários de hipoglicemia (55).

O cortisol também tem papel fundamental no controle da pressão arterial, tendo efeitos vasculares hipertensivos, aumentando a produção de angiotensinogênio, e atuando diretamente nos túbulos renais através do receptor de mineralocorticoides, gerando retenção de sódio (55). O cortisol também possui importante função imune. Sua liberação é estimulada pela ação no hipotálamo das interleucinas 1 (IL-1), IL-6, e pelo fator de necrose tumoral (TNF). O cortisol, então, efetua suas ações imunomoduladoras, tendo marcado efeito anti-inflamatório por reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias (56).

Ainda, o cortisol tem capacidade de regular o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, afetando, portanto, os hormônios sexuais e função reprodutiva. Em situações de estresse, o aumento da secreção de cortisol acarreta na inibição da secreção de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), hormônio secretado pelo hipotálamo e que regula a produção do hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH) pela hipófise (57). Assim, ocorre redução na secreção de LH e FSH, e consequentemente redução na produção de testosterona e estradiol pelas gônadas.

É importante mencionar que as ações dos GCs são voltadas para situações de estresse, e, portanto, são essenciais à vida. Entretanto, no contexto do uso exógeno e crônico destes hormônios, estes mesmos mecanismos podem favorecer efeitos adversos importantes, como será discutido na seção 2.4. Os efeitos e mecanismos celulares que geram o efeito imunomodulador dos GCs é fundamental e de grande interesse para o seu uso no tratamento de condições reumáticas, e serão detalhados a seguir.

2.3.3. O papel de glicocorticoides no tratamento de doenças reumáticas

O uso de GCs é altamente prevalente nas doenças reumáticas, sendo utilizado por em torno de 14.6 a 90% dos pacientes com artrite reumatoide (58), e por até 80% dos pacientes com LES (59). A descoberta da relevância do uso desses hormônios sintéticos no tratamento de doenças reumáticas data de 1949, num trabalho de Hench e colaboradores (60), no qual o “composto E”, um hormônio esteroide isolado de glândulas adrenais de animais mostrou efeitos benéficos e pronunciados no tratamento da artrite reumatoide. Desde então, seu uso se tornou mais comum, e o conhecimento sobre seus mecanismos de ação, assim como seus efeitos adversos, progrediu significativamente.

Os efeitos dos GCs podem ser divididos em efeitos genômicos e não-genômicos. Os efeitos genômicos são compreendidos como os efeitos clássicos dos GCs, e estão relacionados a doses terapêuticas mais baixas (61). Durante a ação genômica, os GCs atravessam a membrana celular das células alvo e se ligam ao receptor de GC, localizado no citosol. Essa ligação forma um complexo hormônio-receptor que é transportado até o núcleo da célula, onde ocorrem os mecanismos de transativação e transrepressão (Figura 2.1) (61). Na transativação, dímeros do complexo hormônio-receptor se ligam aos elementos responsivos ao glicocorticoide (do inglês, *glucocorticoid responsive elements*, GRE), que se localizam em regiões promotoras de genes alvo dos GCs. A regulação da expressão gênica desses genes alvo leva ao aumento da expressão de proteínas relacionadas à alguns efeitos metabólicos dos GCs, como a gliconeogênese, devido ao aumento da expressão de glicose-6-fosfatase e tirosina aminotransferase; mas também se relacionam à efeitos anti-inflamatórios, com o aumento de expressão de proteínas anti-inflamatórias, como anexina-1 e inibidor de protease secretado por leucócitos (62).

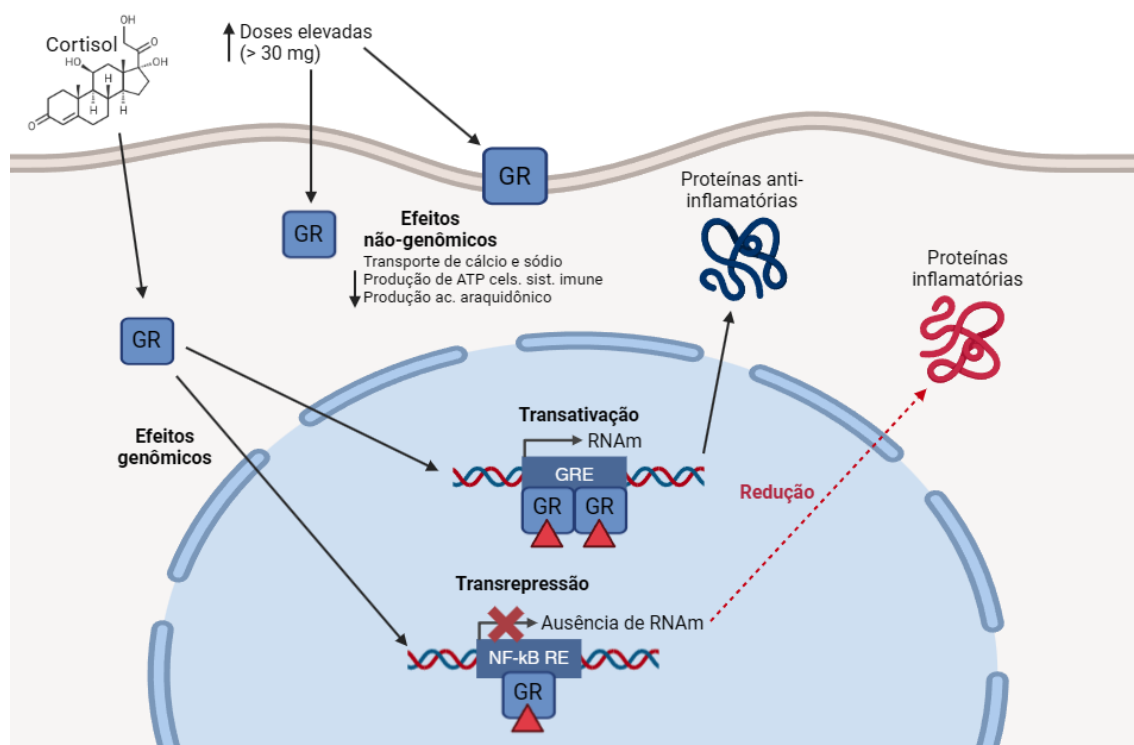
Na transrepressão, monômeros do complexo hormônio-receptor competem, e, portanto, impedem a ação plena de fatores de transcrição pro-inflamatórios, como a proteína ativadora I e fator nuclear kappa B (NF- κ B), reduzindo a transcrição de proteínas pro-inflamatórias como as interleucinas 1, 2, TNF, IFN- γ e prostaglandinas (54,61). No passado, os efeitos benéficos anti-inflamatórios dos GCs eram atribuídos aos mecanismos de transrepressão, enquanto que os efeitos adversos eram atribuídos aos mecanismos de transativação. Entretanto, hoje sabe-se que mecanismos de transativação também são necessários para um efeito anti-inflamatório robusto, ao passo que mecanismos de transrepressão são também capazes de promover efeitos adversos deletérios, como perda de massa óssea (63).

Ainda, em doses >30 mg/dia de prednisona ou durante a pulsoterapia com GCs (abordada em detalhes em outra seção), os GCs podem exercer também efeitos não-genômicos, que se dão pela ligação dos GCs a receptores citosólicos, receptores de membrana, e pela sua interação com proteínas e lipídios da membrana celular (54). Nessas condições, GCs infiltram a membrana celular de células do sistema imunológico e afetam o transporte celular de cálcio e sódio e a produção e transporte de ATP durante a fosforilação oxidativa, reduzindo, portanto, a atividade dessas células, constituindo um importante mecanismo anti-inflamatório e imunossupressor (54). A ligação dos GCs aos

receptores citosólicos em altas doses também leva à inibição da produção de ácido araquidônico, um importante mediador pro-inflamatório, constituindo outro mecanismo de ação mediado pelos receptores citosólicos de GCs, dessa vez de maneira independente do núcleo celular (54).

Essa diversidade de mecanismos genômicos e não-genômicos estão ilustrados na Figura 2.1. É relevante mencionar que os mecanismos aqui citados não são uma lista exhaustiva dos mecanismos intracelulares dos GCs, que estão descritos na literatura citada nesta seção (61).

Figura 2. 1. Efeitos genômicos (transativação e transrepressão) e não-genômicos dos glicocorticoides



GRE = elemento responsivo aos glicocorticoides; RNAm = RNA mensageiro; GR = receptor de glicocorticoide; NF-κB RE = elemento responsivo de fator nuclear kappa B. Imagem feita no programa Biorender. Fonte: elaboração própria.

Assim, os GCs sintéticos são uma classe de medicamentos altamente efetivas no tratamento de doenças reumáticas, sendo utilizados tanto em baixas doses de maneira crônica para a redução de sintomas de dor, ou em pulsos de doses elevadas para tratar aumentos na atividade da doença, como na vasculite sistêmica e no LES (61). Uma

maneira distinta de administração dos GCs é a pulsoterapia, que consiste na infusão intravenosa do medicamento na forma de metilprednisolona em doses de 250 a 1000 mg por dia, tipicamente por 1 a 3 dias (64). No LES, condição na qual a pulsoterapia pode ser utilizada para combater aumentos na atividade da doença graves que apresentam risco à vida, a pulsoterapia com metilprednisolona se mostrou mais eficiente que a terapia com GCs orais, induzindo efeitos imunossupressivos mais robustos e duradouros, como maior linfopenia, aumento no número periférico de neutrófilos, e redução mais duradoura da imunidade humoral (64), mecanismos estes que auxiliam no controle da atividade elevada da doença. Esses efeitos se dão, sobretudo, pela ativação dos mecanismos não-genômicos mediados pelos receptores citosólicos de GC, e pela interação dos GCs com a membrana de células imunes (64).

A importância clínica dessa estratégia é evidenciada em contextos como a nefrite lúpica, uma grave manifestação renal no LES (65). Estudos pioneiros nesta área demonstraram que a pulsoterapia era capaz de induzir a remissão da complicação renal em parte expressiva dos casos, reduzindo a mortalidade (66). Posteriormente, estudos seguintes demonstraram que a combinação da pulsoterapia com imunossupressores sistêmicos, como a ciclofosfamida, era ainda mais eficiente que a terapia oral ou que a pulsoterapia de metilprednisolona por si só, e essa junção de medicamentos compõem a estratégia tipicamente utilizada hoje em dia no contexto da nefrite lúpica (67–70). A pulsoterapia não é, contudo, livre de efeitos adversos significativos, e as consequências negativas tanto da terapia crônica com GCs, quando da pulsoterapia de altas doses de metilprednisolona, serão abordadas na seção seguinte.

2.4. Efeitos adversos do tratamento prolongado com glicocorticoides na massa muscular e na massa óssea

Aspecto central desta tese são os efeitos adversos crônicos advindos dos GCs, que são dose-dependentes e associados a períodos mais longos de tratamento (61). Estes efeitos adversos podem ser classificados em metabólicos, cardiovasculares e musculoesqueléticos. Embora os efeitos metabólicos e cardiovasculares sejam significativos no tratamento prolongado, podendo favorecer o risco do desenvolvimento de doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) como diabetes do tipo 2, hipertensão, e obesidade (71–74), estes temas serão abordados com maior detalhe no trabalho do

Capítulo 3. Nesta revisão de literatura, serão explorados principalmente os efeitos adversos musculoesqueléticos, nomeadamente, o efeito prejudicial dos GCs nos tecidos muscular e ósseo.

2.4.1. Efeitos adversos do tratamento prolongado com glicocorticoides na massa muscular

Como mencionado anteriormente, GCs endógenos tem a função fisiológica de fornecer substratos energéticos em momentos de estresse através da quebra de reservas importantes, alterando o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios (75,76). Nesse contexto, o tecido muscular representa uma importante fonte de aminoácidos, que podem ser mobilizados através da ação dos GCs em momentos de inanição ou jejum prolongado para serem utilizados na gliconeogênese hepática (76), ou em cenários inflamatórios agudos, para a síntese de proteínas de fase aguda (77). Na terapia prolongada com GCs, entretanto, a exacerbação desses efeitos caracteriza um mecanismo para os efeitos adversos observados no músculo esquelético. Os efeitos desses hormônios na atrofia muscular foram inicialmente vistos durante a descrição da Doença de Cushing, uma condição na qual a secreção aumentada de ACTH ou de CRH acarreta num cenário de hipercortisolismo (secundário ou terciário, respectivamente) (78). Indivíduos com essa condição demonstram, entre outros sintomas, importante fraqueza e atrofia muscular, caracterizada por uma redução visível na massa magra em regiões apendiculares.

O balanço de massa muscular é determinado pela taxa de síntese e de degradação proteica, e evidências mostram que os GCs reduzem esse balanço afetando ambos processos. GCs favorecem a degradação muscular ao afetar o funcionamento do sistema ubiquitina-proteassoma e a autofagia celular (79). GCs favorecem a atividade do sistema ubiquitina-proteassoma através do aumento da expressão de ubiquitina e de ligases que regulam a função deste complexo, como atrogina-1 e MuRF1, gerando atrofia muscular (80,81). Ainda, GCs aumentam o processo de autofagia, que em consonância com o aumento da degradação proteica mediada pelo sistema ubiquitina-proteassoma, é compreendido como essencial para a atrofia muscular (79). Em relação a síntese proteica, GCs são capazes de promoverem a expressão dos genes REDD1 e KLF15, que por sua vez inibem a atividade da proteína mTOR – importante mediador celular da síntese proteica no músculo esquelético (82). Os efeitos dos GCs parecem ser mais restritos às

fibras de contração rápida (ou fibras do tipo II) do tecido muscular esquelético, ao passo que fibras de contração lenta e o tecido muscular cardíaco parecem não ser afetados (75). Essa diferença pode ser mediada pela expressão de receptores de GCs, que são abundantes nas fibras de contração rápida, e pouco frequentes nas fibras de contração lenta (82). Esse mecanismo pode ter se desenvolvido dada a importância vital de músculos majoritariamente compostos por fibras de contração lenta, responsáveis pela postura e respiração, por exemplo (82).

Tais mecanismos celulares favorecem cenários de perda de função e massa muscular. Evidências clínicas mostram que a administração por apenas 7 dias de dexametasona, um tipo de GC sintético, foi capaz de induzir redução da força muscular, da área de secção-transversal de fibras musculares do tipo II, e aumentar sinais de fadiga muscular em indivíduos saudáveis (83,84). Ainda, um estudo observacional com pacientes de artrite reumatoide identificou o uso de prednisona em doses maiores ou iguais a 3.25 mg por dia como um fator de risco independente para o desenvolvimento de sarcopenia, favorecendo a hipótese de que GCs aumentam o risco de perda de massa e função muscular, mesmo naqueles indivíduos que já possuem risco aumentado (85).

2.4.2. Efeitos adversos do tratamento prolongado com glicocorticoides na massa e saúde óssea

A terapia prolongada com GCs também tem efeitos adversos significativos na saúde óssea, que hoje são bem documentados (86,87). A osteoporose induzida por GCs é compreendida como a maior causa secundária de osteoporose no mundo (6), e dados de meta-análise mostram que o uso de GCs numa dose ≥ 5 mg por dia por períodos mais longos que 3 meses duplicam o risco de fratura de fêmur, e quase triplicam o risco de fratura de coluna (88). A influência dos GCs no osso parece se manifestar inicialmente com um aumento da reabsorção óssea no curto prazo, correspondendo ao primeiro ano de tratamento. No longo prazo, entretanto, é vista uma redução marcada na formação óssea, observada sobretudo nos tratamentos crônicos (31).

Os mecanismos causadores do aumento inicial na reabsorção óssea parecem ser mediados por um aumento na proteína RANKL, com uma simultânea inibição de osteoprotegerina, que acarretam no aumento da diferenciação de células precursoras em

osteoclastos, favorecendo a reabsorção óssea (31). Já os efeitos a longo prazo parecem ser mediados por efeitos diretos na produção e função de osteoblastos. GCs interferem com o processo normal de autofagia de osteoblastos (89), embora este processo seja dose-dependente. Em doses fisiológicas, GCs favorecem a autofagia saudável de osteoblastos, mantendo sua viabilidade e função adequada; entretanto, em doses elevadas, a autofagia de osteoblastos se torna inibida, acarretando na redução da sua função adequada e em apoptose celular (90). Ainda, GCs aumentam a expressão de proteínas como KLF15, PPAR γ 2 e esclerostina, além de suprimir a expressão de WNT15, um importante ligante da WNT. Em conjunto, esses efeitos acarretam em uma marcada diferenciação de células precursoras em adipócitos, ao invés de osteoblastos, desfavorecendo a osteoblastogênese (91). GCs também podem ter efeitos indiretos na saúde óssea, como a redução da absorção intestinal de cálcio, consequência da redução da expressão duodenal de transportadores de cálcio (92); a redução da síntese de hormônios que promovem o anabolismo do tecido ósseo, como o IGF-1 (93); e o aumento do risco de quedas que se dá pela perda de função e massa muscular através dos mecanismos mencionados anteriormente, que favorece a ocorrência de fraturas ósseas (94).

2.4.3. O potencial de intervenções nutricionais e de exercício no manejo dos efeitos adversos dos glicocorticoides na saúde musculoesquelética

Dado a relevância clínica dos GCs no tratamento das doenças reumáticas, e, simultaneamente, a esse conjunto de efeitos adversos, os tratamentos que envolvem esses medicamentos tipicamente tem como objetivo maximizar os efeitos benéficos, ao mesmo tempo que minimizam os efeitos adversos. Assim, a investigação de estratégias de tratamento coadjuvantes é essencial, tendo em vista que essas estratégias possuem o potencial de reduzir os efeitos adversos desses medicamentos. Abordagens baseadas no estilo de vida através de recomendações nutricionais específicas e da prática de exercício físico são estratégias potenciais tipicamente investigadas, e parecem ser opções promissoras nesse contexto.

Dentre potenciais recomendações nutricionais, a adequação do consumo de alguns nutrientes de interesse pode ter papel relevante. Por exemplo, a ingestão de proteína tem função primordial na manutenção da massa muscular, fornecendo aminoácidos essenciais para a síntese proteica (95). Ainda, a proteína parece exercer também importante efeito

sobre o tecido ósseo, considerando o seu papel estrutural e a sua influência em fatores de crescimento que impactam na massa óssea (10). Entretanto, a influência do consumo proteico em indivíduos com doença reumática parece ter sido pouco investigada até então. Ainda, em relação à saúde óssea, alguns micronutrientes parecem ter papéis fundamentais, como cálcio e vitamina D. O papel dessas e outras recomendações nutricionais será abordado em detalhes no Capítulo 3, que apresenta os conteúdos de um trabalho já revisado por pares e publicado na revista científica *Rheumatology Advances in Practice* (96).

O exercício físico certamente tem papel fundamental na saúde óssea, e é outra estratégia terapêutica de grande interesse para indivíduos com doenças reumáticas. Para melhor compreender o papel do exercício, as seções seguintes irão focar em descrever como se dá o processo de remodelação óssea, e qual papel que o exercício pode ter nesse contexto.

2.5. O tecido ósseo e o ciclo de remodelação

2.5.1. Composição do tecido ósseo

O osso tem função essencial na vida e função de animais vertebrados, fornecendo proteção à órgãos vitais, estrutura e locomoção através da sua ligação aos músculos, além de auxiliar em processos chave como a hematopoiese e representar um repositório de minerais essenciais à homeostase, como cálcio e fosfato (97). O osso também demonstra ter função endócrina, secretando proteínas e hormônios capazes de regular tanto o metabolismo osteomineral, como o metabolismo energético de forma mais abrangente (98). Pode ser dividido estruturalmente em esqueleto axial, compreendendo os ossos do crânio, coluna e bacia, e apendicular, compreendendo os ossos dos membros superiores e inferiores. Do ponto de vista morfológico, o osso pode ainda ser dividido em cortical ou trabecular. O osso cortical tem aspecto compacto e encontra-se principalmente nas diáfises dos ossos longos. Já o osso trabecular é caracterizado pela presença de inúmeras trabéculas, que através de uma organização irregular, demonstram um aspecto esponjoso, e pode ser encontrado sobretudo nas extremidades de ossos como vértebras, bacia e escápula, e nas metáfises de ossos longos (99).

Em relação à composição, o osso é composto de matriz extracelular e matriz celular. A matriz extracelular é formada por 35% de componentes orgânicos, do qual a parte mais representativa é uma proteína específica, o colágeno, que tem papel estrutural fundamental da matriz extracelular óssea, delimitando os espaços onde ocorre o processo de mineralização (99). Os componentes inorgânicos da matriz extracelular são constituídos, sobretudo, pelos minerais cálcio e fosfato, mas também há a presença de íons como sódio, potássio, magnésio, entre outros. Já a matriz celular dos ossos é composta sobretudo por três células fundamentais para a fisiologia do osso: osteoblastos, osteócitos e osteoclastos (99), e suas funções específicas serão discutidas abaixo.

2.5.2. Remodelação óssea

O ciclo de remodelação óssea depende do funcionamento de osteoblastos, osteoclastos e osteócitos. Os osteoblastos são formados a partir de células-tronco mesenquimais, e são caracterizados pela função celular de síntese, sendo ricos em complexos de Golgi e vesículas secretoras, tendo papel central na formação óssea (100). Os osteoclastos são células derivadas de células mononucleadas, ricas em mitocôndrias e vesículas que permitem seu papel fundamental na reabsorção óssea. A diferenciação de células precursoras em osteoclastos é regulada pelo sistema RANK/RANKL/osteoprotegerina. RANK é um receptor disponível nas células precursoras de osteoclasto, e quando há a ligação com seu ligante, RANKL, que pode ser expresso por osteoblastos e osteócitos, ocorre o estímulo da diferenciação da célula precursora em osteoclasto. A osteoprotegerina, por sua vez, é uma proteína produzida por diversas células da matriz celular óssea, e tem como função se ligar a RANKL, impedindo sua ligação no receptor RANK, reduzindo a osteoclastogênese (101). Os osteócitos são as células mais abundantes na camada celular do osso, e estão localizados dentro das lacunas, envoltos por matriz óssea mineralizada. Osteócitos são derivados de osteoblastos, e sua função varia de acordo com seu estágio celular. Ao serem posicionados em meio ao osso mineralizado ao final do processo de remodelação óssea, o citoplasma dos osteócitos assume um formato alongado, de forma que vários osteócitos em conjunto formam um sistema de canais lacunares. Dessa forma, os osteócitos parecem capazes de atuar como sensores a cargas e estresses mecânicos, regulando o processo de remodelação óssea através da interação com osteoclastos e osteoblastos (99,100).

A remodelação óssea é um processo fisiológico e essencial para a manutenção do osso saudável, sendo composta por quatro fases: ativação, reabsorção, reversão e formação. A ativação é um processo que pode ser iniciado mediante estímulos sistêmicos ou locais, como tensões mecânicas e microfraturas, e parece ser primariamente mediado pelos osteócitos. Quando se inicia a ativação, osteoblastos secretam RANKL, que se liga a células mononucleares locais e induzem a sua diferenciação em osteoclastos, que por sua vez iniciam o processo de reabsorção. Durante a reabsorção, osteoclastos ativados se fixam na superfície óssea local, e secretam enzimas que digerem a matriz orgânica, e ácidos que digerem a matriz inorgânica, formando as lacunas de Howship. A intensidade do processo de reabsorção pode ser coordenada por múltiplos fatores. Osteoblastos podem secretar osteoprotegerina, diminuindo a atividade osteoclástica. A reversão é o processo de transição entre a reabsorção e formação óssea. Durante esse período, uma população heterogênea de células mononucleares cobre as lacunas deixadas pela reabsorção, promovendo limpeza do local e recobrindo a superfície com um material semelhante a cimento, permitindo o início da fase de formação. Há o estímulo da diferenciação de células precursoras em osteoblastos maduros, principalmente pela ativação da via de sinalização Wnt. Os osteoblastos ativos recobrem a lacuna com matriz orgânica, que é composta principalmente por colágeno. O processo de mineralização, entretanto, ocorre ao longo de semanas, e parece ser mediado pela liberação de vesículas ricas em cálcio e fosfato por parte dos osteoblastos, que eventualmente vão compor o material de hidroxiapatita, que compõem a matriz inorgânica do osso (99).

Como mencionado anteriormente nesta seção e ao longo desta revisão, o processo de remodelamento pode ser influenciado por uma série de fatores sistêmicos e locais. Além do papel do sistema RANK/RANKL/osteoprotegerina, fatores como citocinas, hormônios e fatores de crescimento também afetam ambos processos, com papéis já bem estabelecidos do hormônio da paratireoide (PTH), da 1,25-di-hidroxivitamina D, e das citocinas IL-1, IL-6 e TNF no estímulo da reabsorção óssea, ao passo que os hormônios estrogênio e calcitonina tem efeitos antirreabsortivos (99). É importante mencionar que, embora PTH e a 1,25-di-hidroxivitamina D estimulem a reabsorção óssea localmente por favorecer a diferenciação de osteoclastos, estes parecem favorecer a formação óssea *in vivo* por uma série de mecanismos, sendo a vitamina D importante fator para manutenção da saúde óssea, como será discutido em detalhes no Capítulo 3. Ainda, a terapia com GCs tem profundo efeito na saúde óssea, sobretudo por reduzir a formação no longo prazo,

predispondo indivíduos com doenças reumáticas que fazem uso dessas medicações à perda de massa óssea e aumentado risco de fraturas. O exercício físico, por ser capaz de gerar estresses mecânicos, pode ser responsável por induzir alterações potencialmente benéficas no processo de remodelação óssea, o que o torna um tema de grande interesse nesse contexto. Assim, o papel do exercício físico e seu potencial como terapia coadjuvante será abordado a seguir.

2.6. O papel do exercício físico sobre a saúde óssea

Atualmente, existe um corpo robusto de literatura demonstrando o efeito de diferentes tipos e intensidades de exercícios sobre a massa óssea, o risco de quedas, e em menor parte, o risco de fraturas (15). Embora já tenha sido sugerido que qualquer tipo de exercício pudesse ser benéfico à saúde óssea, hoje sabe-se que modalidades específicas de exercício parecem demonstrar as maiores magnitudes de efeito sobre a massa óssea, enquanto outros exercícios e esportes demonstram efeito nulo, ou até prejuízo à saúde óssea (15). Para compreender como o exercício físico pode ser útil na saúde óssea de pacientes com doenças reumáticas, é fundamental compreender a literatura existente até então.

2.6.1. O efeito do exercício físico sobre o osso e o seu papel terapêutico em populações clínicas

Achados vindos de experimentos naturais, estudos observacionais, e ensaios clínicos randomizados formam o conhecimento acerca do efeito do exercício na saúde óssea. Exercícios constituídos por ciclos repetitivos, com pouco ou nenhum impacto, ou que não exerçam tração sobre os ossos – como caminhadas leves (102), ciclismo (103), e natação (104) – são modalidades consideradas não-osteogênicas (15). Especificamente, intervenções com caminhadas parecem não trazer benefícios para a massa óssea na grande maioria dos estudos, embora alguns estudos de mais longa duração (>6 meses) demonstraram ganhos de DMO de pequena magnitude na região do fêmur total (102). Na realidade, estudos sugerem uma redução na massa óssea de atletas de esportes de baixo impacto ou com ciclos repetitivos quando comparados a controles saudáveis, como atletas de ciclismo (105) e maratonistas (106), embora este achado possa ser explicado

predominantemente por fatores nutricionais e hormonais. Em contrapartida, os exercícios mais benéficos ao osso são constituídos por movimentos dinâmicos, multidirecionais, de rápida execução e que possam exercer impactos ou estresses mecânicos sobre o osso (107–109). De fato, estudos observacionais em humanos mostram massa óssea aumentada em atletas de esportes que possuem tais características, como futebol (110), basquete (111), vôlei (112), levantadores de peso (113) e ginastas (114).

Além de conhecer o efeito de diferentes modalidades esportivas em atletas, é essencial e de grande interesse compreender se as intervenções compostas por programas de exercício físico são capazes de gerar adaptações ósseas, sobretudo em indivíduos com massa óssea reduzida ou em risco aumentado para perda ósseas e fraturas, como nas doenças reumáticas. De fato, múltiplas meta-análises mostram efeito positivo de intervenções que incorporem exercícios de pulos e saltos, treino de força progressivo, ou ambos (programas multimodais). Por exemplo, existem evidências de que o exercício físico pode ser benéfico no aumento ou preservação da massa óssea, sobretudo em mulheres menopausadas (115). Outra meta-análise demonstrou tamanhos de efeito moderados por parte dos exercícios de impacto ou resistidos em mulheres não menopausadas, estimando um número necessário para tratar (NNT) de 5 para mudanças em DMO de fêmur, e de 9 para DMO de coluna (116). Resultados semelhantes foram vistos em populações de mulheres menopausadas (117) e em crianças e adolescentes (118).

Os maiores benefícios parecem ser observados em programas de exercício resistidos progressivos, que utilizam alta carga (aproximadamente 80 a 85% da repetição máxima), com ao menos duas sessões de treino semanais (119). De fato, um ensaio clínico randomizado demonstrou a segurança e eficácia de um treinamento de força progressivo que incorporava exercícios de impacto em mulheres menopausadas com baixa massa óssea, demonstrando diferenças na massa óssea de fêmur e coluna de em média 2.8% e 3.3% quando comparado a um grupo controle (120). Ainda, um estudo que realizou treinamento de força progressivo em mulheres pós-cirurgia bariátrica, período marcado por acentuada perda de massa óssea, demonstrou que o exercício foi capaz de atenuar de maneira significativa a perda óssea nas pacientes treinadas comparadas aos controles (121). Entretanto, outros tipos de treinamento, que não apenas o de força de alta intensidade, também podem ter importante papel osteogênico (13). Por exemplo, um

ensaio clínico randomizado demonstrou que o treino de alto impacto (consistido por exercícios de pular corda em volumes progressivos) em mulheres menopausadas resultou em um aumento significativo na DMO de coluna e colo de fêmur quando comparado ao grupo controle (122). Esses efeitos foram comparáveis aqueles do treinamento de força, também realizado no mesmo estudo (122). Vantagens do treinamento que incorpora movimentos com o peso corporal e exercícios de impacto são seus custos reduzidos e maior viabilidade de implementação, comparado ao treinamento de força, que tipicamente exige uma estrutura de treinamento, como academias ou equipamentos específicos. Ainda, exercícios de impacto são de fácil aplicação e execução, enquanto que o treinamento de força frequentemente exige equipamento especializado.

Tendo em vista o potencial do exercício em benefício da saúde óssea, é essencial que estudos focados nas populações com maior risco de osteoporose e fraturas, como indivíduos com doença reumática, sejam realizados. Entretanto, a literatura carece de estudos dessa natureza. Um ensaio clínico randomizado que realizou treinamento de força em pacientes com artrite reumatoide duas vezes por semana por 2 anos observou benefícios como aumento da força e função muscular e redução da atividade da doença, mas não observou mudanças significativas na DMO de fêmur e coluna quando comparado a um grupo controle (121). Não houve explicação clara para a ausência de um efeito neste estudo, embora os autores discutam o papel do seu programa de treinamento específico, e o possível efeito de alterações no nível de doença e medicações utilizadas pelos pacientes durante o estudo, como fatores que não puderam ser controlados. Em outras doenças reumáticas, como o LES, diversos estudos investigaram o efeito do exercício físico em parâmetros como qualidade de vida, atividade da doença, sensibilidade a insulina e função cardiovascular, com resultados promissores (123–126). Evidências são escassas, entretanto, em relação à saúde óssea. Apenas um estudo avaliou o efeito do treinamento físico na DMO de pacientes com LES, utilizando treinamento aeróbio em conjunto com um treinamento de força de moderada intensidade. Ao final de 8 meses de treinamento, não foram observadas diferenças significativas na DMO dos participantes (127). Este estudo, entretanto, possui importantes limitações, contando com apenas 10 participantes. O treinamento físico foi realizado parcialmente em ambiente domiciliar, sem supervisionamento, o que limita a sua eficácia. Ainda, o estudo avaliou apenas medidas de DMO, e não conteve quaisquer informações sobre microarquitetura óssea, ou biomarcadores do metabolismo ósseo, parâmetros importantes que poderiam explicar

qual o papel do exercício neste contexto. Dessa forma, os efeitos do treinamento físico na saúde óssea de indivíduos com doença reumática são ainda majoritariamente desconhecidos, e a literatura carece de estudos bem controlados e que empreguem outras formas de avaliar a saúde e mudanças no metabolismo ósseo.

2.7. Resumo

Como foi descrito ao longo desta revisão, indivíduos com doença reumática, como o LES, enfrentam importantes dificuldades relacionadas à saúde musculoesquelética, sobretudo àquelas relacionadas a terapia com GCs. Intervenções baseadas em mudanças nutricionais e exercício físico possuem significativo potencial de reduzir tais impactos negativos, embora poucos estudos tenham explorado tais intervenções nessa população. Para contribuir com esta literatura, a presente tese contará com três investigações com objetivos e metodologias distintos, para avaliar o potencial de intervenções de nutrição de exercício físico na proteção da saúde musculoesquelética de indivíduos com doenças reumáticas e expostos a terapia com GCs.

O Capítulo 3 descreve o Estudo I, que consistiu em uma revisão narrativa da literatura sobre potenciais estratégias nutricionais para auxiliar pacientes em tratamento prolongado com GCs, levantando aspectos chave da literatura atual, assim como lacunas e direções futuras para pesquisa. Esta revisão narrativa motivou o Estudo II, descrito no Capítulo 4, que se trata de uma análise transversal observacional utilizando a base de dados NHANES, explorando potenciais associações entre a ingestão de proteína e a massa magra e óssea de indivíduos com doenças reumáticas. Por fim, o Capítulo 5 descreve o Estudo III, que se trata de um ensaio clínico randomizado, que tem por objetivo avaliar os efeitos de um programa de treinamento *home-based* na saúde óssea de pacientes com LES submetidas a pulsoterapia com GCs.

Capítulo 3. Estudo I: Recomendações nutricionais para indivíduos com doenças reumáticas utilizando glicocorticoides – Uma revisão narrativa do estado atual da literatura

Este trabalho teve como objetivo principal revisar e sintetizar a evidência disponível em relação ao uso e efeitos adversos da terapia com GC, e de intervenções nutricionais voltadas para a prevenção ou redução desses efeitos adversos. O trabalho foi publicado no periódico científico Rheumatology Advances in Practice (fator de impacto = 2.3, Esteves et al. (96), disponível em <https://doi.org/10.1093/rap/rkac029>). O texto a seguir é uma tradução em Português do conteúdo publicado no periódico científico. O artigo foi publicado em open access, e os direitos autorais do trabalho são garantidos aos autores, de forma que a publicação dos dados e figuras nesta tese é permitida.

3.1. Resumo

A terapia com GC é frequentemente utilizada em doenças reumáticas e autoimunes, devido ao seu importante efeito anti-inflamatório e imunossupressor. Entretanto, a terapia com GC pode acarretar em diversos efeitos adversos, incluindo perda de massa muscular e óssea, hipertensão, alterações metabólicas e aumento de tecido adiposo visceral. Neste trabalho, a evidência disponível nessa área foi revisada afim de providenciar recomendações nutricionais que possam proteger contra esses efeitos adversos. Resumidamente, otimizar a ingestão de cálcio, vitamina D, sódio e de proteínas, aumentar a ingestão de alimentos in natura ou minimamente processados, e reduzir a ingestão de alimentos ultraprocessados, podem ser estratégias relevantes para proteger contra os efeitos adversos tipicamente enfrentados por esses indivíduos. Entretanto, muitas dessas recomendações são majoritariamente baseadas em teoria, e foram identificados importantes lacunas de estudos que investiguem diretamente como intervenções nutricionais podem favorecer desfechos de saúde mais positivos nesta população. Dessa forma, mais estudos são necessários para investigar e confirmar a relevância clínica e terapêutica dessas recomendações baseadas em teoria.

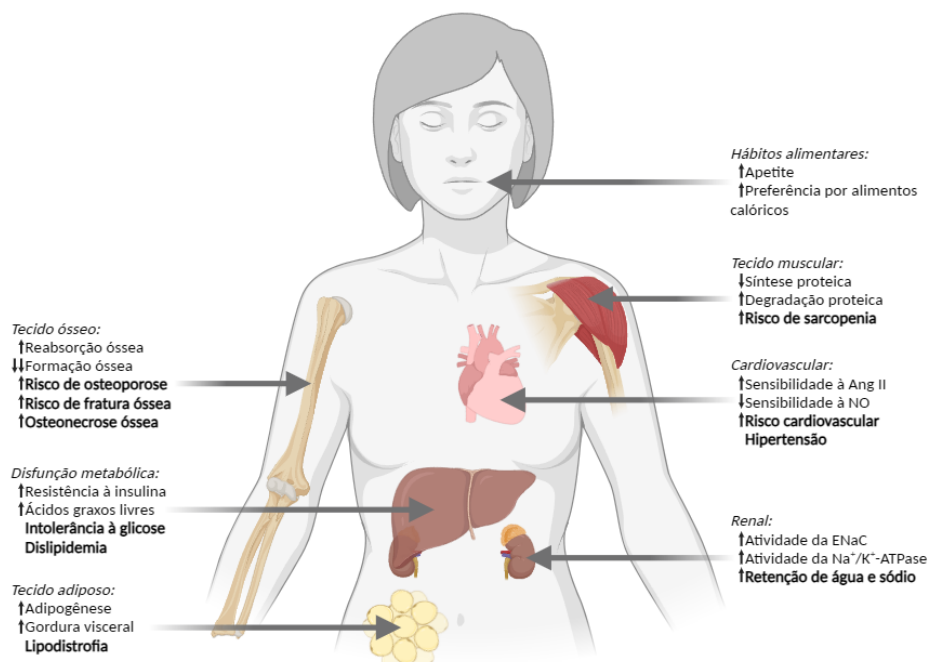
Palavras-chave: prednisona, corticoide, dieta, nutrição, estilo de vida.

3.2. Introdução

Os GCs estão entre as classes de medicamentos mais amplamente prescritas e possuem inúmeras aplicações clínicas (128), principalmente devido à sua capacidade de regular positivamente vias anti-inflamatórias e negativamente as pró-inflamatórias (129). Essa estratégia terapêutica tem demonstrado eficácia em diversas doenças autoimunes, como LES e artrite reumatoide, além de outras condições, como insuficiência adrenal, câncer, alergias, asma e doenças de pele. No entanto, apesar dessas aplicações clínicas, a terapia prolongada com GCs apresenta diversos efeitos adversos (Figura 3.1) (130,131). Estes efeitos incluem perda e disfunção óssea e muscular; alterações metabólicas, como dislipidemia e alterações no metabolismo da glicose; além de acúmulo excessivo e anormal de gordura (128,132). Esses efeitos adversos estão relacionados à dose administrada (133) e são particularmente preocupantes para indivíduos cujas condições crônicas exigem tratamento prolongado.

Estratégias nutricionais específicas têm o potencial de prevenir ou atenuar muitos desses efeitos adversos induzidos pelos GCs. Entretanto, há atualmente uma escassez de informações sobre quais recomendações nutricionais devem ser adotadas, o que dificulta a orientação de profissionais de saúde no fornecimento de aconselhamento baseado em evidências. Assim, o objetivo deste trabalho é revisar, de forma narrativa, as evidências disponíveis sobre os efeitos adversos associados à terapia com GCs e fornecer recomendações nutricionais práticas que possam mitigar ou amenizar esses efeitos.

Figura 3. 1. Efeitos adversos atribuíveis a terapia prolongada com glicocorticoides



A terapia prolongada com GCs apresenta efeitos adversos significativos em diversos tecidos. Esses efeitos incluem: perda óssea e muscular, aumentando o risco de fraturas ósseas e sarcopenia; disfunções metabólicas, que podem levar a alterações no metabolismo de glicose e lipídios; aumento do tecido adiposo e da gordura visceral, associado a uma distribuição anormal de gordura; aumento do apetite e preferência por alimentos altamente calóricos; elevada retenção de água e sódio, elevação da pressão arterial e maior risco de doenças cardiovasculares. Ang II: angiotensina II; ENaC: canal epitelial de Na⁺; NO: óxido nítrico. Fonte: elaboração própria.

3.3. A influência da terapia com glicocorticoides no tecido ósseo e muscular

3.3.1. Tecido ósseo

Os efeitos adversos do uso prolongado de GCs sobre o tecido ósseo são amplamente documentados, sendo a terapia com GCs a causa mais comum de osteoporose secundária (6,134). A influência dos GCs sobre os ossos se manifesta inicialmente como um aumento na reabsorção óssea nos primeiros 5 a 7 meses de tratamento (30). No longo prazo, contudo, acredita-se que a redução na formação óssea seja o principal mecanismo responsável pela perda óssea induzida por GCs (31). Dados de meta-análises indicam que o uso de GCs ($\geq 5 \text{ mg} \cdot \text{dia}^{-1}$ de prednisona ou equivalente) por mais de 3 meses pode aumentar em duas e três vezes o risco de fraturas de quadril e vertebrais, respectivamente (88). Assim, estratégias para a proteção da saúde óssea são um aspecto central em dos esquemas terapêuticos utilizando GCs, e a intervenção nutricional tem grande potencial para contribuir nesse sentido.

Diversos nutrientes são necessários para a manutenção da saúde óssea (135,136), sendo o cálcio e a vitamina D particularmente relevantes. O cálcio corresponde a aproximadamente 1-2% da massa corporal humana, estando presente em 99% dos tecidos mineralizados do corpo, como os ossos. O cálcio desempenha papel fundamental na estrutura óssea e no aumento da DMO ao longo do desenvolvimento nas fases iniciais da vida, e é essencial para prevenir degradações desnecessárias da DMO na vida adulta (137). A vitamina D, um secosteroide lipossolúvel, é outro componente importante para a saúde óssea, principalmente devido à sua capacidade de aumentar a absorção de cálcio no intestino delgado (138). A importância da vitamina D para a estrutura e o crescimento ósseo adequados é exemplificada por condições associadas à sua deficiência, como o raquitismo e a osteomalácia, nas quais a mineralização deficiente resulta em deformações estruturais (arqueamento dos ossos) e aumento do risco de fraturas (139). Assim, a ingestão adequada de cálcio e vitamina D é essencial para qualquer intervenção nutricional voltada ao suporte e à melhoria da saúde óssea (ver Tabela 3.1 para uma visão geral das recomendações nutricionais). A ingestão adequada desses nutrientes é particularmente relevante para pacientes em terapia com GCs, uma vez que o tratamento pode levar à redução da absorção intestinal de cálcio e além aumento da sua excreção renal (87,140), comprometendo a homeostase de cálcio.

Diferentes diretrizes estipulam valores de referência para ingestão diária recomendada de nutrientes para a população geral. A *European Food Safety Authority* (EFSA, União Europeia) recomenda nas DRVs (*Dietary Reference Values*) para adultos saudáveis a ingestão de 950 – 1000 mg·dia⁻¹ (141,142), enquanto as diretrizes dos EUA, através das RDAs (*Recommended Dietary Allowance*) sugerem um aumento para 1200 mg·dia⁻¹ em adultos com idade superior a 70 anos (142,143). A vitamina D é obtida principalmente por meio da síntese endógena após a exposição à luz solar (144), mas também pode ser adquirida através da alimentação. As diretrizes atuais recomendam uma ingestão oral de vitamina D de 600 UI·dia⁻¹ (15 µg) para adultos saudáveis, aumentando para 800 – 1000 UI·dia⁻¹ (20 µg) em adultos com mais de 70 anos (142,145). Essas recomendações foram estabelecidas considerando uma exposição mínima à luz solar, garantindo assim valores que sejam suficientes para as necessidades da maioria das populações (142,145). Isso é particularmente relevante para pacientes em terapia prolongada com GCs (por exemplo, pacientes com LES ou câncer de pele), que são aconselhados a restringir a exposição ao sol devido ao risco de elevação da ativação da

doença e/ou fotossensibilidade (146). Dessa forma, a ingestão adequada de vitamina D, seja por meio de alimentos ou suplementos, pode ser especialmente importante para garantir um estado de adequação nessa população.

As diretrizes atuais do American College of Rheumatology para a prevenção e tratamento da osteoporose induzida por GCs estão alinhadas com essas recomendações dietéticas e sugerem que os pacientes busquem os níveis superiores das ingestões recomendadas de cálcio ($1000\text{--}1200\text{ mg}\cdot\text{dia}^{-1}$) e de vitamina D ($600\text{--}800\text{ UI}\cdot\text{dia}^{-1}$) (87,143). No entanto, é importante destacar que essas são classificadas como “recomendações condicionais” (87), o que significa que as evidências disponíveis indicam que os benefícios dessa intervenção *provavelmente* superam seus potenciais efeitos indesejáveis, embora as evidências ainda sejam limitadas. Considerando dados da população geral, estimativas meta-analíticas baseadas em adultos jovens e indivíduos institucionalizados indicam que a suplementação de cálcio e vitamina D pode reduzir o risco de fraturas em geral ($RR = 0.86$) e de quadril ($RR = 0.61$) (147,148), embora o status basal desses micronutrientes provavelmente seja um fator determinante da resposta à suplementação. Por exemplo, um estudo realizado em uma subamostra de um grande ensaio clínico mostrou que a suplementação de vitamina D não melhorou a DMO em indivíduos saudáveis com níveis adequados de vitamina D, mas um pequeno aumento na DMO da coluna lombar foi observado entre aqueles que apresentavam níveis reduzidos de 25-hidroxivitamina D ($25(\text{OH})\text{D}$) livre no início do estudo (149). Isso é particularmente relevante para indivíduos em tratamento com GCs, dado os desafios previamente mencionados relacionados à absorção de cálcio e à exposição à luz solar, que podem aumentar o risco de deficiência de cálcio e vitamina D, além do alto risco de perda óssea induzida por GCs.

No entanto, as evidências sobre a eficácia da suplementação de cálcio e vitamina D na preservação da saúde óssea nessa população são inconclusivas. A suplementação isolada de cálcio parece não prevenir o declínio da DMO induzido por GCs em pacientes com doenças reumáticas e imunológicas (150). Por outro lado, a suplementação conjunta de cálcio e vitamina D demonstrou ser eficaz na preservação da DMO na coluna lombar e no trocânter em pacientes com artrite reumatoide em um ensaio clínico randomizado (151), e na coluna lombar em uma meta-análise de nove estudos que incluíram pacientes com diversas condições reumáticas (152). Em relação à prevenção de fraturas, os dados

disponíveis são limitados e vêm de subanálises de duas meta-análises, ambas baseadas em apenas dois estudos (153,154), bem como do resumo dos achados das diretrizes de 2017 do *American College of Rheumatology* para o manejo da osteoporose induzida por GCs (87), que incluiu três desfechos extraídos de dois estudos. Na maioria dos estudos, as estimativas pontuais favoreceram a suplementação de vitamina D (com ou sem cálcio) em relação ao placebo, mas a incerteza dos dados foi grande demais para determinar conclusivamente a eficácia dessa abordagem dietética. Dessa forma, são necessários mais estudos para responder com maior precisão se a suplementação conjunta de cálcio e vitamina D pode prevenir fraturas em pacientes em tratamento com GCs.

Não obstante a necessidade de investigações adicionais sobre a eficácia da suplementação de cálcio e/ou vitamina D na saúde óssea e no risco de fraturas em indivíduos submetidos ao tratamento com GCs, a importância desses micronutrientes para a saúde óssea é evidente, e a manutenção de níveis adequados deve ser uma prioridade nos planos nutricionais (ver Tabelas 3.1 e 3.2). Sempre que possível, é recomendado que as necessidades de micronutrientes sejam atendidas prioritariamente por meio de uma abordagem baseada em alimentos integrais (“*food-first*”), obtendo os nutrientes a partir de alimentos naturais, em vez de suplementos (134,155) (Tabela 3.2). Os benefícios dessa abordagem são diversos. Por exemplo, o risco de ingestão de níveis tóxicos de micronutrientes por meio da dieta é significativamente menor do que com suplementos orais. Além disso, o consumo de alimentos integrais, em vez de nutrientes isolados, tende a melhorar o estado nutricional de uma ampla gama de nutrientes, e não apenas do micronutriente de interesse (11). O cálcio é amplamente disponível em produtos lácteos (por exemplo, leite, queijo e iogurte) e vegetais de folhas escuras (156), enquanto a vitamina D é encontrada principalmente em peixes gordurosos, como truta, atum e salmão (156). Embora seja relativamente fácil atingir a ingestão adequada de cálcio apenas pela dieta, o mesmo pode não se aplicar à vitamina D, especialmente em países onde o consumo de peixe é menos comum. Nesses casos, e quando a exposição à luz solar for desaconselhável ou insuficiente, a suplementação de vitamina D pode ser necessária para atingir as recomendações.

Embora o cálcio e a vitamina D sejam amplamente reconhecidos como nutrientes essenciais para a saúde óssea, é importante destacar que diversos outros micronutrientes também desempenham um papel no metabolismo ósseo e na homeostase do cálcio (11).

Micronutrientes como o fósforo (157) e a vitamina C (158) participam dos processos de formação e mineralização óssea, enquanto o potássio (159) e o magnésio (160) estão envolvidos na regulação do cálcio. A vitamina K também parece exercer efeitos potencialmente protetores sobre o osso (161). Um estado nutricional adequado desses micronutrientes (162–164) tem sido associado a uma melhora na densidade mineral óssea (DMO) em homens e mulheres adultos (158–161,165). Como descrito anteriormente, esses micronutrientes estão presentes em diferentes grupos alimentares e, portanto, a ingestão adequada é mais bem alcançada por meio de uma dieta composta por alimentos naturais e ricos em nutrientes, como frutas, vegetais, oleaginosas, laticínios e fontes magras de proteína (11).

A ingestão adequada de proteínas também pode ser benéfica para a saúde óssea (166–169). Evidências meta-analíticas indicam um efeito positivo significativo, ainda que modesto, da maior ingestão de proteínas sobre a DMO (170–172), além da redução do risco de fraturas (172,173). Notavelmente, uma meta-análise investigando a ingestão de proteínas acima do mínimo recomendado (ou seja, $>0,8 \text{ g} \cdot \text{kg} \cdot \text{dia}^{-1}$) demonstrou uma redução significativa no risco de fratura de quadril em adultos saudáveis (174). Considerações e recomendações sobre a ingestão de proteínas para indivíduos em terapia com GCs serão apresentadas na próxima seção.

Por fim, a ingestão energética adequada é essencial para a proteção da saúde óssea. Quando a energia disponível é insuficiente para sustentar simultaneamente todos os processos biológicos, pode ocorrer uma redução na atividade de certas funções (7), incluindo a formação óssea (175,176). Isso pode ser particularmente relevante para indivíduos em uso prolongado de GCs, uma vez que o ganho de peso e o acúmulo de gordura visceral são comuns nesses pacientes, e algumas restrições dietéticas costumam ser recomendadas para evitar esse cenário. Embora essa pode ser uma estratégia prudente em algumas situações, é fundamental que a restrição dietética não seja excessiva, para que outros processos, como o metabolismo ósseo, não sejam negativamente afetados.

Tabela 3. 1. Recomendações nutricionais para reduzir os efeitos adversos devido à terapia prolongada com glicocorticoides

Sistema	Efeitos adversos	Recomendações nutricionais
Tecido ósseo	↑ reabsorção e ↓↓ formação óssea (31) ↓ absorção intestinal de cálcio (6,87) ↑ excreção urinária de cálcio (6,87) ↑ risco de osteoporose e fraturas ósseas (6,88)	• Ingestão de cálcio de 1000–1200 mg·dia⁻¹ (87) • Ingestão de vitamina D de 600–800 UI·dia⁻¹ (87,143) • Ingestão adequada de proteína (ver abaixo) (10,177)
Tecido muscular	↓ síntese proteica (82,178) ↑ autofagia do músculo esquelético (79) ↓ força e massa muscular (84,178) ↑ risco de sarcopenia (179)	• Sem DRC: ingestão de 1.0–1.5 g·kg⁻¹·dia⁻¹ de proteínas (180,181) • DRC estágios 3–5: ingestão de 0.6 g·kg⁻¹·dia⁻¹ de proteínas (182)
Peso corporal, perfil lipídico e metabolismo de glicose	↑ adipogênese (183,184) ↑ gordura visceral (192) ↑ ganho de peso (184) ↑ resistência à insulina (193) Lipodistrofia (74) Dislipidemia (71,194)	↑ Ingestão de alimentos in natura e minimamente processados (185–189) ↓ Ingestão alimentos ultraprocessados (185–190) • Balanço energético: basear recomendações diárias na TMB e NAF • Restrição energética: Buscar restrições moderadas de energia, quando necessário (191)
Renal/Cardiovascular	↑ retenção de água e sódio (71) ↑ pressão arterial (71) ↑ risco de hipertensão e doença cardiovascular (197,198)	• Manter ingestão adequada de sódio (<1500 mg·dia⁻¹) (195) ↑ Ingestão de alimentos in natura e minimamente processados (196) ↓ Ingestão alimentos ultraprocessados (196)

DRC = doença renal crônica; TMB = taxa metabólica de repouso; NAF = nível de atividade física.

Tabela 3. 2. Exemplos práticos de porções necessárias para atingir recomendações nutricionais

Recomendações nutricionais	Alimento	Porções para atingir recomendações
Cálcio: 1000–1200 mg·dia ⁻¹	Leite desnatado	2 xícaras (380g)
	Iogurte natural, desnatado	1 unidade (225g)
	Queijo mussarela	2-3 fatias (55g)
	Espinafre refogado	½ xícara (90g)
Vitamina D: 600–1000 UI·dia ⁻¹	Leite desnatado	2 xícaras (380g)
	Iogurte natural, desnatado	1 unidade (225g)
	Salmão grelhado	1 posta média (85g)
	Sardinha enlatada	4 colheres de sopa (85g)
Proteína: 1–1.5 g·kg ⁻¹ ·dia ⁻¹	Leite desnatado	2 xícaras (380g)
	Iogurte natural, desnatado	1 unidade (225g)
	Salmão grelhado	1 posta média (85g)
	Peito de frango grelhado	1 bife médio (110g)
	Lentilhas cozidas	2 colheres de sopa (55g)
Proteína (DRC estágios 3–5): 0.6–0.8 g·kg ⁻¹ ·dia ⁻¹ *	Leite desnatado	2 xícaras (380g)
	Iogurte natural, desnatado	1 unidade (225g)
	Peito de frango grelhado	1 bife médio (110g)
	Lentilhas cozidas	2 colheres de sopa (55g)
Sódio: <1500 mg·dia ⁻¹	Sal distribuído entre os preparos	½ colher de chá (3.75 g)

Nota: este é apenas um exemplo prático de cardápio. Prescrições reais devem ser adaptadas para cada indivíduo. A ingestão de nutrientes com essas porções provavelmente será maior do que a apresentada, pois apenas as principais fontes foram consideradas. Fonte: USDA FoodData Central, Departamento de Agricultura dos Estados Unidos. DRC = doença renal crônica.

** É importante destacar que essas recomendações representam uma restrição proteica e devem ser implementadas apenas quando indicadas por um profissional de saúde e sob a supervisão de um nutricionista registrado ou equivalente internacional.*

3.3.2. Músculo esquelético

O balanço de massa muscular esquelética é determinado por um equilíbrio dinâmico entre a síntese e a degradação de proteínas musculares. As evidências atuais indicam que os GCs levam a um aumento na degradação de proteínas musculares por meio da ativação dos sistemas ubiquitina-proteassoma e lisossomal, além de reduzir a síntese proteica ao comprometer a sinalização celular adequada de importantes fatores de crescimento, como a insulina e o IGF-1 (Figura 3.1) (199,200). Esses dados mecanísticos são reforçados por estudos em humanos, que demonstraram que a administração de dexametasona (um glicocorticoide comumente prescrito) por apenas uma semana levou à redução da área transversal das fibras musculares, induziu a perda de miosina e reduziu a força em participantes saudáveis (83,84). Além disso, em uma coorte de pacientes com artrite reumatoide acompanhados por um ano, o tratamento com glicocorticoides com doses superiores a $3.25 \text{ mg} \cdot \text{dia}^{-1}$ foram identificadas como um fator de risco independente significativo para sarcopenia (179).

A ingestão proteica adequada é essencial para sustentar o anabolismo muscular, e as diretrizes atuais para adultos saudáveis recomendam um consumo proteico de aproximadamente $0.8 \text{ g} \cdot \text{kg} \cdot \text{dia}^{-1}$ (174,201), o que equivaleria a cerca de $56 \text{ g} \cdot \text{dia}^{-1}$ para um indivíduo de 70 kg ou $46 \text{ g} \cdot \text{dia}^{-1}$ para um indivíduo de 57.5 kg. No entanto, recomenda-se uma ingestão maior para populações suscetíveis à perda muscular, como idosos (181) ou pacientes com câncer (202). Considerando que os GCs induzem um estímulo catabólico que aumenta o risco de perda muscular (203), pacientes submetidos a essa terapia também podem se beneficiar de uma ingestão proteica acima das diretrizes atuais. Entretanto, nenhum estudo investigou diretamente o potencial terapêutico do aumento da ingestão proteica nessa população. Enquanto evidências específicas para essa população estiverem indisponíveis, recomenda-se seguir as diretrizes propostas para outras populações em risco de perda muscular ou sarcopenia (180,181), com ingestões proteicas em torno de $1.0\text{--}1.5 \text{ g} \cdot \text{kg} \cdot \text{dia}^{-1}$ (Tabela 3.2). É importante reconhecer que essa recomendação se baseia em estudos conduzidos em outras populações clínicas e que são necessários estudos específicos para compreender o papel da ingestão proteica em indivíduos sob terapia com GCs (Tabela 3.3).

Tabela 3. 3. Futuras perguntas de pesquisa relacionadas à dieta e terapia com glicocorticoides

Tecido/Tópico	Perguntas de pesquisa
Tecido ósseo	• A suplementação de vitamina D e cálcio pode reduzir o risco de fraturas em pacientes em terapia com GCs? • Ingestões proteicas mais elevadas ($> 0.8 \text{ g} \cdot \text{kg} \cdot \text{dia}^{-1}$) são benéficas para a saúde óssea de pacientes em terapia com GCs?
Tecido muscular	• Quais são os efeitos clínicos do tratamento com glicocorticoides sobre a massa muscular e a função, e isso está relacionado à dose? • Ingestões proteicas mais elevadas ($> 0.8 \text{ g} \cdot \text{kg} \cdot \text{dia}^{-1}$) são benéficas para a massa muscular e a função em pacientes em terapia com GCs?
Metabolismo lipídico e de glicose	• Quais padrões alimentares e intervenções são viáveis e eficazes para melhorar o perfil lipídico e a homeostase da glicose em pacientes em terapia com GCs?
Renal/Cardiovascular	• A ingestão adequada de sódio pode ajudar a reduzir a prevalência de hipertensão em pacientes em uso de GCs? • Quais padrões alimentares são formas viáveis e eficazes de melhorar a pressão arterial nessa população?
Comportamento alimentar	• Como a terapia com glicocorticoides influencia os padrões alimentares e o comportamento alimentar? • Quais são as motivações associadas ao aumento ou à redução do consumo alimentar e à escolha dos alimentos?

Além da ingestão adequada de proteínas para apoiar o anabolismo muscular, a qualidade da proteína também deve ser considerada. A qualidade proteica é classificada com base em dois fatores importantes: 1) a presença de aminoácidos essenciais, que não são sintetizados pelo organismo e, portanto, devem ser obtidos pela dieta; e 2) a digestibilidade da proteína, ou seja, a eficiência com que as proteínas são digeridas e os aminoácidos absorvidos pelo intestino delgado (204). Proteínas de alta qualidade, portanto, contêm quantidades adequadas e biodisponíveis de todos os aminoácidos essenciais e são obtidas principalmente de alimentos de origem animal, como carne,

peixe, ovos e laticínios, mas também de fontes vegetais, como soja, proteínas vegetais isoladas (por exemplo, concentrado de proteína de soja e de ervilha) ou da combinação de diferentes alimentos de origem vegetal (205–207).

Embora as ingestões proteicas recomendadas aqui (ou seja, $1.0\text{--}1.5\text{ g}\cdot\text{kg}\cdot\text{dia}^{-1}$) sejam consideradas seguras para adultos saudáveis (208), é necessário ter cautela em indivíduos com condições que afetam a saúde renal, dado que a função renal adequada é essencial para processar e eliminar os produtos metabólicos do catabolismo proteico (182). Isso pode ser particularmente relevante para pacientes em terapia com GCs, visto que alguns podem apresentar complicações renais concomitantes. Por exemplo, pacientes com LES podem desenvolver nefrite lúpica, uma manifestação renal da doença (65). De forma mais ampla, os GCs são frequentemente utilizados no tratamento da glomerulonefrite devido aos seus efeitos imunossupressores (209). Nessas condições, uma abordagem individualizada que considere o estágio e a gravidade da doença renal é necessária, e o objetivo da terapia nutricional deve ser preservar a função renal (210). Portanto, em conformidade com as diretrizes recentes, recomendamos que pacientes em terapia com GCs que também apresentem doença renal crônica (DRC) nos estágios 3–5 (definida como taxa de filtração glomerular $<60\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ e albuminúria $>3\text{ mg}\cdot\text{mmol}^{-1}$ (211)) mantenham uma ingestão proteica de $0.6\text{ g}\cdot\text{kg}\cdot\text{dia}^{-1}$ (182). A suplementação com cetanálogos de aminoácidos – análogos não nitrogenados dos principais aminoácidos essenciais – também pode ter um papel na terapia nutricional da doença renal (212), permitindo ingestões proteicas muito baixas (por exemplo, $0.28\text{--}0.43\text{ g}\cdot\text{kg}\cdot\text{dia}^{-1}$), ao passo que previne estados de desnutrição (182). Ambas as recomendações constituem uma restrição proteica e são indicadas apenas para pacientes com DRC em estágio avançado que não estejam em tratamento dialítico. Assim, essas diretrizes devem ser implementadas apenas sob orientação médica e acompanhamento de um nutricionista clínico ou equivalente internacional. Informações adicionais podem ser encontradas na publicação original do *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) (182).

3.4. A influência da terapia com glicocorticoides na composição corporal, metabolismo lipídico e de glicose

Os GCs exercem diversos efeitos metabólicos sistêmicos, e seu uso prolongado pode eventualmente contribuir para a desregulação lipídica (71,183) e de glicose (213),

aumento da gordura visceral e maior risco de obesidade central e distúrbios metabólicos (73,74). GCs atuam no tecido adiposo aumentando a síntese e o armazenamento de lipídios, promovendo a hipertrofia dos adipócitos e estimulando a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos maduros (183,184). Essas alterações são mais pronunciadas no tecido adiposo visceral, que possui uma maior densidade de receptores de GCs em comparação ao tecido adiposo subcutâneo (192). Uma das principais funções dos GCs endógenos é aumentar a disponibilidade de substratos energéticos, como glicose e ácidos graxos livres, em momentos de estresse (214). Isso ocorre, por exemplo, por meio do aumento da gliconeogênese hepática e da redução da captação de glicose pelo músculo, ou pelo aumento da lipólise durante picos agudos de GC, como ocorre no exercício físico (215). No entanto, a ativação crônica dessas vias pode levar à desregulação glicêmica, manifestando-se como resistência à insulina e hiperglicemia (193). Coletivamente, esses efeitos podem aumentar o risco de diabetes tipo II ou piorar o controle glicêmico em indivíduos já diagnosticados com essa condição (216).

Além dos efeitos diretos no metabolismo de lipídios e glicose, os GCs podem contribuir indiretamente para o ganho de peso não saudável e perturbações metabólicas ao estimular o apetite e aumentar a preferência por alimentos altamente calóricos e ricos em gordura (216). Entre 60% e 70% dos pacientes relatam ganho de peso após o uso prolongado de GCs (217), e dois terços desenvolvem lipodistrofia (74), uma modificação no padrão de acúmulo de gordura semelhante ao padrão "cushingóide", associado à dislipidemia e a doenças cardiovasculares (72,73). Uma revisão sistemática que sintetizou as evidências disponíveis sobre a influência do uso de GCs na ingestão e no gasto energético, bem como no peso corporal, sugere que a terapia de curto prazo com GCs leva ao aumento da ingestão energética, mas também a um aumento no gasto energético (184). No entanto, aumentos clinicamente significativos no peso corporal (ou seja, >5% de aumento no peso) foram observados na terapia de longo prazo (184), sugerindo que o ganho de peso associado ao uso de GCs depende da duração do tratamento. Essas alterações no peso e no tecido adiposo, quando consideradas no contexto da perda óssea e muscular previamente discutida, podem contribuir para um fenótipo "obeso osteosarcopênico", o que pode acarretar consequências adversas importantes para a saúde (218).

Coletivamente, os efeitos metabólicos da terapia com glicocorticoides exógenos podem aumentar o risco de obesidade (219,220), diabetes (221–223), dislipidemia (223,224) e doenças cardiovasculares associadas (225,226). No entanto, todas essas condições podem ser parcialmente manejadas por meio da terapia nutricional. Pacientes em terapia com GCs, juntamente com seus profissionais de saúde, devem estar atentos à importância do consumo de dietas nutricionalmente densas e energeticamente equilibradas. A associação de nutrientes isolados com parâmetros de saúde (por exemplo, ingestão de carboidratos e diabetes tipo 2; ingestão de gorduras e doenças cardiovasculares, etc.) tem sido considerada excessivamente reducionista (227,228), e abordagens mais holísticas podem ser preferíveis. Por exemplo, padrões alimentares como dietas à base de plantas ou a dieta mediterrânea são predominantemente compostos por alimentos naturais, integrais e minimamente processados, estando ambos associados a uma melhor saúde cardiovascular na população em geral (229,230). O nível de processamento dos alimentos representa uma abordagem holística para a intervenção nutricional e tem emergido como um meio promissor de categorização da qualidade nutricional geral da dieta (228,231). O sistema de classificação Nova categoriza os alimentos com base no nível de processamento e é utilizado como ferramenta para compreender a qualidade da dieta e para desenvolver pesquisas em saúde pública e políticas de saúde (231). Ele divide os alimentos em quatro categorias distintas: 1) alimentos in natura ou minimamente processados; 2) ingredientes culinários; 3) alimentos processados; e 4) alimentos ultraprocessados (ver tabela suplementar disponível em Monteiro et al. (2019) (232) para descrições detalhadas da classificação Nova e exemplos).

Os alimentos ultraprocessados tendem a ser densos em energia e altamente palatáveis, levando ao consumo excessivo de gorduras, açúcares e sal, e a uma menor ingestão de fibras, proteínas, vitaminas e minerais (189,233–235). Em estudos observacionais, um maior consumo de alimentos ultraprocessados tem sido associado a um aumento do risco cardiovascular e ao desenvolvimento de doenças crônicas, como diabetes, dislipidemia e obesidade (185–187,236). Por outro lado, um maior consumo de alimentos in natura e minimamente processados tem sido associado a um menor risco para essas mesmas condições (188,189). Além disso, um ensaio clínico randomizado demonstrou que indivíduos submetidos a uma dieta rica em alimentos ultraprocessados aumentaram significativamente sua ingestão calórica e seu peso corporal em um período

de apenas duas semanas, em comparação com indivíduos que consumiram uma dieta baseada em alimentos in natura ou minimamente processados (190). Dessa forma, diretrizes alimentares de diversos países, como Brasil (237), Peru (238), Equador (239), e Israel (240), recomendam que a base da alimentação seja composta por alimentos in natura ou minimamente processados, ao mesmo tempo em que se minimize a ingestão de alimentos ultraprocessados. Embora essa estratégia alimentar ainda não tenha sido testada diretamente em pacientes sob uso de GCs, ela pode ser uma estratégia promissora nesse contexto, pois tem o potencial de mitigar muitos dos efeitos adversos mencionados anteriormente sobre o metabolismo lipídico e glicêmico. Além disso, alimentos in natura, como carnes, ovos, leite, leguminosas e vegetais, tendem a ser ricos em nutrientes essenciais para ossos e músculos, podendo, assim, contribuir para a atenuação das consequências musculoesqueléticas negativas da terapia com GCs.

Embora o ganho de peso e o acúmulo de gordura visceral associados ao uso de GCs sejam problemáticos e possam ser amenizados por meio de intervenções nutricionais adequadas, é importante ressaltar que restrições dietéticas ou energéticas excessivas não são recomendadas durante a terapia com GCs. A ingestão calórica adequada é essencial para a manutenção das funções e processos fisiológicos do organismo, e quando a disponibilidade energética é baixa, o corpo pode regular seletivamente para baixo determinados processos (por exemplo, o metabolismo ósseo (7,8,241)) a fim de conservar energia para funções consideradas mais essenciais para a sobrevivência. As necessidades energéticas individuais podem variar amplamente e dependem de fatores como idade, sexo, nível de atividade física e condição clínica do paciente. Uma estimativa aproximada das necessidades energéticas individuais pode ser obtida considerando-se a taxa metabólica basal (TMB) e o nível de atividade física. Por exemplo, um indivíduo sedentário ou que realiza atividades físicas leves gastará aproximadamente 1.4 a 1.5 vezes sua TMB. Assim, uma mulher de 40 anos, com altura de 165 cm e peso de 70 kg, terá uma TMB de aproximadamente 1443 kcal (calculada pela equação de Harris-Benedict (242)). Supondo um nível de atividade física de 1.4 a 1.5, ela deveria consumir aproximadamente 2000 a 2160 kcal para atender suas necessidades diárias de energia. Caso um indivíduo esteja consumindo substancialmente mais do que suas necessidades estimadas e a perda de peso seja necessária para fins de saúde, uma redução na ingestão calórica pode ser recomendada. Uma restrição moderada da ingestão energética atual (por exemplo, aproximadamente 500 a 1000 kcal·dia⁻¹) é recomendada para promover uma

perda de peso gradual e sustentável. Considerando que dietas ricas em alimentos ultraprocessados tendem a levar ao aumento da ingestão calórica (190), a redução moderada da ingestão energética pode frequentemente ser alcançada por meio da diminuição do consumo de alimentos ultraprocessados e do aumento da ingestão de alimentos in natura e minimamente processados.

Estudos que comparam intervenções de perda de peso rápida versus gradual mostraram eficácia semelhante em relação à perda de peso (243,244), mas déficits energéticos mais severos podem ter outras consequências à saúde. Por exemplo, uma restrição energética severa (65%–75% do gasto energético estimado) levou a uma maior perda de DMO no quadril em comparação com uma intervenção mais conservadora (25%–35%) em um grupo de mulheres obesas pós-menopausa (191). Dado que pacientes em terapia com glicocorticoides já apresentam alto risco de perda óssea e muscular, restrições severas de energia ou nutrientes não são recomendadas. No entanto, como destacado anteriormente, a estimativa das necessidades energéticas é um processo complexo e multifatorial. Todas as recomendações numéricas apresentadas são estimativas aproximadas, e as necessidades individuais podem variar consideravelmente devido a fatores como composição corporal, nível de atividade e condição clínica (245).

3.5. A influência da terapia com glicocorticoides no balanço hidroeletrólítico

A retenção de sódio e água, levando à hipertensão, é comumente citada como um efeito adverso associado à terapia com GCs (216). Isso pode ser explicado pelos efeitos vasculares dos GC, que incluem o aumento da sensibilidade a agentes pressóricos, como a angiotensina II e as catecolaminas, e a redução da sensibilidade a vasodilatadores, como o óxido nítrico (246). GCs também interagem com o receptor de mineralocorticoide, mimetizando assim o papel da aldosterona (247), e aumentando a retenção renal de sódio e água (Figura 3.1). Consequentemente, esses efeitos adversos podem acarretar no aumento na pressão arterial (248). De fato, um estudo prospectivo com pacientes com artrite reumatoide relatou que a exposição prolongada a doses elevadas de GC (≥ 7.5 mg prednisolona) estava associada a uma maior prevalência de hipertensão (197), e dados adicionais de meta-análises indicam uma razão de chances (*odds ratio*) de 2.19 para o

desenvolvimento de hipertensão em pacientes submetidos à terapia com GC em comparação ao placebo (198).

O sódio é um micronutriente relacionado à saúde cardiovascular e ao controle da hipertensão. Embora as recomendações de ingestão de sódio para adultos saudáveis variem entre 1500 e 2400 mg·dia⁻¹ (162,249), a *American Heart Association* recomenda uma ingestão de sódio inferior a <1500 mg·dia⁻¹ (ou <3.75 g·dia⁻¹ de sal) para o manejo da hipertensão (195). Essa recomendação tem demonstrado reduzir a pressão arterial tanto em indivíduos saudáveis quanto em hipertensos (250). Até o momento, apenas um estudo investigou a influência da ingestão de sódio na pressão arterial de indivíduos submetidos à terapia com GC. Nesse estudo randomizado e cruzado, não houve alteração na pressão arterial quando os participantes modificaram sua ingestão de sal para <3 ou >6 g·dia⁻¹ (equivalente a 1200 e 2400 mg·dia⁻¹ de sódio) por um período de três semanas (251), sugerindo que a manipulação isolada do sódio pode não ser suficiente para influenciar a pressão arterial nesses pacientes. No entanto, esse estudo teve uma duração relativamente curta em comparação com outras investigações sobre abordagens dietéticas para o controle da hipertensão, que geralmente duram cinco semanas ou mais (252), e a amostra analisada (n=49) pode ter sido insuficiente para detectar pequenas mudanças na pressão arterial esperadas em resposta à restrição de sódio (253).

Portanto, estudos maiores e de maior duração podem ser necessários para confirmar se o controle do sódio isoladamente pode influenciar a hipertensão induzida por GC (Tabela 3.3). Na ausência dessas informações, é prudente recomendar abordagens dietéticas mais abrangentes para o controle da hipertensão, além de seguir as diretrizes de ingestão de sódio. Por exemplo, as recomendações da dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) demonstraram ser eficazes na melhora da pressão arterial em pacientes hipertensos da população geral (254). Essa abordagem alimentar enfatiza o aumento do consumo de frutas, vegetais e grãos, além de uma ingestão equilibrada de gorduras, sódio e açúcares (255). Dessa forma, ela se alinha bem às nossas recomendações anteriores de basear a dieta em alimentos não processados e minimamente processados e reduzir o consumo de alimentos ultraprocessados. De fato, o alto consumo de alimentos ultraprocessados já foi associado à hipertensão (196), e essas recomendações podem contribuir para a atenuação de múltiplos efeitos adversos da terapia com GC. Também é importante destacar que preocupações já foram levantadas por estudos

anteriores quanto à adesão a recomendações nutricionais muito restritivas para pacientes submetidos à terapia com GC, como a adoção de dietas com teor de sódio muito baixo (256). Portanto, recomenda-se que os indivíduos mantenham os níveis de sódio dentro dos limites adequados ($\sim 1500 \text{ mg} \cdot \text{dia}^{-1}$), reforçando que isso pode ser alcançado tanto pela redução do consumo de alimentos ultraprocessados ricos em sódio quanto pela moderação da adição de sal nas preparações alimentares diárias (Tabela 3.2).

3.6. Considerações comportamentais para a implementação de recomendações nutricionais

As recomendações apresentadas neste capítulo baseiam-se nas evidências atuais sobre como fatores nutricionais podem prevenir ou reduzir a ocorrência de efeitos adversos comumente associados à terapia com glicocorticoides. No entanto, é importante destacar que a simples compreensão dos benefícios nutricionais raramente é suficiente para promover mudanças nos hábitos alimentares (257,258), sendo necessário considerar também fatores comportamentais e sociais.

A alimentação é impulsionada por uma complexa interação de mecanismos fisiológicos, genética, epigenética, fatores socioeconômicos e comportamentais (259–261), bem como pelo próprio tratamento da doença. Além disso, os alimentos representam mais do que apenas suas características químicas e organolépticas – eles também envolvem prazer, comunidade, família, espiritualidade, relação com o mundo e expressão de identidade (262–264). Compreender por que e como as pessoas comem é tão importante quanto compreender o que e quanto elas consomem (265,266). Portanto, recomenda-se que os profissionais de saúde considerem abordagens comportamentais para adaptações dietéticas. Isso pode ser particularmente relevante para pacientes em terapia com GC, dado que esses medicamentos influenciam mecanismos fisiológicos relacionados ao comportamento alimentar (como ação hormonal, apetite, gasto energético, tecidos de reserva e metabolismo da glicose) (216). Esses fatores podem gerar um forte impulso interno para o consumo de alimentos que não estejam alinhados com as recomendações apresentadas neste capítulo (por exemplo, alimentos altamente palatáveis e ultraprocessados, ricos em gorduras, açúcares e/ou sal). Dessa forma, intervenções nutricionais devem levar em consideração aspectos biopsicossociais e emocionais (266,267) reconhecendo que sensações de fome, saciedade, apetite e prazer influenciam

as escolhas alimentares de cada indivíduo (268). Nesse sentido, a construção de um plano alimentar junto ao paciente pode ser uma estratégia eficaz para uma alimentação saudável, auxiliando na organização da rotina e no desenvolvimento de estratégias para mudanças alimentares, desde as compras até o preparo e consumo das refeições (269). Além disso, o estabelecimento de metas colaborativas, materiais educativos e consultas nutricionais podem ser úteis para apoiar o paciente na adoção de mudanças dietéticas reais e consistentes (266,270).

3.7. Resumo e conclusões

Em resumo, a terapia com GC tem como objetivo maximizar as ações anti-inflamatórias desses medicamentos. Apesar de suas aplicações clínicas, seu uso pode trazer diversos efeitos adversos, incluindo perda muscular e óssea, ganho de peso e acúmulo de gordura visceral, desregulação lipídica e glicêmica, além de desequilíbrios hidroeletrolíticos. Estratégias nutricionais direcionadas, como a ingestão adequada de proteínas de alta qualidade, a otimização dos níveis de cálcio e vitamina D e a adoção de uma dieta baseada em alimentos não processados ou minimamente processados, com a minimização simultânea do consumo de alimentos ultraprocessados, podem contribuir para a atenuação desses efeitos adversos.

É fundamental destacar que, embora teoricamente justificadas, muitas das recomendações aqui presentes baseiam-se em dados gerados a partir de populações que enfrentam desafios semelhantes aos dos pacientes em terapia com GC, sendo necessárias mais pesquisas específicas para essa população. Atualmente, há uma escassez de estudos especificamente desenhados para testar se intervenções nutricionais podem induzir melhorias clínicas concretas em indivíduos submetidos à terapia com GC, e importantes questões de pesquisa permanecem sem resposta. Dessa forma, a eficácia dessas recomendações nutricionais, assim como a viabilidade de sua implementação, deve ser avaliada por meio de estudos observacionais transversais, grandes estudos de coorte e ensaios clínicos randomizados de alta qualidade. Também é importante considerar que os pacientes submetidos à terapia com GC constituem uma população heterogênea e podem apresentar necessidades nutricionais específicas além das abordadas neste capítulo. Assim, as recomendações aqui fornecidas devem ser vistas como diretrizes gerais, que

podem necessitar de adaptações conforme as necessidades, preferências e objetivos individuais.

Capítulo 4. Estudo II: A associação entre ingestão dietética de proteína e parâmetros de saúde musculoesquelética em indivíduos com doenças reumáticas – um estudo exploratório de dados do NHANES

Este trabalho teve como objetivo principal utilizar a base de dados NHANES para explorar associações entre a ingestão dietética de proteína e massa magra e densidade mineral óssea em indivíduos com doenças reumáticas. Uma versão deste trabalho foi submetida e publicada como pre-print no repositório SportRxiv (Esteves et al. (271), acessível em: <https://doi.org/10.51224/SRXIV.325>). Posteriormente, uma versão atualizada do trabalho foi submetida ao periódico The Journal of Nutritional Physiology, onde atualmente se encontra em revisão. O texto a seguir é uma tradução em Português do conteúdo submetido ao periódico científico, com poucas modificações que visam descrever em maior nível de detalhe o método e discussão dos resultados.

4.1. Resumo

Introdução: Indivíduos com doenças reumáticas apresentam maior risco de perda de massa muscular e óssea, e o aumento na ingestão de proteínas é uma abordagem nutricional que poderia mitigar esse risco, embora investigações específicas nessa população sejam inexistentes. Investigamos as associações entre a ingestão de proteínas e a massa magra e óssea em indivíduos com doenças reumáticas a partir dos dados do NHANES.

Métodos: Foram utilizados os ciclos de 2007 a 2018 do NHANES, selecionando participantes com artrite psoriática, artrite reumatoide, osteoartrite e gota. Os desfechos analisados foram a massa magra total e a massa óssea (corpo inteiro, colo do fêmur e coluna lombar) medidas por DEXA, enquanto a exposição foi a ingestão diária de proteínas avaliada através de recordatórios alimentares de 24 horas, em valores absolutos e relativos à massa corporal. Amostras compostas de 1066, 1037, 3055 e 1873 indivíduos adultos foram obtidas para os desfechos de massa magra, densidade mineral óssea (DMO) de corpo inteiro, de colo femoral e de coluna, respectivamente. Modelos lineares generalizados ponderados pelos pesos amostrais foram utilizados para avaliar associações lineares e não lineares, ajustadas para variáveis de confusão. Gráficos acíclicos

direcionados (DAGs) foram empregados para visualizar as variáveis e determinar o conjunto de ajuste.

Resultados: Houve uma associação linear entre a ingestão absoluta de proteínas (g/dia) e a massa magra (1.54 kg de massa magra por 50 g/dia de proteína [95%CI 0.78 a 2.30], $p < 0.001$) e uma associação não linear para a ingestão de proteína relativa à massa corporal (g/kgMC/dia, $p < 0.001$), com ingestões superiores a ~ 1.6 g/kgMC/dia não resultando maiores quantidades de massa magra predita. Foram observadas associações não lineares entre a ingestão absoluta ($p < 0.001$) e relativa ($p = 0.005$) de proteínas e a DMO do colo do fêmur, com ingestões superiores a ~ 150 g/dia ou ~ 1.2 g/kgMC/dia não resultando em aumentos adicionais na DMO do colo do fêmur. Nenhuma associação significativa foi observada para a DMO do corpo inteiro e da coluna vertebral.

Conclusão: Ingestões de proteínas acima de 0.8 g/kgMC/dia podem desempenhar um papel relevante na melhoria da massa magra e óssea em indivíduos com doenças reumáticas. Avaliar e garantir uma ingestão adequada de proteínas deve ser um objetivo nutricional para essa população

Palavras-chave: sarcopenia; osteoporose; massa muscular; dieta; nutrição.

4.2. Introdução

As doenças reumáticas são condições crônicas, inflamatórias e/ou autoimunes que impactam substancialmente a qualidade de vida devido a sintomas como dor crônica, fadiga, edema e disfunção musculoesquelética (272). Essas condições são frequentemente tratadas com uma variedade de estratégias farmacológicas e não farmacológicas. Entre as abordagens farmacológicas mais comuns estão os analgésicos, os anti-inflamatórios e os imunomoduladores, como os glicocorticoides e outros fármacos modificadores do curso da doença reumática (61). Embora eficazes, esses tratamentos podem, de forma crônica, levar a efeitos adversos importantes. Especificamente, os glicocorticoides são conhecidos por suas repercussões a longo prazo, incluindo aumento do risco de osteoporose, perda de massa muscular e miopatia, diabetes tipo 2, dislipidemia e hipertensão (6,273).

A combinação dos sintomas da doença, os efeitos adversos dos glicocorticoides e o baixo nível geral de atividade física pode predispor indivíduos com doenças reumáticas a problemas musculoesqueléticos, como osteoporose e sarcopenia (28,85,200). Dessa forma, terapias coadjuvantes são essenciais para auxiliar na preservação da massa muscular e óssea nessa população, e a nutrição pode desempenhar um papel importante. No entanto, há uma escassez de investigações nutricionais nesse grupo. Por exemplo, o consenso da EULAR de 2021 sobre hábitos de vida para a prevenção de doenças musculoesqueléticas recomenda uma dieta geral saudável e equilibrada (274), sem citar aspectos específicos da terapia nutricional, como possíveis deficiências nutricionais e objetivos terapêuticos. Além disso, em uma revisão narrativa sobre considerações nutricionais para indivíduos submetidos a terapia prolongada com glicocorticoides, nosso grupo identificou a falta de estudos investigando estratégias nutricionais para a saúde musculoesquelética nessa população (96), como o aumento da ingestão proteica.

A importância da ingestão proteica para a saúde muscular é bem reconhecida na população em geral, e ingestões superiores à recomendação mínima diária (por exemplo, 1.5 g em vez de 0.8 g/kgMC/dia) têm sido sugeridas para populações com alto risco de perda muscular e sarcopenia (181). No que diz respeito à saúde óssea, evidências contemporâneas indicam que a proteína provavelmente exerce efeitos benéficos (10), com metanálises sugerindo um pequeno efeito positivo da maior ingestão de proteínas sobre a DMO (171,172) e a redução do risco de fraturas (172,173). Indivíduos com doenças reumáticas também podem se beneficiar de ingestões proteicas superiores à

recomendação mínima diária, devido ao seu alto risco de perda muscular e óssea. No entanto, não se sabe se fatores como inflamação crônica, uso frequente de fármacos catabólicos, como glicocorticoides, ou inatividade física podem limitar a eficácia do aumento da ingestão proteica nessa população.

O NHANES (*The National Health and Nutrition Examination Survey*) é um levantamento representativo da população dos EUA, que inclui dados demográficos, dietéticos e de saúde de um grande número de participantes, sendo uma fonte útil para explorar relações entre variáveis-chave associadas à saúde e ao estilo de vida. Assim, nosso objetivo foi investigar associações entre a ingestão dietética de proteínas e as massas magra e óssea em indivíduos com doenças reumáticas por meio dos dados do NHANES.

4.3. Métodos

Ciclos do NHANES e população de interesse

Analizamos dados de homens e mulheres adultos, de 18 a 80 anos, incluindo os ciclos de 2007 a 2018 do NHANES, conduzido pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA. Esses ciclos foram selecionados considerando a disponibilidade de dados representativos sobre os principais desfechos e outras variáveis relevantes. Nem todos os ciclos incluíram dados para todos os locais de imagem óssea, o que limitou o tamanho total da amostra. Ainda, diferentes desfechos incluíram subpopulações distintas, devido aos critérios de inclusão do NHANES para realização de cada análise. De forma breve, os desfechos de massa magra e DMO de corpo total incluíram indivíduos adultos até 59 anos. Já os desfechos de fêmur e coluna incluíram indivíduos de 18 a 80 anos nos biênios 2007-2008 e 2009-2010; indivíduos de 40 a 80 anos no biênio 2013-2014; e indivíduos de 50 a 80 anos no biênio 2017-2018. A Figura 4.1 apresenta um fluxograma resumindo a disponibilidade de dados, enquanto que uma versão mais detalhada que apresenta a amostragem à cada ciclo do NHANES pode ser encontrada na Figura 4.2.

Incluímos dados de qualquer participante que tenha respondido positivamente à pergunta: "Algum médico ou outro profissional de saúde já lhe disse que você tem ...", quando questionado sobre as doenças reumáticas disponíveis na pesquisa, nomeadamente artrite reumatoide, osteoartrite, artrite psoriática e gota. Essas condições diferem em

termos de apresentação clínica e implicações, mas compartilham fatores de risco associados à piora da saúde musculoesquelética, como aumento do estado inflamatório, uso crônico de glicocorticoides e predisposição a níveis reduzidos de atividade física e exercício devido à dor e incapacidade causadas pela doença (2). O protocolo original do NHANES foi aprovado pelo Comitê de Ética do CDC e do *National Center for Health Statistics*, e todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito.

Desfechos principais: massa magra e óssea

O NHANES utiliza exames de absorciometria de raios-X de dupla energia (DEXA) para fornecer medidas de composição corporal, incluindo ossos e tecidos moles, com exames específicos para corpo inteiro, fêmur e coluna vertebral. A massa magra total (excluindo o conteúdo ósseo) foi utilizada para investigar a associação entre ingestão proteica e massa magra. Para a massa óssea, analisamos a DMO do corpo inteiro, do colo femoral e da coluna lombar (g/cm^2). Todos os exames DXA foram realizados por técnicos de radiologia certificados utilizando densitômetros Hologic (Hologic, Inc., Bedford, Massachusetts) com o software APEX (versão 3.2). Documentação mais detalhada sobre o processo de escaneamento DEXA está disponível online (275).

Avaliação dietética

Os dados dietéticos foram obtidos a partir de registros de recordatório alimentar de 24 horas coletados pelo NHANES, nos quais as informações fornecidas pelos participantes foram inseridas em um software especializado que utiliza bancos de dados do *United States Department of Agriculture* (USDA) para determinar a composição nutricional dos alimentos. A ingestão alimentar foi avaliada por meio de dois recordatórios de 24 horas não consecutivos, sendo o primeiro realizado presencialmente e o segundo por telefone, conduzidos por profissionais treinados seguindo protocolos padronizados. Foi realizada uma média aritmética nas variáveis nutricionais dos dois recordatórios. Mais informações sobre os protocolos podem ser encontradas no documento do NHANES (276).

Variáveis selecionadas e análise estatística

Para investigar possíveis relações entre a ingestão proteica e as massas magra e óssea, utilizamos modelos de regressão linear generalizada multivariável. A DMO de corpo inteiro, de colo femoral e da coluna lombar, bem como a massa magra total do corpo, foram considerados como desfechos, enquanto a ingestão de proteína foi a principal variável de exposição. Um gráfico acíclico direcionado (*directed acyclic graph*, DAG) foi construído para identificar as variáveis de interesse e potenciais relações causais (Figura 4.3). Nos modelos estatísticos, consideramos a massa corporal, sexo, idade, atividade física, tempo de uso de glicocorticoides e categoria da doença como variáveis de confusão, e a ingestão energética total como mediadora. Essas variáveis foram consideradas essenciais para estimar o efeito direto da ingestão proteica sobre a massa magra ou a DMO, conforme indicado pelo DAG, e sua extração das bases de dados do NHANES é detalhada a seguir.

A atividade física foi derivada do *Global Physical Activity Questionnaire* (GPAQ), um questionário validado pela Organização Mundial da Saúde (277), para estimar níveis de atividade física, seguindo as instruções estabelecidas (278). Os participantes relataram o tempo gasto em uma semana típica em atividades moderadas e vigorosas relacionadas ao trabalho, transporte ou lazer. O tempo (em minutos) gasto em cada domínio foi multiplicado pelo valor metabólico equivalente (MET) recomendado pelo GPAQ, obtendo-se MET-minutos de atividade física. Essa variável contínua foi incluída como covariável no modelo. Além disso, para fins de caracterização, os participantes foram divididos em quatro grupos de acordo com os MET-minutos: <600 MET-minutos (equivalente a 150 minutos de atividade física moderada), 600-1200 MET-minutos, 1200-1800 MET-minutos e >1800 MET-minutos.

O uso de glicocorticoides foi obtido por meio do questionário de uso de medicamentos do NHANES (279). Participantes que relataram o uso de glicocorticoides nos últimos 30 dias sob os nomes genéricos "cortisona", "dexametasona", "hidrocortisona", "metilprednisolona", "prednisolona" e "prednisona" tiveram o tempo de uso (em dias) incluído como covariável no modelo. Aqueles que não relataram o uso de glicocorticoides nos últimos 30 dias foram classificados com 0 dias de uso.

A ingestão energética total é um importante mediador da relação entre proteína e variáveis biológicas (8), uma vez que o aumento na ingestão de proteína pode levar a um aumento no total energético caso os demais macronutrientes se mantenham constantes, influenciando a massa magra e óssea. Esse ajuste foi realizado pela inclusão dos três macronutrientes (carboidratos, gorduras e proteínas) como covariáveis nos modelos (280). Para lidar com a sub ou superestimação da ingestão alimentar, utilizamos a abordagem recomendada por Jessri et al. (281). A ingestão energética (IE) dos participantes foi comparada com sua necessidade energética estimada (NEE), calculada pela equação do *Dietary Reference Intakes* (174), utilizando a razão IE/NEE. Uma razão próxima de 1 (100%) sinaliza que o indivíduo reporta o consumo calorías suficientes de acordo com suas necessidades. Valores muito baixos ou muito elevados dessa razão indicam que o indivíduo está reportando níveis insuficientes ou excessivos de caloria tendo em vista sua necessidade diária. Assim, os recordatórios dos participantes foram categorizados como relato subestimado, relato plausível, ou relato superestimado de acordo com os valores de IE/NEE: <65%, 65%-135% e >135%. Esses pontos de corte foram estabelecidos de acordo com a variância encontrada na amostra, utilizando ± 1 desvios padrão para encontrar os pontos de corte (281). Essa variável categórica foi adicionada em todos os modelos como uma covariável.

Os pesos amostrais utilizados na análise foram obtidos utilizando os pesos amostrais dos recordatórios alimentares, divididos pelo número de ciclos incluídos. Os pesos amostrais foram obtidos dos bancos respectivos de cada biênio, e combinado num mesmo banco de dados através da divisão de cada peso pelo número de biênios utilizados na análise, seguindo as recomendações do NHANES. Esses pesos então foram considerados no delineamento amostral de todos os modelos (282). Modelos utilizaram como preditor principal a quantidade de proteína absoluta diária (g/dia) ou relativas à massa corporal (g/kgMC/dia). Modelos foram ajustados para massa corporal, sexo, idade, atividade física (MET-minutos), ingestão energética (por meio da inclusão de carboidratos [g] e gorduras [g]), categoria da doença (artrite reumatoide, osteoartrite, artrite psoriática e gota), tempo de uso de glicocorticoides (dias) e status do relato do recordatório.

Os modelos iniciais assumiram uma relação linear entre a ingestão proteica e a variável dependente. Gráficos de predição com resíduos parciais foram utilizados para avaliar o ajuste dos modelos e possíveis relações não lineares (283). Caso uma relação

não linear fosse identificada, termos polinomiais ou splines foram adicionados para melhorar o ajuste. Os modelos finais foram selecionados com base nos gráficos de resíduos parciais e no critério de informação de Akaike (AIC). Para modelos lineares, resultados são apresentados na forma da mudança média no desfecho associado ao aumento de 50 g/dia de ingestão de proteína (para proteína absoluta), ou 1 g/kgMC/dia (para proteína relativa à massa corporal). Para modelos não lineares, os resultados são apresentados na forma da significância estatística dos termos do modelo, assim como gráficos de predição produzidos através de médias marginais. Modelos simples não ajustados também foram feitos para comparação.

As análises foram conduzidas no R (versão 4.2.0), utilizando o pacote ‘survey’ (284), com os pesos amostrais considerados através da função ‘svydesign’ e modelos criados a partir da função ‘svyglm’. Predições foram feitas com o pacote ‘marginaleffects’ e visualizadas com ‘ggplot2’. Um nível de significância de 0.05 foi adotado. O Código e dados para reproduzir essa análise estatística estão disponíveis na página do GitHub do autor principal da tese e do artigo original, em: https://github.com/gp-esteves/nhanes_rheumatic_diseases.

4.4. Resultados

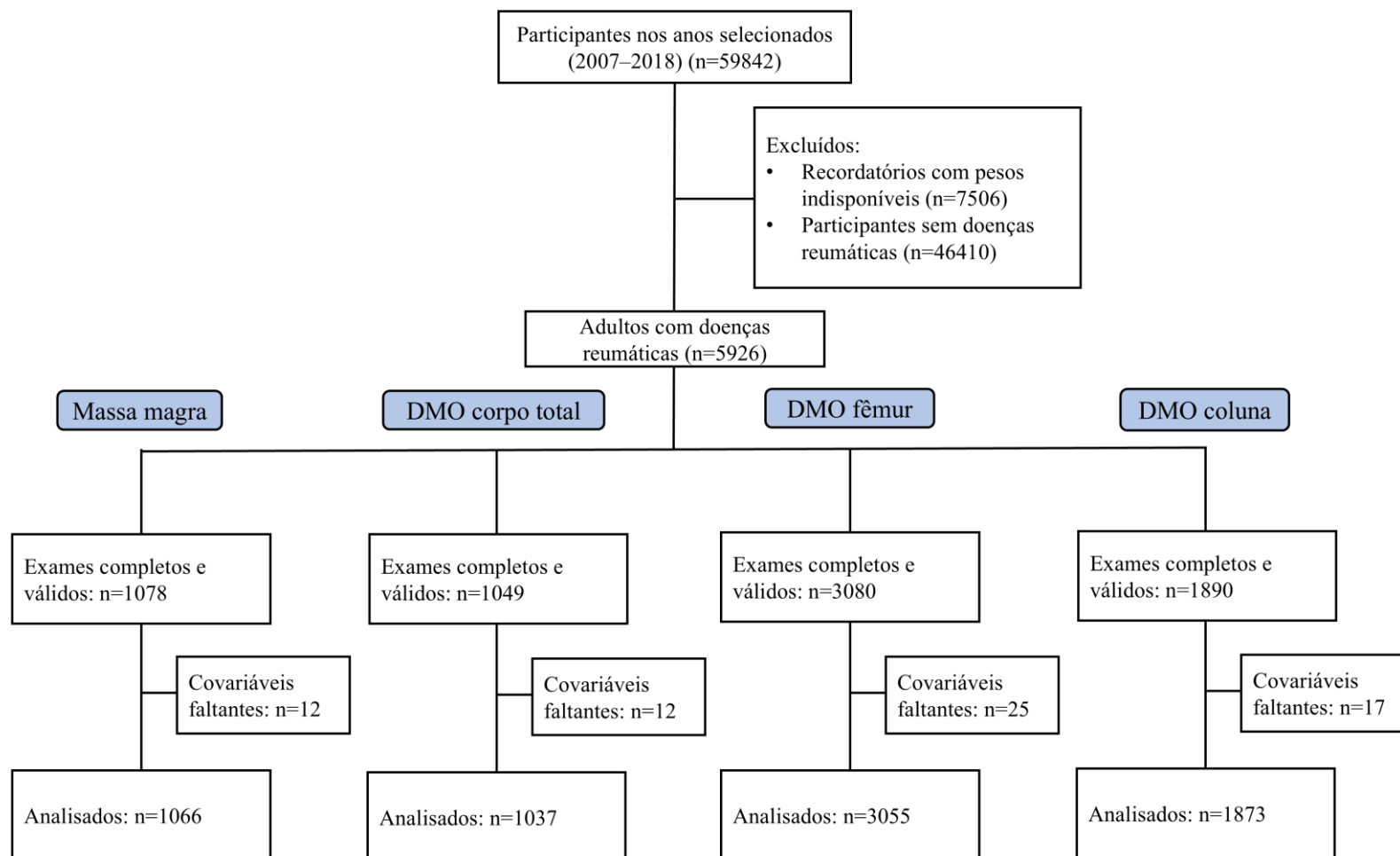
Características dos participantes

Dados de 59842 participantes estavam disponíveis nos ciclos do NHANES, dos quais 5926 permaneceram após a seleção de participantes adultos com doenças reumáticas (Figura 4.1). Os participantes foram então excluídos devido à falta de medições de DEXA ou à classificação do exame como inválido pelo NHANES (Figura 4.2), resultando em 1066 participantes para o desfecho de massa magra e 1037, 3055 e 1873 participantes para os desfechos de DMO do corpo inteiro, colo femoral e coluna, respectivamente. As covariáveis ausentes foram mínimas (entre 12 e 25, dependendo do desfecho) e ocorreram principalmente devido a respostas incompletas no GPAQ. A junção desses participantes resultou em uma amostra total de 3936 indivíduos.

Os participantes tinham idade média de 60 anos (desvio padrão [DP] 14). A maioria possuía ensino superior incompleto ou curso técnico (1247, 32%) e se encontrava entre 1 a 2 vezes acima da linha da pobreza (1541, 42%), era composta por mulheres (2170,

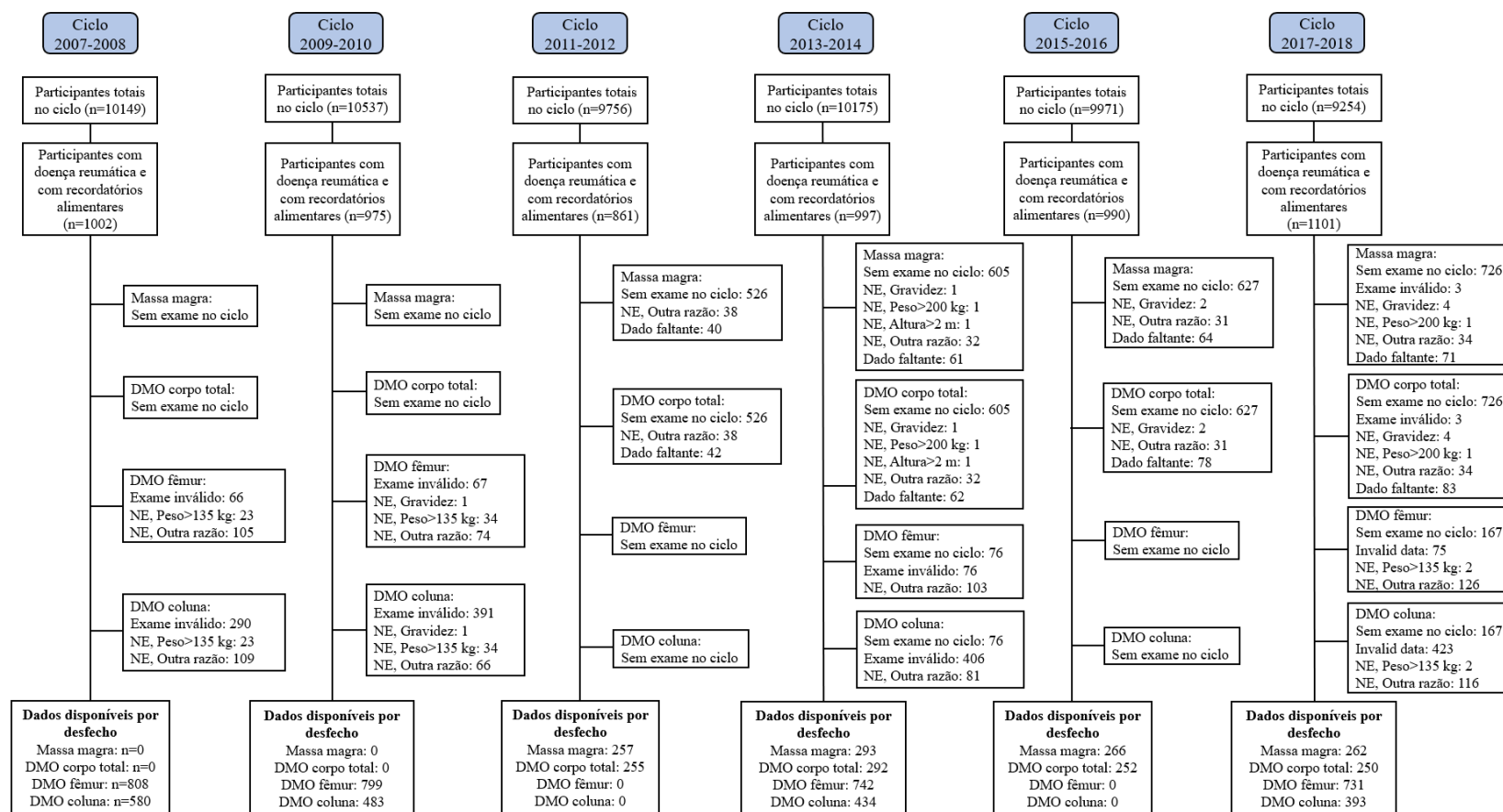
55%), de etnia branca não hispânica (2118, 54%), com índice de massa corporal (IMC) elevado (30.4, DP 6.7). A ingestão média de proteína estava acima da recomendação mínima atual (ou seja, 0.8 g/kgMC/dia), sendo, em média, 0.93 (DP 0.45) g/kgMC/dia. A duração média do uso de glicocorticoides foi de 73 dias, embora com variância considerável (DP 686 dias), indicando que alguns indivíduos faziam uso de glicocorticoides por mais de 2 anos. A maioria dos indivíduos era fisicamente inativo (1954, 50%) e estava abaixo do ponto de corte mínimo de 600 MET-minutos de atividade física por semana (equivalente a 150 minutos de atividade física de intensidade moderada). O escore T médio do colo femoral foi de -0.9 (DP 1.2), valor condizente com as características etárias da população investigada (Tabela 4.1).

Figura 4. 1. Fluxograma da seleção de participantes do Estudo II



Fonte: elaboração própria.

Figura 4. 2. Fluxograma detalhado dos participantes incluídos em cada ciclo do NHANES



“Exames inválidos” = área escaneada insuficiente, exame parcial, ou excesso de ruído no exame. “Sem exame no ciclo” = participante foi incluso no ciclo do NHANES, mas não na subamostra daquele exame em particular. “NE” = não examinado, quando o participante estava elegível para o exame, mas não pôde realizar devido a algum problema, como recusa, gravidez, peso acima do limite tolerado para o DEXA. Fonte: elaboração própria

Tabela 4. 1. Características dos participantes do Estudo II

Característica	Geral, N = 3936	Artrite reumatoide, N = 1057	Osteoartrite, N = 2045	Artrite psoriática, N = 54	Gota, N = 780
Idade (anos)	60 (14)	58 (13)	61 (13)	51 (12)	62 (14)
Sexo					
Masculino	1766 (45%)	422 (40%)	729 (36%)	23 (43%)	592 (76%)
Feminino	2170 (55%)	635 (60%)	1316 (64%)	31 (57%)	188 (24%)
Etnia					
Americano de origem mexicana	378 (9.6%)	158 (15%)	160 (7.8%)	3 (5.6%)	57 (7.3%)
Hispanicos	310 (7.9%)	114 (11%)	147 (7.2%)	4 (7.4%)	45 (5.8%)
Brancos não-hispanicos	2118 (54%)	416 (39%)	1284 (63%)	32 (59%)	386 (49%)
Pretos não-hispanicos	820 (21%)	301 (28%)	309 (15%)	10 (19%)	200 (26%)
Outro	310 (7.9%)	68 (6.4%)	145 (7.1%)	5 (9.3%)	92 (12%)
Nível educacional					
Fundamental incompleto	343 (8.7%)	85 (11%)	115 (5.6%)	4 (7.4%)	139 (13%)
9º ao 11º ano	545 (14%)	106 (14%)	243 (12%)	8 (15%)	188 (18%)
Ensino médio completo ou equivalente	946 (24%)	197 (25%)	479 (23%)	14 (26%)	256 (24%)
Ensino superior incompleto ou curso técnico	1247 (32%)	211 (27%)	688 (34%)	14 (26%)	334 (32%)
Ensino superior completo	850 (22%)	181 (23%)	516 (25%)	14 (26%)	139 (13%)
Índice renda familiar/linha da pobreza¹					
<1	715 (20%)	131 (18%)	305 (16%)	13 (25%)	266 (27%)
Entre 1 e 2	1541 (42%)	308 (43%)	793 (42%)	20 (39%)	420 (43%)
>3	1379 (38%)	282 (39%)	795 (42%)	18 (35%)	284 (29%)
Altura (m)	166.4 (10.3)	165.2 (10.1)	165.4 (10.2)	166.0 (9.9)	170.7 (9.5)
Peso corporal (kg)	84.3 (21.0)	82.2 (20.4)	83.3 (21.3)	85.1 (18.3)	89.7 (20.1)
IMC (kg/m ²)	30.4 (6.7)	30.1 (6.7)	30.4 (7.0)	30.9 (6.7)	30.7 (6.0)

Uso de glicocorticoides (dias)	73 (686)	158 (955)	32 (458)	68 (497)	67 (748)
MET-minutos	2722 (5343)	3143 (6161)	2469 (4935)	3547 (5335)	2757 (5145)
Nível de atividade física					
< 600 MET-min/semana	1954 (50%)	527 (50%)	1029 (50%)	22 (41%)	376 (48%)
600-1200 MET-min/ semana	395 (10%)	108 (10%)	205 (10%)	6 (11%)	76 (9.7%)
1200-1800 MET-min/ semana	284 (7.2%)	66 (6.2%)	157 (7.7%)	7 (13%)	54 (6.9%)
>1800 MET-min/ semana	1303 (33%)	356 (34%)	654 (32%)	19 (35%)	274 (35%)
Ingestão energética (kcal)	1930 (804)	1889 (825)	1920 (773)	2061 (827)	2006 (849)
Ingestão de carboidratos (g)	231 (102)	229 (101)	231 (101)	241 (99)	235 (106)
Ingestão de proteína (g)	76 (34)	73 (35)	75 (33)	78 (34)	81 (35)
Ingestão de proteína (g/kgMC/dia)	0.93 (0.45)	0.93 (0.51)	0.94 (0.43)	0.94 (0.41)	0.93 (0.43)
Ingestão de gordura (g)	75 (38)	73 (39)	75 (36)	82 (43)	77 (38)
Massa magra (kg)	54.1 (13.4)	52.1 (12.6)	53.3 (13.3)	52.0 (12.3)	60.5 (13.2)
DMO corpo inteiro (g/cm ²)	1.112 (0.121)	1.103 (0.124)	1.107 (0.119)	1.081 (0.112)	1.151 (0.116)
DMO colo femoral (g/cm ²)	0.776 (0.154)	0.809 (0.153)	0.760 (0.153)	0.794 (0.131)	0.781 (0.153)
T-score de DMO de colo femoral	-0.9 (1.2)	-0.9 (1.2)	-1.0 (1.2)	-0.7 (1.0)	-0.8 (1.1)
DMO de coluna (g/cm ²)	1.019 (0.174)	1.009 (0.171)	1.005 (0.173)	0.996 (0.150)	1.072 (0.174)

Dados são médias (DP) para variáveis contínuas e n (%) para variáveis categóricas. IMC = índice de massa corporal. MET = equivalente metabólico.

¹ O índice é calculado utilizando a renda familiar dividida pela linha da pobreza dos Estados Unidos. Um índice menor ou igual a 1 significa que a família se encontra abaixo da linha da pobreza, e maior que 1, acima. O valor da linha da pobreza é variável de acordo com o estado e o número de pessoas no domicílio.

Massa magra

Modelos não ajustados mostraram uma associação positiva entre a massa magra e a ingestão diária absoluta de proteína (Coeficiente: 7.49 kg de massa magra por 50 g/dia de proteína [95%CI 5.78 a 9.20], $p<0.0001$) (Figura 4.4, painel A). Essa associação positiva foi mantida, mas reduzida, após o ajuste para variáveis de confusão (Figura 4.3). Para a ingestão absoluta, um modelo linear apresentou o melhor ajuste, com um coeficiente de 1.54 kg de massa magra por 50 g/dia de proteína [95%CI 0.79 a 2.28], $p<0.001$). Para a ingestão relativa, um modelo não linear com um termo polinomial quadrático apresentou o melhor ajuste (termo polinomial $p<0.001$) (Figura 4.5, painéis A e B). Previsões pontuais podem ser vistas nas Tabelas 4.2 e 4.3, sugerindo uma relação positiva entre ingestão de proteína e massa magra até aproximadamente 1.6 g/kgMC/dia de ingestão de proteína, sem aumentos adicionais na massa magra para valores superiores a esse limite.

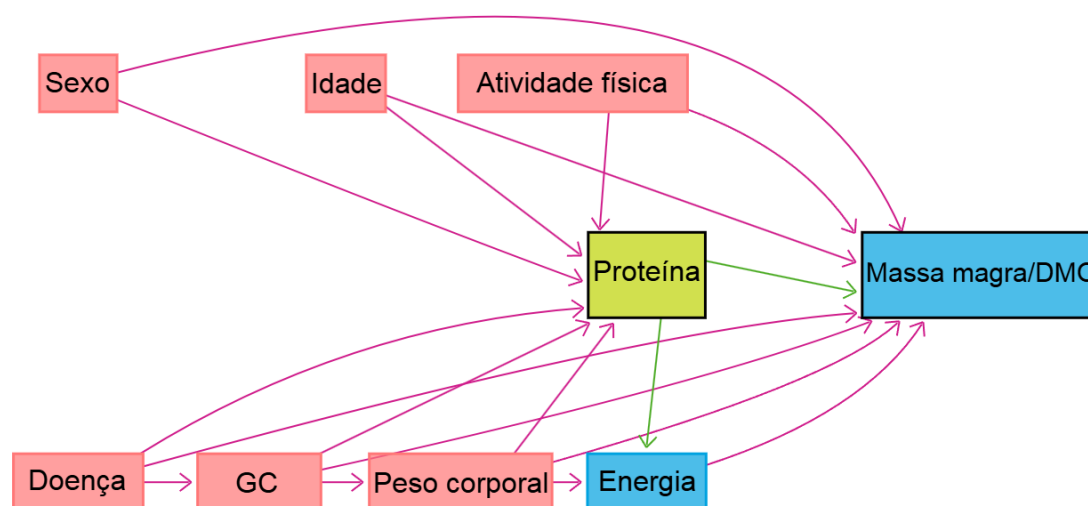
Densidade mineral óssea

Modelos de regressão linear não ajustados mostraram uma associação positiva entre a ingestão de proteína e a DMO medida no corpo inteiro (Coeficiente: 0.0541 g/cm² de DMO por 50 g/dia de proteína [95%CI 0.0388 a 0.0694], $p<0.0001$), no colo femoral (Coeficiente: 0.0530 g/cm² de DMO por 50 g/dia de proteína [95%CI 0.0404 a 0.0656], $p<0.0001$) e na coluna lombar (Coeficiente: 0.0342 g/cm² de DMO por 50 g/dia de proteína [95%CI 0.0205 a 0.0480], $p<0.0001$) (Figura 4.4, painéis B, C e D). Após o ajuste para variáveis de confusão, apenas a associação positiva entre a ingestão de proteína e a DMO do colo femoral foi mantida. Para a ingestão absoluta de proteína, um termo polinomial quadrático apresentou o melhor ajuste (termo polinomial $p<0.001$), com previsões sugerindo ausência de aumento adicional na DMO do colo femoral após aproximadamente 150 g/dia de ingestão (Figura 4.5, painel E, e Tabela 4.1 e 4.2). Para a ingestão relativa de proteína, um termo de spline natural com dois nós posicionados em cada tercil apresentou o melhor ajuste (termo de spline $p=0.005$), com previsões indicando ausência de aumento adicional na DMO acima de aproximadamente 1,2 g/kgMC/dia de ingestão de proteína (Figura 4.5, painel F, e Tabela 4.1 e 4.2).

Associações não lineares e lineares apresentaram o melhor ajuste para a DMO do corpo inteiro e da coluna, respectivamente, mas nenhuma delas foi significativamente

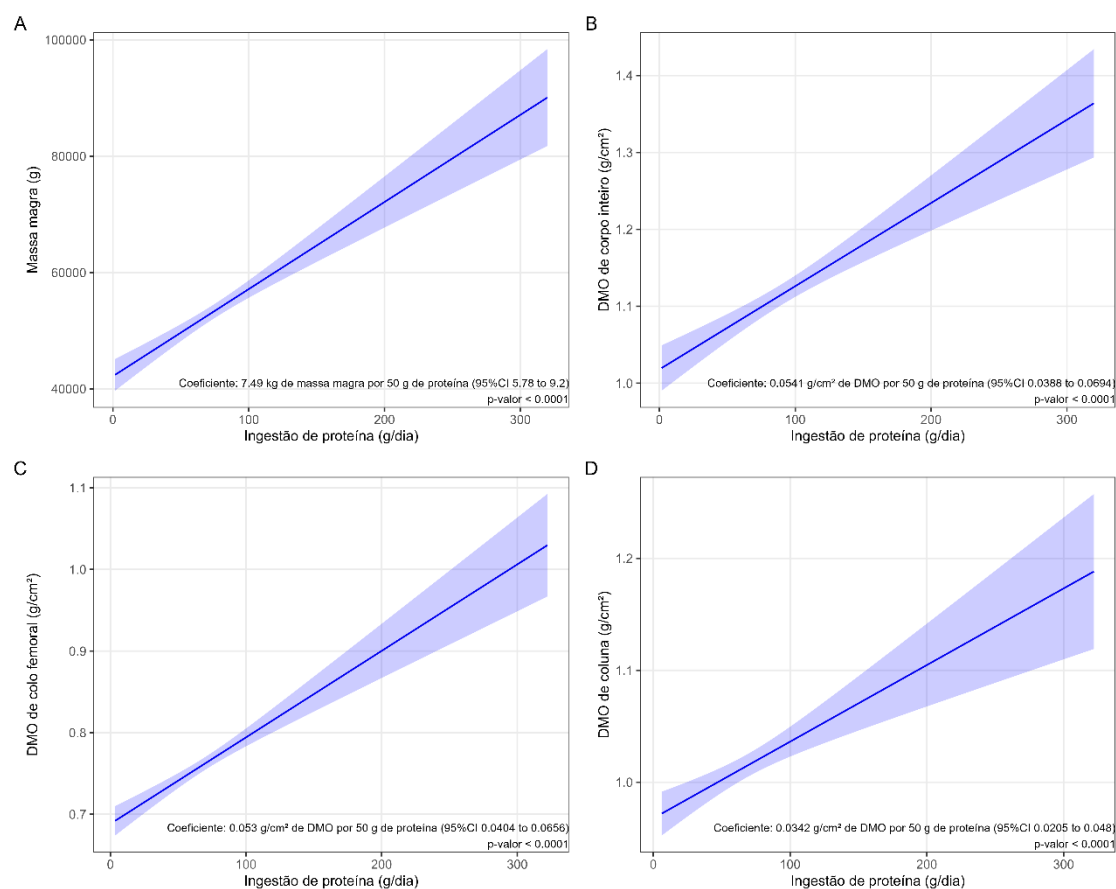
associada à ingestão de proteína, seja em valores absolutos ou relativos (todas $p > 0.05$, Figura 4.5, painéis C, D, G, H). A análise da associação entre proteína e escores T do colo femoral apresentou resultados semelhantes aos da DMO do colo femoral, com uma associação polinomial significativa entre a ingestão absoluta de proteína e os escores T (termo polinomial $p < 0.001$) e um termo de spline significativo ($p = 0.005$) para a ingestão relativa de proteína (Figura 4.6 e Tabela 4.1 e 4.2).

Figura 4. 3. Gráfico acíclico direcionado das relações entre massa magra e óssea e variáveis relevantes



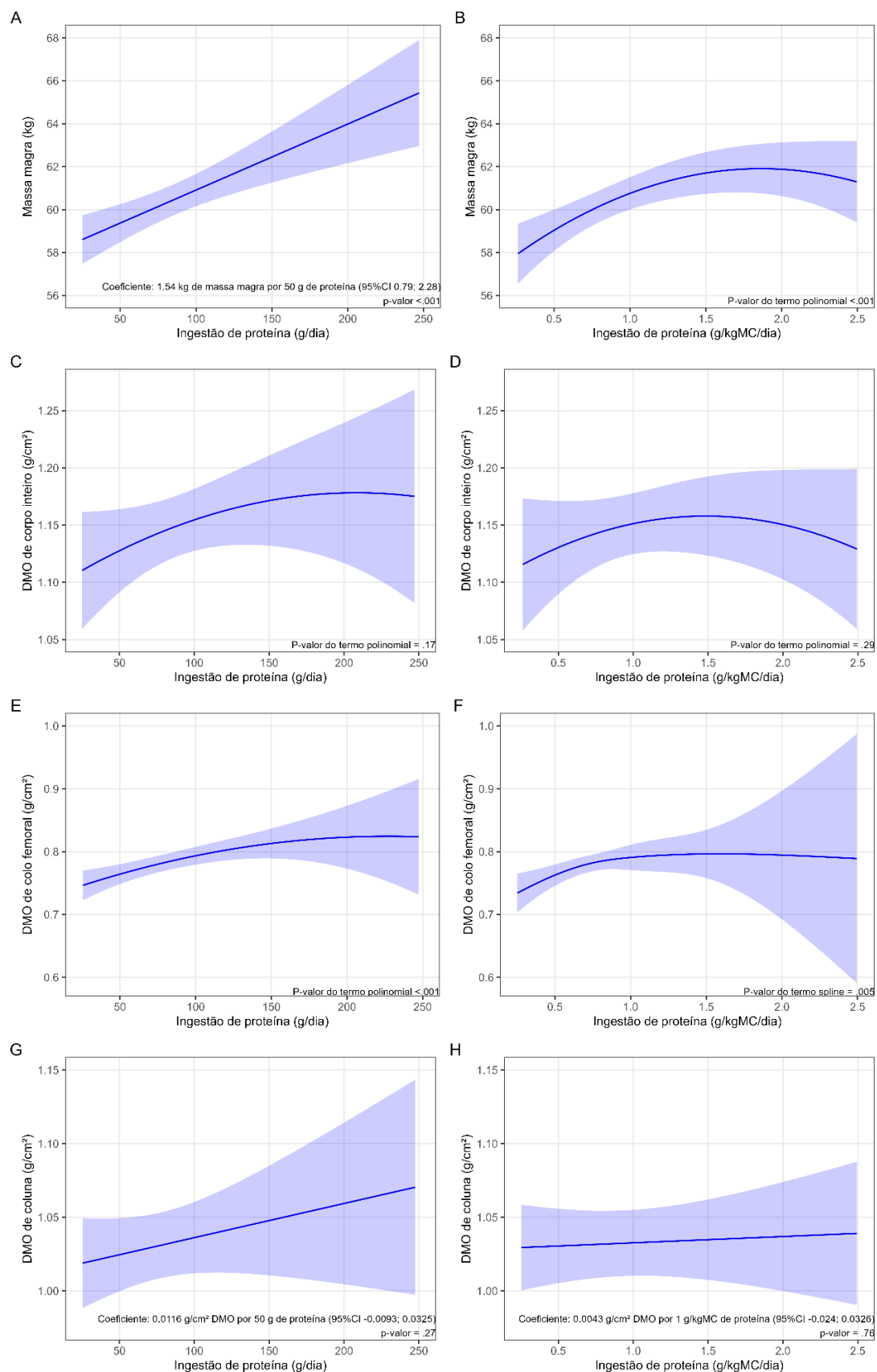
Variáveis em rosa são fatores de confusão; variáveis em azul são mediadores (energia) ou desfechos (massa magra e densidade mineral óssea); a variável em verde é a exposição. GC = glicocorticoide; DMO = densidade mineral óssea. Fonte: elaboração própria.

Figura 4. 4. Gráficos de pontos das associações não ajustadas entre consumo de proteína e densidade mineral óssea



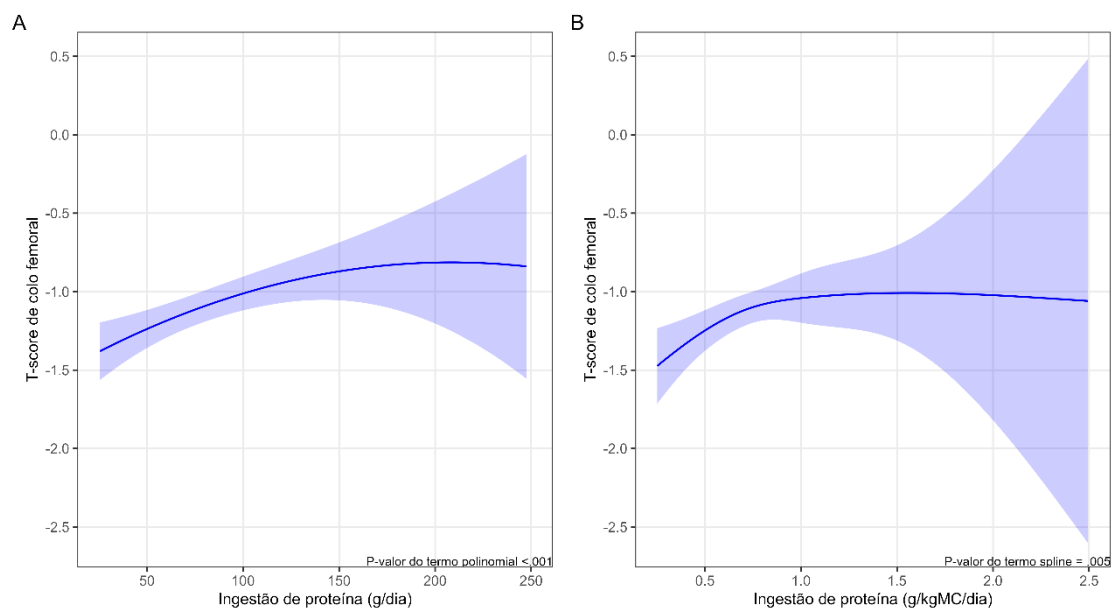
Os gráficos mostram a associação entre ingestão de proteína absoluta e massa magra (A), DMO de corpo inteiro (B), de colo femoral (C) e coluna (D). A linha destacada mostra a tendência do modelo, acompanhada por intervalo de confiança de 95%. Coeficientes e p-valores também são apresentados. Apenas proteína absoluta foi usada como preditor, pois a proteína ajustada pelo peso corporal compreende uma forma de ajuste. Fonte: elaboração própria.

Figura 4. 5. Gráficos de predição da associação entre proteína e massa magra ou massa óssea através de modelos ajustados



Os gráficos mostram a associação estimada pelo modelo entre a massa magra (A e B) ou densidade mineral óssea (C até H) e a ingestão de proteína (g/dia ou g/kgMC/dia), mantendo covariáveis fixas nas suas respectivas médias. A linha destacada mostra a tendência do modelo, acompanhada pelo seu intervalo de confiança de 95%. P-valores de cada modelo também são apresentados. Fonte: elaboração própria.

Figura 4. 6. Gráficos de predição da associação entre ingestão de proteína e t-scores de colo femoral através de modelos ajustados



Gráficos mostram a associação entre proteína absoluta (A) e relativa ao peso corporal (B) e t-scores de colo femoral. A linha destacada mostra a tendência modelo, acompanhada por intervalo de confiança de 95%. Coeficientes e p-valores também são apresentados. Fonte: elaboração própria.

Tabela 4. 2. Predições pontuais de acordo com a ingestão de proteína absoluta utilizando os modelos gerados

Desfecho	Predição de acordo ingestão de proteína (g/dia)					
	30 g	60 g	90 g	120 g	150 g	187.5 g
Massa magra (kg)	58.7 (57.7, 59.8)	59.7 (58.9, 60.4)	60.6 (60, 61.2)	61.5 (60.8, 62.2)	62.5 (61.4, 63.5)	63.6 (62.1, 65.1)
DMO de corpo inteiro (g/cm ²)	1.1108 (1.0633, 1.1582)	1.1314 (1.1012, 1.1615)	1.1482 (1.1252, 1.1711)	1.1609 (1.1342, 1.1875)	1.1697 (1.1339, 1.2056)	1.1752 (1.1238, 1.2267)
DMO de Colo femoral (g/cm ²)	0.7563 (0.7353, 0.7772)	0.7769 (0.7641, 0.7896)	0.7941 (0.7819, 0.8064)	0.8081 (0.7925, 0.8237)	0.8189 (0.7956, 0.8421)	0.8276 (0.7859, 0.8693)
T-score colo femoral	-1.35 (-1.52, -1.18)	-1.19 (-1.29, -1.08)	-1.05 (-1.15, -0.95)	-0.95 (-1.07, -0.82)	-0.87 (-1.06, -0.69)	-0.82 (-1.15, -0.5)
DMO de coluna (g/cm ²)	1.0219 (0.9932, 1.0505)	1.0287 (1.0077, 1.0496)	1.0355 (1.0167, 1.0542)	1.0423 (1.0186, 1.0659)	1.0491 (1.0165, 1.0816)	1.0576 (1.0117, 1.1035)

Valores dentro dos parênteses são intervalos de confiança de 95%.

Tabela 4. 3. Predições pontuais de acordo com a ingestão de proteína relativa ao peso corporal utilizando os modelos gerados

Desfecho	Predição de acordo ingestão de proteína (g/kgMC/dia)					
	0.4 g/kg	0.8 g/kg	1.2 g/kg	1.6 g/kg	2.0 g/kg	2.5 g/kg
Massa magra (kg)	58.6 (57.5, 59.7)	60.2 (59.5, 60.8)	61.2 (60.6, 61.9)	61.8 (61, 62.6)	61.8 (60.8, 62.9)	61.2 (59.5, 62.8)
DMO de corpo inteiro (g/cm ²)	1.121 (1.0748, 1.1673)	1.1424 (1.1167, 1.1682)	1.1538 (1.1289, 1.1788)	1.1553 (1.1223, 1.1884)	1.147 (1.1032, 1.1908)	1.1232 (1.0571, 1.1894)
DMO de Colo femoral (g/cm ²)	0.7584 (0.7373, 0.7795)	0.7905 (0.7782, 0.8028)	0.8003 (0.7748, 0.8258)	0.8032 (0.7568, 0.8495)	0.802 (0.6997, 0.9044)	0.7977 (0.6002, 0.9951)
T-score colo femoral	-1.33 (-1.5, -1.17)	-1.08 (-1.18, -0.98)	-1.02 (-1.23, -0.81)	-1.01 (-1.38, -0.64)	-1.02 (-1.82, -0.22)	-1.06 (-2.6, 0.48)
DMO de coluna (g/cm ²)	1.0317 (1.0068, 1.0565)	1.0334 (1.0141, 1.0526)	1.0351 (1.0158, 1.0543)	1.0367 (1.0121, 1.0613)	1.0384 (1.0056, 1.0712)	1.0405 (0.9957, 1.0853)

Valores dentro dos parênteses são intervalos de confiança de 95%.

4.5. Discussão

Investigamos as associações entre a ingestão de proteína, a massa magra e a massa óssea em indivíduos com doença reumática utilizando dados do NHANES. Após o ajuste para fatores de confusão relevantes, observamos uma associação positiva entre a ingestão diária de proteína e a massa magra, bem como a DMO do colo do fêmur, com modelos não lineares indicando um efeito de platô em aproximadamente 1.6 e 1.2 g/kgMC/dia para a massa magra e o colo do fêmur, respectivamente. Esses resultados sugerem que uma ingestão proteica superior à recomendação diária pode ser uma meta dietética prudente para indivíduos com doença reumática.

Nós encontramos uma associação positiva entre a ingestão de proteína e a massa magra até aproximadamente 1.6 g/kg de massa corporal/dia em adultos até 59 anos, e este achado está alinhado com as evidências atuais em outras populações com alto risco de perda muscular (180,285). A proteína é essencial para o desenvolvimento e a manutenção da massa muscular, fornecendo aminoácidos essenciais para a síntese proteica muscular (9). Os valores de referência para a ingestão mínima diária de proteína são majoritariamente baseados em estudos de balanço nitrogenado, com o objetivo de evitar perdas líquidas de nitrogênio na população em geral (174). No entanto, algumas populações apresentam maior risco de perda muscular devido a fatores como resistência anabólica (resposta prejudicada ao estímulo anabólico), observada em idosos (286); estímulo catabólico aumentado induzido por uma doença, como na caquexia do câncer (287); ou tratamento farmacológico, como o uso de glicocorticoides (200). Nesses casos, uma maior ingestão de proteína pode ser necessária, como demonstrado na população idosa, onde estudos sugerem uma necessidade proteica aumentada (1.2–1.3 g/kgMC/dia (288)). No presente estudo, observamos uma associação não linear entre a ingestão de proteína e a massa magra até aproximadamente 1.6 g/kg de massa corporal/dia, sugerindo que adultos não idosos com doença reumática também podem se beneficiar de uma ingestão proteica superior à recomendação diária, como observado em outras populações.

Também observamos uma associação positiva entre a ingestão absoluta de proteína e a DMO do colo do fêmur em indivíduos de 18 a 80 anos. A proteína desempenha papéis estruturais e metabólicos na saúde óssea, correspondendo a aproximadamente metade do volume ósseo e a um terço de sua massa (289). Além disso, estimula a atividade de hormônios anabólicos e de outros mediadores importantes da remodelação óssea, como o IGF-1 (290). A proteína pode influenciar a saúde óssea também por meio do aumento

da massa magra, que é compreendida como um determinante indireto importante da massa óssea (10). Na presente análise, a ingestão absoluta de proteína esteve associada significativamente à DMO do colo do fêmur, mas não à DMO corporal total ou da coluna lombar. De forma semelhante, Mangano et al. (291) relataram que diferentes padrões alimentares ricos em proteínas estavam associados à massa óssea no colo do fêmur, mas não em outros locais, em um grande grupo de homens e mulheres adultos e idosos. O fêmur é frequentemente considerado como um local mais responsivo à sobrecarga induzida pela atividade física e, como tal, pode apresentar uma taxa de remodelação mais elevada, tornando-se potencialmente mais sensível também a fatores dietéticos (292). Entretanto, é importante considerar que a ausência de um efeito significativo do consumo de proteína na DMO de corpo total e de coluna pode ter se dado não por razões fisiológicas relevantes, mas por razões amostrais. Por exemplo, as subpopulações que compreendem a análise de corpo total (adultos até 59 anos), fêmur e coluna (adultos e idosos) são distintas. Ainda, os tamanhos amostrais foram menores na análise de DMO de coluna em comparação ao fêmur, o que pode ter implicado na ausência da identificação de uma associação relevante da ingestão de proteína com esse desfecho.

É importante destacar que as magnitudes das associações aqui relatadas foram de pequenas a moderadas. Isso está de acordo com achados anteriores que sugerem que intervenções para aumentar a ingestão de proteína são eficazes para aumentar a massa magra e a força apenas quando combinadas com treinamento de força ou quando direcionadas a indivíduos sarcopênicos ou frágeis (293). Isso sugere que intervenções focadas no aumento da ingestão proteica podem precisar ser associadas ao treinamento físico para alcançar benefícios clinicamente relevantes. No entanto, vale ressaltar que o declínio progressivo da massa muscular que leva à sarcopenia corresponde a uma redução de 3 a 8% da massa muscular por década (294). Se esse declínio gradual e relativamente pequeno puder ser parcialmente prevenido por uma maior ingestão proteica, mesmo um efeito protetor modesto pode ter relevância clínica a longo prazo. No que diz respeito à saúde óssea, a associação observada em nosso estudo foi ainda menor, e, de fato, a relação entre ingestão proteica e densidade óssea é menos estabelecida na literatura. Em um estudo anterior de nosso grupo conduzido em indivíduos idosos, não encontramos associação entre fatores dietéticos e a DMO (295), embora esse estudo tenha contado com um tamanho amostral consideravelmente menor. Identificar preditores nutricionais da densidade óssea é desafiador, pois o tecido ósseo possui uma taxa de renovação lenta, e,

portanto, medições pontuais da ingestão dietética podem não ser capazes de capturar completamente essas associações subjacentes, a menos que reflitam o consumo de longo prazo do indivíduo. Esse fator pode explicar, ao menos em parte, a maior magnitude das associações observadas entre a ingestão de proteína e a massa magra em comparação à massa óssea em nosso estudo.

Um ponto interessante em nosso estudo foi a grande diferença nas estimativas entre as análises ajustadas e não ajustadas. Embora ambos os modelos tenham mostrado uma associação positiva entre a ingestão de proteína e as massas magra e óssea, o ajuste para variáveis de confusão levou a uma redução considerável no tamanho do efeito. Isso sugere que a relação entre proteína, osso e massa magra pode ser fortemente enviesada se variáveis de confusão não forem consideradas. Neste estudo, utilizamos um DAG e o conhecimento atual sobre o tema para selecionar e ajustar variáveis que provavelmente confundiriam nossos resultados, favorecendo assim estimativas mais precisas. Além disso, ajustamos para o papel da ingestão energética, incluindo todos os macronutrientes como covariáveis no modelo. Esse é um ponto particularmente importante, pois é difícil distinguir a influência da proteína per se de sua contribuição para o balanço energético total. Estudos observacionais frequentemente ajustam a energia incluindo a ingestão total de energia como covariável no modelo ou utilizando o método dos resíduos (296). No entanto, estimativas baseadas nessas estratégias podem ser enviesadas, conforme sugerido por Tomova et al. (280). Estudos observacionais futuros devem buscar ajustar adequadamente o papel da ingestão energética e outros potenciais fatores de confusão, caso tenham como objetivo estimar o efeito causal direto da proteína sobre esses desfechos.

Esta investigação possui limitações. Devido à natureza da remodelação óssea, é desafiador para estudos transversais capturar as associações entre variáveis nutricionais e o osso. Estudos futuros utilizando grandes bases de dados longitudinais são necessários para esclarecer melhor essa questão. O erro de medição sempre estará presente na estimativa da ingestão de nutrientes a partir de recordatórios alimentares e outros questionários, o que pode impactar a precisão dos resultados (297). Além disso, apenas as doenças reumáticas avaliadas no questionário médico do NHANES – artrite reumatoide, osteoartrite, artrite psoriática e gota – puderam ser analisadas. A realização de uma análise semelhante em outras condições associadas à perda muscular e óssea, como lúpus eritematoso sistêmico, seria útil para estender esses achados a outras doenças

reumáticas. Por fim, é importante ressaltar que este estudo é baseado em uma população representativa do Estados Unidos. A replicação de pesquisas dessa natureza no Brasil é essencial tendo em vista as diferenças socioeconômicas que indivíduos com doenças reumáticas possuem comparados aos indivíduos de países mais ricos. Por fim, é essencial interpretar os achados deste estudo delimitando-os às suas subpopulações selecionadas. Os achados de associação entre massa magra e proteína estão restritos aos indivíduos analisados, nomeadamente, adultos com 18 a 59 anos com as doenças reumáticas mencionadas. Para os achados de colo femoral, os resultados estão restritos a indivíduos de 18 a 80 anos, sobretudo os mais idosos, que compuseram a maioria dessa amostra. Estudos que explorem estas associações em outras faixas etárias são desejados para confirmar estes achados.

4.6. Conclusão

Em conclusão, após ajuste para variáveis de confusão, a ingestão de proteína esteve positivamente associada à massa magra em indivíduos adultos com doença reumática até 59 anos, e à DMO do colo do fêmur em adultos e idosos. As associações foram não-lineares, com ingestões de até 1.6 ou 1.2 g/kgMC/dia associadas ao aumento da massa magra e da DMO do colo do fêmur. Essas associações são consistentes com a literatura sobre indivíduos sem doenças reumáticas, alinhando-se às recomendações para aumentar a ingestão proteica em populações com alto risco de perda muscular e óssea.

Os achados deste trabalho sugerem que uma ingestão de proteína superior à atual recomendação pode ser um objetivo prudente para a terapia nutricional em indivíduos com doenças reumáticas. Além disso, nosso estudo fornece uma justificativa para o desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados futuros para testar a eficácia e viabilidade de dietas com maior teor proteico na proteção da saúde musculoesquelética nessa população.

Capítulo 5. Estudo III: A influência do treinamento físico na saúde óssea de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico após pulsoterapia com glicocorticoides

Este trabalho teve como objetivo principal avaliar o efeito de uma intervenção de treinamento físico na saúde óssea de pacientes com LES após pulsoterapia com GCs. O manuscrito relacionado aos resultados deste trabalho atualmente está sendo preparado para submissão em periódico científico. Outros artigos relacionados ao projeto geral já foram publicados, entre eles, o artigo de protocolo do estudo (298) e uma análise qualitativa das barreiras e motivadores para a realização de exercício físico reportados pelas participantes com LES (299).

5.1. Introdução

GCs são hormônios corticosteroides produzidos endogenamente mediante ativação do eixo HPA. Fisiologicamente, atuam na resposta corporal ao estresse através de mecanismos de transativação e transrepressão gênica (300). GCs exercem ações imunológicas, aumentando a expressão de proteínas anti-inflamatórias e inibindo proteínas pro-inflamatórias, ao passo que modulam a atividade de células imunes específicas (129). Ainda, GCs possuem funções metabólicas, como aumento da via da neoglicogênese, aumento da lipólise e da mobilização de aminoácidos, que favorecem a homeostase glicêmica. Simultaneamente, GCs conservam a glicose plasmática através da inibição da captação de glicose pelo tecido adiposo e pelo tecido muscular (301).

Apesar dos benefícios clínicos dos GCs, exposição crônica a esses medicamentos pode ter efeitos adversos importantes, como distúrbios no metabolismo de glicose e de lipídios, mas sobretudo, acarretando na perda de massa magra e massa óssea (61,132). A terapia com GCs favorece a perda óssea através do aumento na reabsorção óssea, que ocorre devido ao aumento na diferenciação de osteoclastos através da sua ativação por RANKL (302), e redução da formação óssea, sobretudo no longo prazo, que se dá pela redução da diferenciação e aumento de apoptose de osteoblastos (303). Assim, a terapia com GCs tem profundo impacto na saúde óssea, sendo caracterizada como a causa mais comum de osteoporose secundária (6), aumentando significativamente o risco de fraturas em tratamentos prolongados (29).

A pulsoterapia com GCs é uma forma de tratamento com o intuito de reduzir a atividade da doença e trazer benefícios clínicos maiores que apenas a terapia oral (304). Essa estratégia é tipicamente utilizada em pacientes de LES, doença reumática de caráter autoimune e inflamatório, de grande heterogeneidade clínica, onde anticorpos produzidos pelo sistema imune reagem a moléculas contendo ácidos nucleicos, gerando inflamação exacerbada e dano tecidual (130,133).

Embora a pulsoterapia tenha eficácia na redução da atividade da doença no LES, tem também efeitos adversos, que são em grande parte dose-dependente (305). Assim, terapias coadjuvantes que possam amenizar os efeitos adversos de tais medicações são altamente desejáveis. Especificamente, estratégias que focam na mudança do estilo de vida, como intervenções de exercício físico, são uma alternativa promissora, tendo em vista seu papel osteogênico e de melhora da saúde óssea (16). Entretanto, esse tipo de intervenção foi pouco explorada em pacientes com LES (125,306), e, sobretudo, nenhum estudo avaliou o efeito de uma intervenção de treinamento físico na massa óssea ou outros desfechos associados após o tratamento com pulsoterapia com GCs.

Assim, o presente trabalho tem como objetivo avaliar os efeitos de uma intervenção de treinamento físico na saúde óssea, nomeadamente na densidade mineral óssea, na microarquitetura óssea, e em biomarcadores do metabolismo ósseo.

5.2. Objetivos gerais

O presente estudo faz parte de um projeto maior, cujo objetivo geral foi identificar os efeitos de uma intervenção de treinamento físico *home-based* em parâmetros de força e função muscular, massa óssea, composição corporal e capacidade física, assim como aceitabilidade e viabilidade da intervenção, em indivíduos com LES submetidos à pulsoterapia com GC (298). O estudo desta tese tem como desfechos de interesse aqueles relacionados ao tecido ósseo. Demais desfechos foram reportados em teses de outros alunos de pós-graduação e serão publicados posteriormente em artigos científicos. Assim, os objetivos gerais deste estudo foram:

- Analisar o efeito de uma intervenção de exercício físico em parâmetros de saúde óssea em indivíduos com LES que realizaram pulsoterapia com GCs, utilizando um estudo randomizado e controlado com grupos paralelos.

5.3. Objetivos específicos

- Analisar os efeitos de uma intervenção de exercício físico de 6 meses, realizada em ambiente domiciliar (*home-based*), na densidade mineral óssea aferida pelo DEXA em indivíduos com LES que realizaram pulsoterapia com GCs.
- Analisar os efeitos de uma intervenção de exercício físico na microarquitetura óssea aferida por tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HRpQCT) nessa população.
- Analisar os efeitos de uma intervenção de exercício físico em biomarcadores do metabolismo ósseo CTX-1 e P1NP nessa população.

5.4. Métodos

5.4.1. Desenho experimental

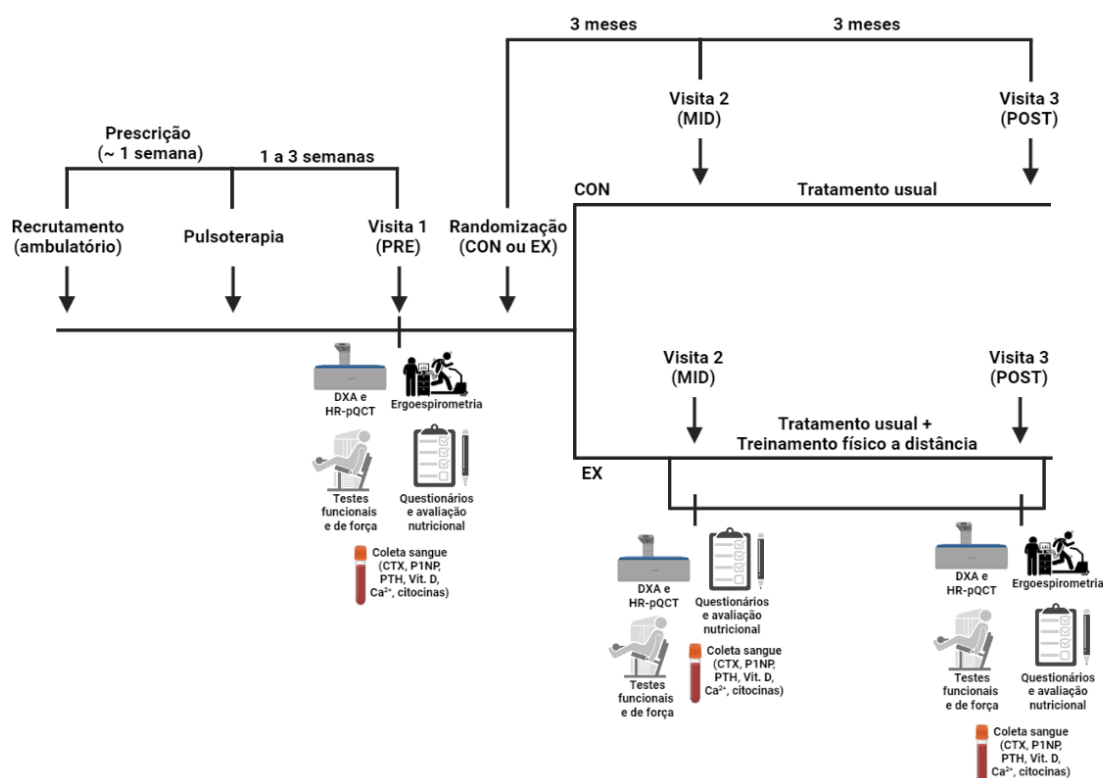
O presente estudo possui desenho randomizado, controlado e com grupos paralelos. Mulheres de 18 a 45 anos não menopausadas, diagnosticadas com LES e que frequentam o serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) foram convidadas a participar do estudo. Durante a consulta ambulatorial e diante da indicação de pulsoterapia com GC pelo médico responsável, os objetivos, intervenção e testes do estudo foram expostos às voluntárias. Após triagem pelos membros da equipe do estudo, as participantes elegíveis que aceitaram participar do estudo prosseguiram para as coletas iniciais, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Após as coletas iniciais, as pacientes foram distribuídas aleatoriamente nos grupos controle (CON = tratamento usual) ou grupo intervenção (EX = tratamento usual e treinamento físico). O processo de randomização foi feito usando uma alocação de 1:1 em blocos aleatórios de 4 ou 6, através de um software online (www.sealedenvelope.com).

O grupo CON foi submetido ao tratamento usual, que consistiu na pulsoterapia com GC de acordo com protocolo hospitalar do HCFMUSP (descrito abaixo). O grupo EX foi

submetido ao mesmo tratamento e ao programa de treinamento físico, que foi composto por 2 sessões supervisionadas de treinamento semanais ao longo de 6 meses. O programa de treinamento foi realizado em ambiente domiciliar (*home-based*), e teve início de 1 a 3 semanas após a última sessão prescrita do tratamento de pulsoterapia. Este período foi necessário para garantir a recuperação das pacientes após a pulsoterapia com GCs, que é um tratamento intenso e cansativo. O início da coleta de dados no momento PRE ocorreu apenas quando as pacientes já apresentavam boa recuperação e dispostas a comparecer ao laboratório. A Figura 5.1 resume o delineamento experimental do estudo (Observação: a figura apresenta todas as variáveis coletadas no estudo clínico, além daquelas que são objetivos principais desta tese). O detalhamento sobre o ensaio clínico geral pode ser encontrado no artigo de protocolo publicado em periódico (298).

As coletas foram realizadas em 3 momentos distintos, nomeadamente antes do início do treinamento (PRE); após 3 meses de treinamento, contados a partir do momento da randomização (MID); e ao final do treinamento, após 6 meses (POST). Para investigar os efeitos do treinamento proposto na saúde óssea, foram avaliados: a DMO por meio de DEXA, utilizando um densímetro Lunar iDXA (GE Healthcare, WI, EUA); a microarquitetura óssea, através da tomografia quantitativa periférica computadorizada de alta resolução (HR-pQCT) (XtremeCT; Scanco Medical, Bassersdorf, Suíça); e os biomarcadores do metabolismo ósseo telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I (β -CTX-1) e o propeptídeo aminoterminal do colágeno tipo I (P1NP). O padrão alimentar das participantes do estudo também foi avaliado através do preenchimento de 3 recordatórios alimentares de 24 horas, e utilizado para caracterização da amostra.

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq, CAAE: 33938920.0.0000.0068) no dia 8 de junho de 2020, e foi registrado no clinicaltrials.org (NCT05090189, registro feito em 10 de setembro de 2021). Os achados deste estudo são apresentados de acordo com as diretrizes do CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*).

Figura 5. 1. Delineamento experimental do Estudo III

A figura apresenta todos os desfechos coletados pelo ensaio clínico geral, não apenas os apresentados nesta tese. Mais informações estão disponíveis no artigo de protocolo publicado (298). Fonte: elaboração própria.

5.4.2. População de interesse

Esse estudo teve como foco pacientes com LES atendidas nos ambulatorios do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP que realizaram pulsoterapia com GCs. O momento após a realização da pulsoterapia com GCs foi escolhido como ponto de partida do estudo pois garantia que todas as participantes partissem de um mesmo ponto inicial em relação ao seu tratamento e quadro clínico. Por outro lado, a condição do LES foi escolhida como a doença reumática estudada por ser uma condição onde a pulsoterapia é prescrita com maior frequência.

Potenciais participantes foram triadas de acordo com os seguintes critérios de inclusão: 1) mulheres não menopausadas de 18 a 45 anos e diagnosticadas com LES de acordo com os critérios de SLICC ou do EULAR/ACR, e com prescrição de pulsoterapia com GC; 2) possuir conexão com a Internet e aparelho capaz de realizar chamadas de vídeo.

Os critérios de exclusão foram: 1) qualquer condição cardiovascular, física, mental, neurológica ou musculoesquelética que impeça a realização de exercícios físicos; 2) o uso de medicamentos que alterem o metabolismo ósseo, como bisfosfonatos, teriparatida, denosumab, entre outros; 3) já estar realizando ou ter realizado nos últimos 6 meses alguma intervenção de exercício físico estruturada, definida como pelo menos 2 sessões de treinamento físico planejado por semana; 4) apresentar fraturas recentes ou alto risco para fraturas (definido Z-score de massa óssea no fêmur total ou coluna < -3 , ou histórico de fraturas por fragilidade).

Para auxiliar no recrutamento, participantes em potencial receberam um folheto descrevendo o objetivo geral do estudo (Apêndice 1). Todas as pacientes foram abordadas e recrutadas na presença de um médico residente ou assistente responsável pelo atendimento. Participantes também preencheram a versão brasileira do Questionário de Prontidão para Atividade Física (*Physical Activity Readiness Questionnaire*, PARQ) (307).

5.4.3. Protocolo de pulsoterapia

As participantes do presente estudo não foram expostas a nenhum tratamento medicamentoso experimental, e o tratamento utilizado de pulsoterapia com GCs foi inteiramente determinado pela equipe médica responsável. O protocolo geral seguiu o seguinte esquema:

- Pulsoterapia com metilprednisolona, 500 a 1000 mg por dia, 1 a 3 dias, seguida por prednisona oral, com subsequente redução progressiva.
- Em conjunto com o uso de GCs, foram prescritos imunossuppressores sistêmicos, de acordo com a escolha do médico responsável. Os medicamentos mais utilizados foram ciclofosfamida intravenosa (Protocolos NIH ou Euro-LES), azatioprina ($2-3 \text{ mg} \cdot \text{kg} \cdot \text{dia}^{-1}$) ou micofenolato mofetil ($3 \text{ g} \cdot \text{dia}^{-1}$).
- Ainda, pacientes receberam um folheto nutricional contendo informações e recomendações básicas sobre alimentação (ver Apêndice 2).

5.4.4. Programa de Treinamento Físico:

O programa de exercício foi composto por 24 semanas de uma intervenção realizada em ambiente domiciliar (*home-based*), de caráter progressivo, e com supervisão e monitoramento virtual. A intervenção teve como foco exercícios baseados no peso do próprio corpo, de impacto, e movimentos compostos. O programa incorporou progressivamente exercícios que causem tração óssea, assim como movimentos multidirecionais e exercícios de impacto (ver Tabela 5.1 para uma descrição da progressão do programa de exercícios). O programa foi dividido em 6 blocos de 4 semanas cada, com aumento progressivo da intensidade e complexidade dos movimentos. Foram realizadas duas sessões por semana, totalizando 48 sessões de 40 a 50 minutos de duração.

A progressão entre os blocos pôde ser antecipada ou adiada de acordo com o desempenho individual de cada participante. O Apêndice 3 mostra um folheto informativo entregue aos participantes do grupo EX após sua randomização, demonstrando os exercícios a serem realizados no Bloco 1. Ainda, vídeos instrutivos de todos os exercícios foram disponibilizados a todos os pacientes ao longo do programa de exercício. Uma visualização dos exercícios inclusos no programa pode ser vista, com vídeos interativos, no seguinte aplicativo R Shiny: https://esteves-gp.shinyapps.io/protocol_exercise_app/. O Apêndice 4 mostra, também, os exercícios realizados em cada bloco, seguido de uma breve descrição das características essenciais de cada bloco, como número de séries, tempo de descanso, volume e objetivo geral.

Tabela 5. 1. Objetivos, volume e intensidade dos blocos do programa de exercício utilizado no Estudo III

Blocos	Objetivos principais	Volume	Intensidade
Bloco 1 (semanas 1 – 4)	Aprendizado de movimentos básicos; Melhora da coordenação motora; Aumento de força muscular básica.	2 a 3 séries, 30 segundos em cada exercício, 6 exercícios, sem impacto.	3 a 4
Bloco 2 (semanas 5 – 8)	Aumento do volume de treinamento (número de séries/repetições); Inclusão de exercícios de baixo impacto (exemplo: marchas estacionárias).	2 séries, 10 exercícios divididos em 2 partes, 30 segundos cada exercício com intervalo de 2 minutos após cada parte, 2 exercícios de impacto	4 a 5
Bloco 3 (semanas 9 – 12)	Progressão na complexidade dos exercícios; Aumento da capacidade cardiorrespiratória; Manter exercícios de baixo impacto.	3 séries de cada parte, 9 exercícios divididos em 2 partes, 30 segundos cada exercício, 2 exercícios de impacto	5 a 6
Bloco 4 (semanas 13 – 16)	Aumentar força muscular; Aumentar a intensidade dos exercícios de impacto (exemplo: pequenos saltos).	2 séries de cada parte, 13 exercícios divididos em 3 partes, 45 segundos cada exercício, 3 exercícios de impacto	6 a 7
Bloco 5 (semanas 17 – 20)	Aumentar o volume de treinamento; Manter exercícios de impacto mais elevado.	2 a 3 séries cada parte, 13 exercícios divididos em 4 partes, 45 segundos cada exercícios, 6 exercícios de impacto	7 a 8
Bloco 6 (semanas 21 – 24)	Aumentar volume dos exercícios de impacto.	3 séries de cada parte, 13 exercícios divididos em 4 partes, 45 segundos cada exercício, 6 exercícios de impacto	8 a 9

5.4.5. Segurança, entrega e supervisão do programa de treinamento físico

Uma intervenção *home-based* foi escolhida para este estudo levando em conta questões de segurança e logística. A pulsoterapia com GCs é um procedimento desafiador, e eventos adversos imediatos como fadiga, náuseas e enjoos são comuns. Ainda, pacientes com LES neste contexto comumente necessitam de visitas repetidas ao hospital para consultas ou infusão de outros medicamentos, como os imunossupressores sistêmicos. Dessa forma, uma intervenção realizada em ambiente domiciliar foi considerada mais segura, sobretudo considerando esta população de pacientes imunossuprimidos. A intervenção *home-based* também teria maior capacidade de adesão, tendo em vista o perfil etário das participantes, que consiste de mulheres jovens em fase economicamente ativa.

O protocolo de treinamento físico também teve caráter flexível. Uma progressão lenta e gradual foi utilizada com todas as participantes, para garantir sua entrada e progressão seguras no programa. Essa progressão da intensidade foi avaliada através da escala de Borg adaptada (com níveis de intensidade de 0 a 10, sendo 0 o repouso absoluto e 10 o esforço mais exaustivo), com o objetivo de adequar a percepção subjetiva de esforço reportada pelas participantes ao objetivo do bloco, como descrito na Tabela 5.1. Adaptações individuais foram feitas para participantes com menor nível de atividade física ou que apresentassem maior nível de dificuldade para a execução dos movimentos, utilizando versões do exercício de menor intensidade. No caso contrário, em participantes que apresentassem facilidade nos exercícios propostos e uma percepção subjetiva abaixo do almejado para aquele momento, foram utilizadas versões mais intensas dos mesmos exercícios, a fim de atingir o nível de esforço desejado.

Todas as aulas foram fornecidas e supervisionadas à distância por profissionais de educação física com experiência em treinamento individual, garantindo a execução adequada dos movimentos, com intensidade e segurança apropriadas. Para o monitoramento da adesão, foram registradas o número de aulas realizadas por cada participante ao longo do estudo, e a porcentagem em relação ao total de aulas (48 sessões) foram calculadas. No caso da perda de sessões de treino, foi tentado reagendar uma nova sessão de treinamento, de acordo com disponibilidade e capacidade de cada paciente.

5.4.6. Avaliação da densidade mineral e microarquitetura óssea

A DMO foi aferida através do DEXA, utilizando um aparelho Lunar iDXA (GE Healthcare, WI, EUA), nos níveis da coluna (L1-L4), fêmur, colo de fêmur, antebraço e corpo inteiro. O TBS (*trabecular bone score*) de coluna também foi calculado utilizando software disponível no aparelho (308). A tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT) (XtremeCT; Scanco Medical, Bassersdorf, Switzerland) foi utilizada para investigar parâmetros de microarquitetura óssea. O osso trabecular foi avaliado pela DMO volumétrica (vDMO, g hidroxiapatita/cm³), volume ósseo trabecular por volume de tecido (BV/TV [%]) e espessura (Tb.Th [mm]), separação (Tb.Sp [mm]) e número (Tb.N [mm]) trabecular, enquanto o osso cortical será avaliado pela sua espessura (Ct.Th [mm]) (309). A resistência óssea foi estimada por análise de elementos finitos (EF), usando o software especializado Image Processing Language (Finite Element Software, v1.13, Scanco Medical, AG, Suíça). A análise de EF segue um teste de resistência virtual em que um software especializado estima a resistência óssea à compressão (309). A partir da análise de EF, as propriedades biomecânicas estimadas foram a rigidez (*Stiffness*, S [N/mm]) e carga máxima de falha estimada (F.load [N]). Essas análises foram realizadas por técnicos certificados, sem conhecimento sobre o grupo experimental da participante, no Departamento de Reumatologia da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP), nos momentos PRE, MID e POST.

5.4.7. Coleta e análises de sangue

Amostras de sangue foram coletas nos momentos de PRE, MID e POST, após um jejum noturno de 8 horas, durante as manhãs, entre 07:30h a 09:00h, de forma a evitar mudanças nos biomarcadores do metabolismo ósseo causadas pelo ciclo circadiano. Uma enfermeira treinada e cegada para o grupo de alocação dos participantes foi responsável por todas as coletas. Minerais (cálcio, cálcio iônico, magnésio e potássio), 25(OH)D e o PTH foram imediatamente analisados pelo Laboratório do Instituto Central do HCFMUSP através de ensaios colorimétricos, de quimioluminescência e eletroquimioluminescência. Amostras foram armazenadas após centrifugação à -80°C para análise posterior dos biomarcadores do metabolismo ósseo, que consistiu na análise de β -CTX-1 (marcador de reabsorção) e P1NP (marcador de formação), que foram obtidas por eletroquimioluminescência automatizada (Cobas E411, Roche Diagnostics®, Mannheim, Alemanha). Limites de detecção do ensaio utilizado foram 0.01 a 6.00 ng/mL

e 5 a 1200 ng/mL para o β -CTX-1 e P1NP, respectivamente, e coeficientes de variação (CV) intra- e interensaio foram 2.5% e 3.4% para o β -CTX-1, e 2.2% e 1.8% para o P1NP.

5.4.8. Avaliação da ingestão alimentar

A ingestão alimentar foi registrada através do preenchimento de 3 recordatórios alimentares de 24 horas, em dias não consecutivos, com um dia de final de semana, nos momentos PRE, MID e POST. Os recordatórios foram feitos por nutricionistas ou alunos de nutrição treinados e seguindo protocolo padronizado para esta coleta, através de chamadas telefônicas à distância. Energia total, macronutrientes e micronutrientes ingeridos foram calculados utilizando o software nutricional Dietbox (Dietbox.me, Porto Alegre, Brazil). Ainda, o padrão alimentar dos participantes foi investigado através da classificação dos alimentos de acordo com o sistema Nova (310), de acordo com seu nível de processamento (in natura ou minimamente processado, processado, ultraprocessados e ingrediente culinário). Então, a contribuição relativa de energia (porcentagem do valor calórico total (VCT)) de cada classe foi calculada e apresentada.

Até o momento da apresentação desta tese, apenas os dados nutricionais do período PRE foram calculados. Assim, serão apresentados apenas os dados deste período inicial, como caracterização da amostra. Os dados dos tempos de coleta seguinte estão sendo calculados atualmente e serão utilizados para auxiliar na discussão dos resultados em artigos científicos posteriores.

5.4.9. Avaliação do nível de atividade física e nível da doença

A atividade da doença do LES foi medida através do questionário SLEDAI-2K (311), que utiliza parâmetros clínicos e laboratoriais para classificar o nível da doença. O escore de SLEDAI-2K foram sempre calculados pelos médicos responsáveis dos ambulatórios de LES durante consulta, e os valores foram obtidos por meio de prontuário eletrônico. O nível de atividade física foi estimado a partir do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), versão curta (312). Participantes foram classificados em nível de atividade física baixo, moderado ou elevado de acordo com os critérios do IPAQ. Ambos questionários foram aplicados utilizando versões traduzidas, adaptadas e validadas para a população brasileira.

5.4.10. Análise estatística

Dados contínuos com distribuição aproximadamente normal foram apresentados como média (DP), e dados categóricos foram apresentados como contagens e proporções (n e %). Para análise estatística inferencial, foram utilizados modelos lineares mistos. Os vários desfechos de interesse foram considerados como variáveis dependentes (DMO, parâmetros de microarquitetura óssea, nível de biomarcadores ósseos), com o grupo experimental (CON ou EX) e tempos de coleta (PRE, MID e POST) inseridos no modelo como fatores fixos, assim como a interação grupo:tempo, e indivíduos inseridos como fatores randômicos. O valor PRE da variável de desfecho também foi inserido em cada modelo como uma covariável de ajuste (ajuste pelo baseline). Modelos iniciais foram feitos para comparar o desempenho de diferentes matrizes de covariância através da métrica do critério de informação de Akaike (AIC). A matriz de covariância autorregressiva (que assume redução na covariância das observações à medida que o tempo passa), mostrou melhor desempenho de acordo com o AIC e foi então escolhida para todos os modelos finais.

Após definição dos modelos, uma tabela de ANOVA tipo II com teste F foi utilizada para verificar a significância estatística dos termos do modelo. O termo de interação grupo:tempo foi definido como o termo de maior interesse. Para apresentação dos resultados, foram calculadas as mudanças médias (95%CI) a partir do PRE para o MID, e do PRE para o POST. As diferenças estatísticas dessas mudanças entre grupos foram também computadas utilizando comparações par-a-par. Em específico, a diferença na mudança PRE-POST entre os grupos CON vs. EX foi considerada como o efeito da intervenção de interesse. As análises principais seguiram o princípio de *intention-to-treat* (ITT), incluindo todos os dados disponíveis, não excluindo nenhum participante com base no nível de aderência. Uma análise de sensibilidade seguindo o princípio *per-protocol* também foi realizada, selecionando participantes com adesão ao programa de exercício acima de 70%. As suposições para o bom desempenho do modelo misto (homoscedasticidade, linearidade e distribuição normal de resíduos) foram avaliadas através de visualizações apropriadas.

O impacto de potenciais fatores de confusão também foram avaliados. Em um ensaio clínico, fatores de confusão são aqueles que tem o potencial de afetar tanto a adesão à

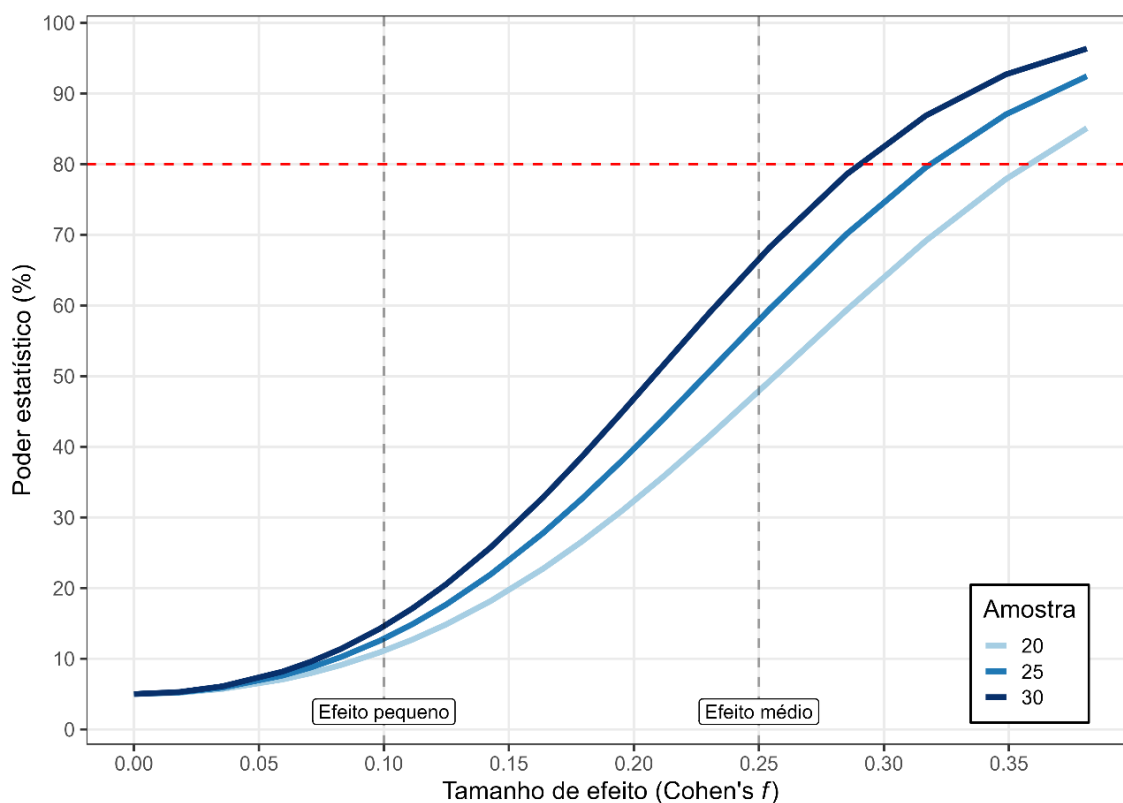
intervenção quanto os desfechos investigados. Assim, foram considerados potenciais fatores de confusão as seguintes variáveis: nível de atividade da doença, dosagem de prednisona, ocorrência de novas sessões de pulsoterapia com GCs e prescrição de bisfosfonatos ao longo do estudo. Essas variáveis foram obtidas por meio de prontuário médico eletrônico, acessando consultas respectivas ao período no qual se encontrava cada paciente. Contagens da ocorrência dessas variáveis e medianas (com intervalo interquartil) foram utilizadas para verificar potenciais diferenças entre os grupos ao longo do estudo.

Um alfa de 5% foi utilizado em todas as análises, que foram feitas no software R 4.2.2 (R Core Team, Vienna, Austria), utilizando os pacotes *tidyverse* para transformação de dados, *nlme* para a realização dos modelos mistos e *marginaleffects* para a estimação das mudanças ao longo do tempo e dos testes estatísticos entre grupos.

5.4.11. Justificativa de tamanho amostral

O tamanho amostral almejado pelo estudo foram 30 participantes no total, e foi determinado principalmente tendo em vista os recursos e limitações associados com o projeto (313). Como não existem estudos dessa natureza na mesma população alvo, foi utilizada uma curva de poder estatístico, que estima o poder estatístico ao longo de diferentes tamanhos de efeito e tamanhos amostrais. O cálculo foi feito no software R, utilizando o pacote *Superpower* (314), que utiliza uma abordagem de múltiplas simulações para estimar o poder estatístico de acordo com os parâmetros selecionados. O tamanho de efeito da interação grupo:tempo foi o termo de interesse. Assumindo um desenho de estudo com dois grupos experimentais e três medidas ao longo do tempo, uma correlação de 0.80 entre as medidas, e tamanhos amostrais de 20 a 30 indivíduos, foi visto que seria possível alcançar um poder estatístico de 80% com um tamanho de efeito Cohen's f de aproximadamente 0.28 (equivalente a Cohen's d : 0.56, tamanho de efeito médio) com 30 indivíduos. Com 20 indivíduos, o efeito precisaria ser maior, aproximadamente Cohen's f 0.35, para atingir um poder de 80% (Figura 5.2). Assim, o atual estudo tem poder estatístico intermediário para efeitos pequenos a médios, e poder adequado para efeitos médios a grandes.

Figura 5. 2. Curva de poder estatístico de acordo com tamanhos amostrais e tamanho de efeito da interação grupo:tempo.



Fonte: elaboração própria.

5.5. Resultados

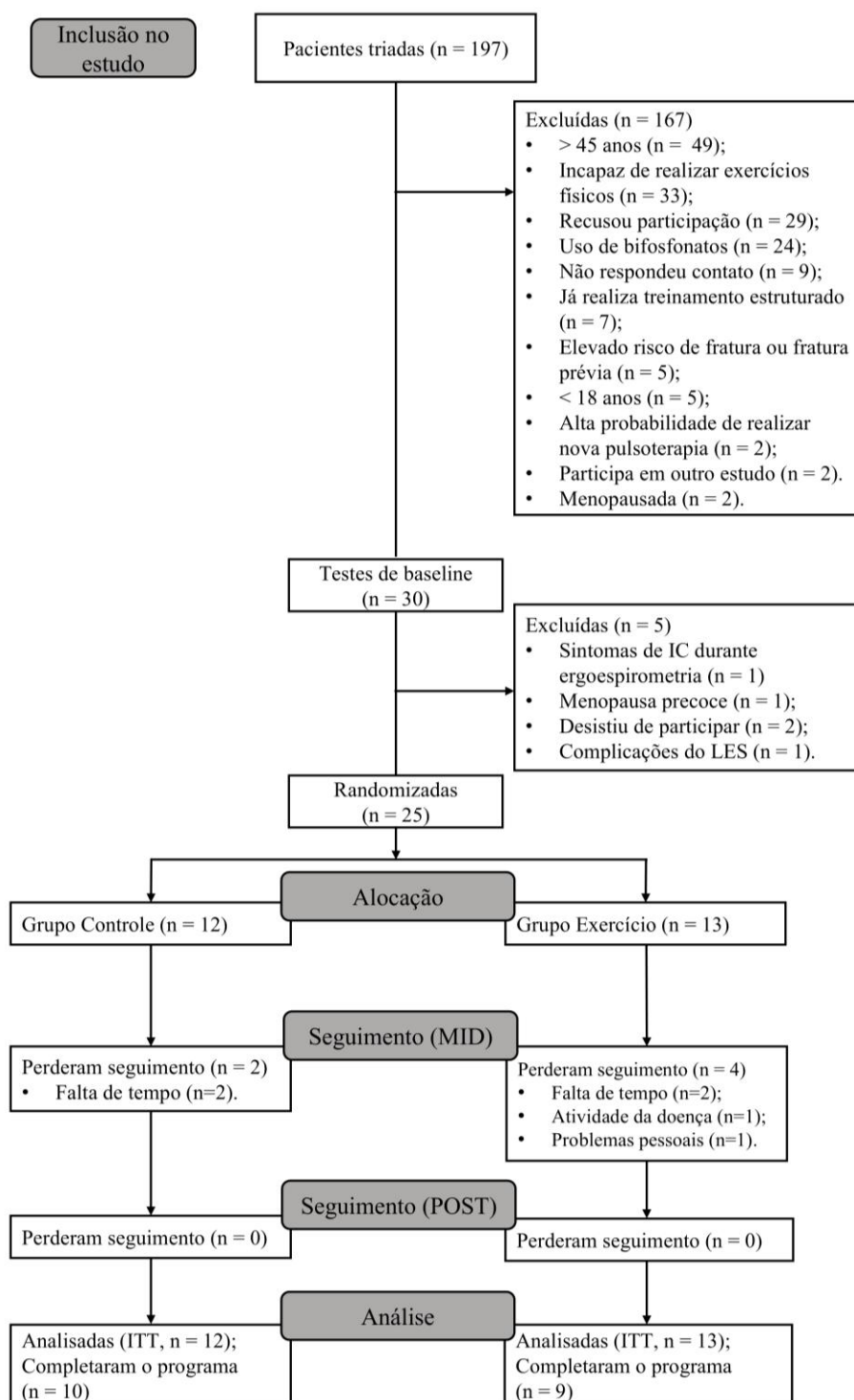
5.5.1. Recrutamento e características gerais dos participantes

197 pacientes com LES e que tinham prescrição de pulsoterapia com GCs foram triadas de acordo com os critérios de inclusão e exclusão (Figura 5.2). Destas, 167 (85%) foram excluídas, sendo as principais razões para exclusão a idade acima do limite de 45 anos (49, 25%), incapacidade de realizar exercícios físicos (lesões musculares que impedissem movimento, estado de doença muito grave, *etc.*, 33, 17%), recusa em participar do estudo (29, 15%) e uso de bisfosfonatos no momento do recrutamento (24, 12%).

Trinta participantes iniciaram as coletas de PRE, mas 5 foram excluídas ao longo dessas coletas por diversas razões. Vinte e cinco participantes foram randomizadas, sendo 12 alocadas no grupo CON e 13 no EX. Duas participantes do grupo CON encerraram

sua participação devido à falta de tempo para comparecer às coletas do estudo, enquanto 4 participantes no grupo EX fizeram o mesmo por falta de tempo, atividade da doença elevada e problemas pessoais. Assim, 10 participantes concluíram o programa completo (ou seja, mantiveram o seguimento até o final do estudo) no grupo CON, e 9 no grupo EX. Nenhuma participante precisou ser excluída por dificuldades em compreender as instruções relacionadas ao programa de treinamento.

Figura 5. 3. Fluxograma de participantes no Estudo III



Fonte: elaboração própria.

As participantes apresentaram uma média de idade de 31 (8) anos e um IMC médio de 24.9 (5.5) kg/m² (Tabela 5.2). A maioria era branca (13, 52%), possuía emprego (14, 56%), e apresentava nível de atividade física baixo (13, 52%) de acordo com o IPAQ. O nível de atividade da doença medido pelo SLEDAI-2K médio foi 8.6 (5.2), caracterizando

elevado nível de doença. A dose média da pulsoterapia foi 1470 mg de prednisona. Medicamentos frequentes utilizados na amostra foram hidroxicloroquina (23, 92%), prednisona (24, 96%), vitamina D (25, 100%) e imunossupressores (18, 72%). Não houveram diferenças notáveis nas variáveis de caracterização entre os grupos, demonstrando bom desempenho da randomização.

Tabela 5. 2. Características de variáveis demográficas e clínicas de participantes do Estudo III

Variável	Geral (n = 25)	CON (n = 12)	EX (n = 13)
Dados gerais			
Idade	31 (8)	34 (6)	28 (9)
Raça			
Branca	13 (52%)	7 (58%)	6 (46%)
Preta	11 (44%)	5 (42%)	6 (46%)
Amarela	1 (4.0%)	0 (0%)	1 (7.7%)
Peso corporal (kg)	65 (14)	65 (17)	65 (11)
Altura (m)	161.8 (5.2)	161.1 (3.4)	162.4 (6.5)
IMC (kg/m ²)	24.9 (5.5)	25.0 (6.5)	24.8 (4.6)
Emprego (sim)	14 (56%)	9 (75%)	5 (38%)
Classificação IPAQ			
Baixo	13 (52%)	6 (50%)	7 (54%)
Moderado	8 (32%)	4 (33%)	4 (31%)
Elevado	4 (16%)	2 (17%)	2 (15%)
Dados clínicos			
SLEDAI-2K	8.6 (5.2)	8.2 (5.2)	8.9 (5.4)
Dose de pulsoterapia (mg)	1,470 (792)	1,417 (875)	1,519 (739)
Dose de prednisona (mg total)	25 (15)	24 (15)	27 (14)
Hipertensão	5 (20%)	1 (8.3%)	4 (31%)
Depressão	4 (16%)	3 (25%)	1 (7.7%)
Ansiedade	4 (16%)	1 (8.3%)	3 (23%)
Hipotireoidismo	5 (20%)	1 (8.3%)	4 (31%)
Medicamentos			
Hidroxicloroquina	23 (92%)	11 (92%)	12 (92%)
Prednisona	24 (96%)	12 (100%)	12 (92%)
Biológicos	5 (20%)	2 (17%)	3 (23%)
Imunossupressores	18 (72%)	8 (67%)	10 (77%)
Vitamina D	25 (100%)	12 (100%)	13 (100%)
Levotiroxina	4 (16%)	2 (17%)	2 (15%)
Anti-hipertensivo	15 (60%)	6 (50%)	9 (69%)
Diurético	6 (24%)	1 (8.3%)	5 (38%)
Estatinas	3 (12%)	2 (17%)	1 (7.7%)
Antidepressivos e ansiolíticos	9 (36%)	5 (42%)	4 (31%)

Dados contínuos são representados como média (DP), e dados categóricos com frequências (%). IMC = índice de massa corporal; IPAQ = Questionário Internacional de Atividade Física; SLEDAI-2K = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; CON = grupo controle; EX = grupo exercício.

5.5.2. Caracterização dos desfechos no momento PRE

A Tabela 5.3 apresenta os desfechos avaliados no momento PRE de todas as participantes. Foi visto um Z-score médio de coluna L1-L4 de -0.23, e um Z-score de colo femoral de -0.62. Ainda, foi visto um Z-score de corpo total de 0.23.

Tabela 5. 3. Caracterização dos desfechos avaliados no momento PRE

Variável	Geral (n = 25)	CON (n = 12)	EX (n = 13)
aDMO			
L1-L4 (g/cm ²)	1.18 (0.15)	1.16 (0.13)	1.19 (0.17)
Z-score L1-L4	-0.23 (1.18)	-0.22 (0.98)	-0.25 (1.39)
Fêmur total (g/cm ²)	1.02 (0.13)	1.02 (0.14)	1.03 (0.12)
Z-score fêmur total	-0.16 (1.09)	-0.03 (1.01)	-0.30 (1.20)
Colo de fêmur (g/cm ²)	0.98 (0.12)	0.95 (0.14)	1.00 (0.11)
Z-score colo femoral	-0.62 (0.87)	-0.60 (0.86)	-0.65 (0.92)
Rádio ultradistal (g/cm ²)	0.46 (0.08)	0.45 (0.08)	0.47 (0.09)
Rádio 33% (g/cm ²)	0.85 (0.08)	0.85 (0.08)	0.86 (0.09)
Corpo total (g/cm ²)	1.13 (0.12)	1.14 (0.10)	1.12 (0.14)
Z-score corpo total	0.23 (1.27)	0.52 (0.98)	-0.06 (1.49)
TBS	1.40 (0.09)	1.38 (0.10)	1.43 (0.08)
Z-score TBS	-0.05 (1.13)	-0.39 (1.33)	0.42 (0.65)
Microarquitetura óssea			
Tt.vDMO de tíbia (mg HA/cm ³)	306 (70)	299 (49)	313 (86)
Tb.vDMO de tíbia (mg HA/cm ³)	145 (40)	136 (21)	152 (50)
Ct.vDMO de tíbia (mg HA/cm ³)	936 (39)	937 (52)	936 (29)
BV/TV de tíbia (%)	21 (66)	21 (62)	22 (73)
Tb.N de tíbia (1/mm)	1.59 (0.61)	1.45 (0.55)	1.70 (0.67)
Tb.Th de tíbia (mm)	0.25 (0.54)	0.25 (0.54)	0.24 (0.57)
Tb.Sp de tíbia (mm)	0.49 (0.18)	0.51 (0.19)	0.47 (0.19)
Ct.Th de tíbia (mm)	1.18 (0.28)	1.15 (0.28)	1.21 (0.29)
Tt.vDMO de rádio (mg HA/cm ³)	374 (68)	376 (70)	372 (69)
Tb.vDMO de rádio (mg HA/cm ³)	144 (41)	142 (36)	145 (46)
Ct.vDMO de rádio (mg HA/cm ³)	949 (45)	951 (54)	947 (39)
BV/TV de rádio (%)	0.130 (0.031)	0.125 (0.022)	0.135 (0.037)
Tb.N de rádio (1/mm)	1.86 (0.27)	1.79 (0.26)	1.91 (0.29)
Tb.Th de rádio (mm)	0.070 (0.014)	0.070 (0.014)	0.070 (0.014)
Tb.Sp de rádio (mm)	0.48 (0.09)	0.50 (0.09)	0.46 (0.10)
Ct.Th de rádio (mm)	0.94 (0.17)	0.94 (0.21)	0.94 (0.14)
Parâmetros biomecânicos			

S de tíbia (kN/mm)	202 (32)	190 (21)	211 (36)
F.load de tíbia (N)	9,635 (1,449)	9,074 (987)	10,093 (1,642)
S de rádio (kN/mm)	80 (16)	76 (11)	84 (19)
F.load de rádio (N)	3,823 (782)	3,628 (496)	3,982 (950)
Marcadores bioquímicos			
β -CTX-1 (ng/mL)	0.47 (0.20)	0.40 (0.20)	0.53 (0.19)
P1NP (ng/mL)	39 (20)	38 (22)	39 (18)
Cálcio total (mg/dL)	9.06 (0.46)	9.14 (0.41)	8.98 (0.52)
Cálcio ionizado (mg/dL)	5.01 (0.19)	5.04 (0.21)	4.98 (0.17)
25(OH)D (ng/mL)	30 (11)	29 (11)	31 (11)
PTH (pg/mL)	46 (24)	49 (22)	44 (26)
Fósforo (mg/dL)	3.94 (0.56)	3.86 (0.56)	4.01 (0.57)
Magnésio (mg/dL)	1.91 (0.20)	1.94 (0.18)	1.89 (0.22)

Dados contínuos são representados como média (DP), e dados categóricos com frequências (%). L1-L4 = vértebras L1 a L4; TBS = trabecular bone score; Tt.vDMO = DMO volumétrica total; Tb.vDMO = DMO volumétrica trabecular; Ct.vDMO = DMO volumétrica cortical; BV/TV = razão volume ósseo/volume total; Tb.N = número de trabéculas ósseas; Tb.Th = espessura das trabéculas ósseas; Tb.Sp = espaçamento trabecular; Ct.Th = espessura cortical; S = stiffness; F.load = força de carga estimada; β -CTX-1 = telopetídeo C-terminal do colágeno tipo I; P1NP = propeptídeo N-terminal do procolágeno tipo I; 25(OH)D = 25-hidroxivitamina D; PTH = paratormônio; CON = grupo controle; EX = grupo exercício.

A Tabela 5.4 apresenta a ingestão nutricional obtida através dos recordatórios alimentares no momento PRE. Foi vista uma ingestão média de proteína de 1.23 g/kg, e um %VCT médio de 47.0%, 16.6% e 35.0% para carboidratos, proteínas e gorduras, respectivamente. A proporção das calorias advindas de alimentos in natura e minimamente processados foi de 43%, e a de ultraprocessados foi de 29%.

Tabela 5. 4. Ingestão nutricional dos participantes no tempo PRE

Variável	Geral (n = 25)	CON (n = 12)	EX (n = 13)
Energia total (kcal)	1,877 (488)	1,842 (317)	1,909 (619)
Energia total/peso corporal (Kcal/kg)	31 (12)	32 (13)	31 (12)
Carboidrato (g)	221 (81)	214 (41)	227 (107)
Proteína (g)	76 (28)	69 (16)	83 (36)
Proteína (g/kg)	1.23 (0.52)	1.20 (0.52)	1.26 (0.54)
Gordura (g)	72 (29)	71 (18)	73 (38)
Carboidrato (%VCT)	47 (14)	47 (8)	47 (19)
Proteína (%VCT)	16.6 (5.8)	14.9 (2.5)	18.2 (7.5)
Gordura (%VCT)	35 (13)	35 (7)	35 (17)
Cálcio (mg)	522 (285)	497 (185)	544 (361)
Fibra (g)	18.7 (10.6)	14.3 (4.3)	22.8 (13.1)
Vitamina D (mcg)	1.72 (1.36)	1.43 (1.34)	1.96 (1.39)

In natura e minimamente processados (%VCT)	43 (13)	40 (11)	45 (15)
Ingredientes culinários (%VCT)	13.4 (3.9)	11.7 (3.5)	14.9 (3.7)
Processados (%VCT)	15 (9)	17 (11)	13 (6)
Ultraprocessados (%VCT)	29 (14)	31 (12)	27 (15)

Dados contínuos são representados como média (DP). %VCT = porcentagem do valor calórico total.

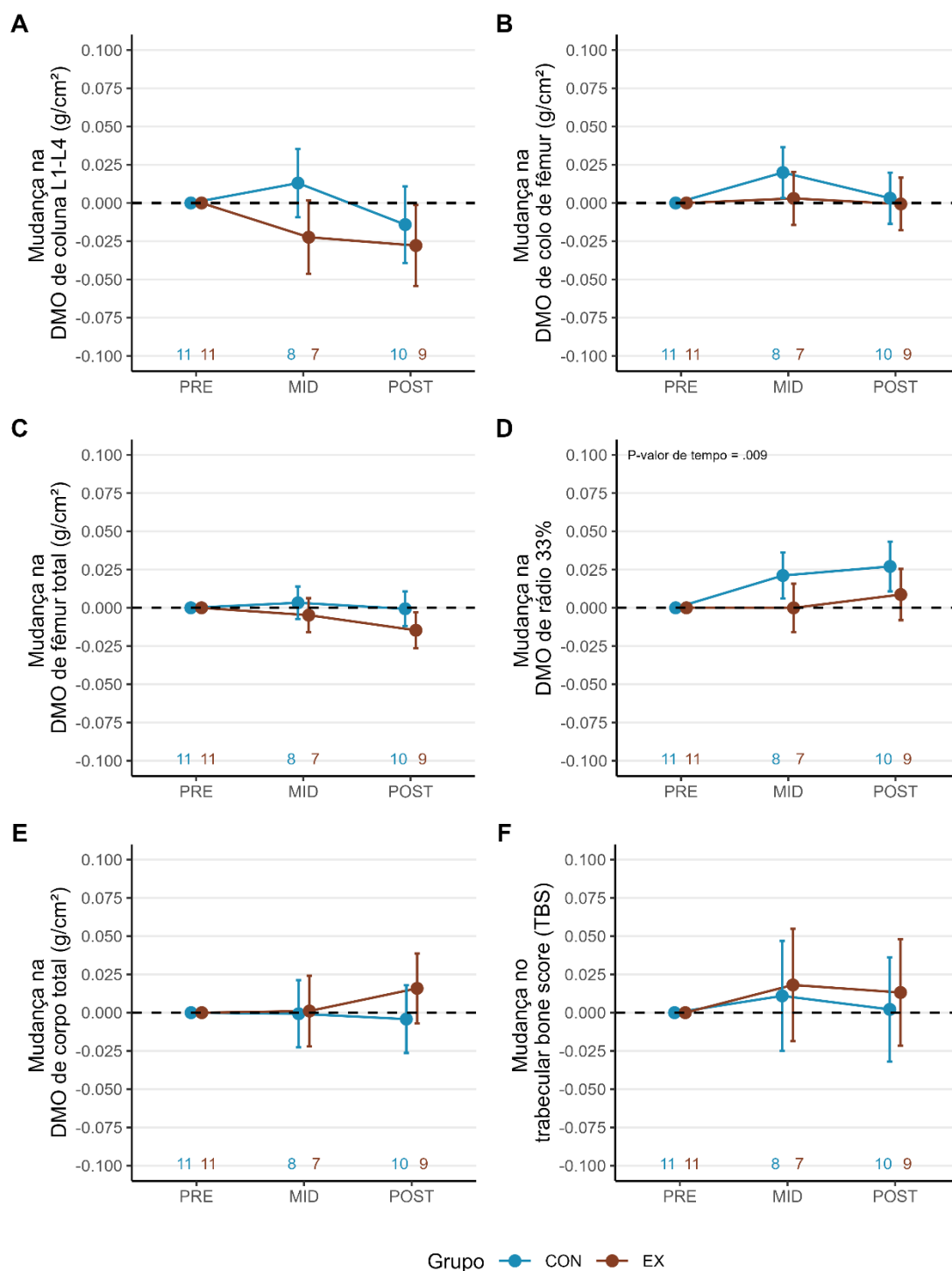
5.5.3. Adesão à intervenção

Participantes do grupo exercício tiveram uma adesão mediana de 65% (intervalo interquartil 25% a 81%; mínimo e máximo 4% a 100%) às sessões de treinamento. Incluindo apenas as participantes que se mantiveram até o fim do programa, a adesão mediana foi de 77% (intervalo interquartil 65% a 94%; mínimo e máximo 25% a 100%). Dentre as razões fornecidas pelas participantes para os cancelamentos, as mais frequentes foram problemas de saúde relacionados à doença de base (40%), questões sociais (18%) e problemas de conexão (12%).

5.5.4. Densidade mineral óssea areal

A Figura 5.4 apresenta as mudanças ao longo do tempo entre grupos nas variáveis de DMO areal na análise *intention-to-treat*. Nenhum efeito de interação grupo:tempo foi estatisticamente significativo, sugerindo ausência de efeitos significativos da intervenção em comparação ao grupo controle. Dos desfechos avaliados, apenas o rádio 33% (Figura 5.4, painel D), apresentou um efeito significativo de tempo ($p=.009$), mas sem interação significativa ($p=.14$) ou diferenças significativas nas mudanças dos grupos nos momentos MID ($p=0.11$) ou POST ($p=0.12$). Uma análise de sensibilidade seguindo o princípio *per-protocol* foi realizada e pode ser encontrada no Apêndice 5. Os resultados dessa análise não mudaram a interpretação inicial dos achados, tendo em vista que, novamente, nenhum efeito significativo de interação grupo:tempo foi encontrado.

Figura 5. 4. Mudança nos desfechos de densidade mineral óssea areal ao longo do tempo de estudo na análise intention-to-treat



Os pontos são a mudança média em cada momento, acompanhados por intervalo de confiança de 95%. Diferenças significativas foram destacadas no gráfico, quando presentes. A linha tracejada indica o zero. Números indicam o número de observações disponíveis em cada tempo e cada grupo. CON = grupo controle; EX = grupo exercício; L1-L4 = vértebras L1 a L4; TBS = trabecular bone score. Fonte: elaboração própria.

5.5.5. Microarquitetura óssea

A Tabela 5.5 apresenta as mudanças ao longo do tempo entre grupos nas variáveis de microarquitetura óssea na análise *intention-to-treat*. Para estes desfechos, a análise foi feita numa subamostra de participantes ($n = 7$ e $n = 4$ no período POST para grupos CON e EX, respectivamente). Tamanhos amostrais em cada desfecho e tempo estão disponíveis na Tabela 5.5). Isso ocorreu devido à indisponibilidade do aparelho de HR-pQCT em momentos específicos da coleta de dados.

Para os desfechos de rádio, foram vistas interações grupo:tempo significativas na DMO volumétrica trabecular total (p-valor interação = .01), cortical (p-valor interação = .004), número de trabéculas (p-valor interação = .02), espessura trabecular (p-valor interação = .01), separação trabecular (p-valor interação = .03), *stiffness* (p-valor interação = .02) e F.load (p-valor interação = .008). Especificamente, as comparações de mudança entre grupos mostraram aumentos significativos na DMO volumétrica trabecular total e cortical, na espessura e separação trabecular, *stiffness* e F.load no grupo exercício em comparação ao grupo controle, mas uma redução significativa de número de trabéculas. Os valores estimados dessas mudanças ao longo do tempo e a comparação estatística entre grupos pode ser vista na Tabela 5.5. Para os desfechos de tíbia, nenhum efeito de interação grupo:tempo foi significativa. Na análise de sensibilidade *per-protocol*, apenas as mudanças nas variáveis *stiffness* e F.load se mantiveram estatisticamente significativas (Apêndice 6), sem demais mudanças nos resultados.

Tabela 5. 5. Mudança nos desfechos de microarquitetura óssea ao longo do tempo de estudo na análise intention-to-treat.

Variável	CON	EX		
Rádio	Média e 95%CI	Média e 95%CI	Diferença na mudança entre grupos	P-valor interação
Tt.vDMO (mg HA/cm ³)				
MID (n = 9; 4)	0.5 (-7.9, 8.9)	-1.1 (-11.1, 8.8)	-1.6 (-16.5, 13.2)	.01
POST (n = 7; 4)	1.3 (-6.4, 8.9)	18.2 (9.2, 27.2)	16.9 (3.5, 30.4) *	
Tb.vDMO (mg HA/cm ³)				
MID (n = 9; 4)	3.1 (-4.8, 11.1)	-0.1 (-10.3, 10.1)	-3.2 (-17.9, 11.4)	.64
POST (n = 7; 4)	9.3 (-0.5, 19.1)	2 (-9.6, 13.6)	-7.3 (-24.5, 9.9)	
Ct.vDMO (mg HA/cm ³)				
MID (n = 9; 4)	-0.7 (-6.9, 5.5)	10.1 (2.1, 18.1)	10.8 (-0.7, 22.3) *	.004
POST (n = 7; 4)	0.5 (-7.1, 8.1)	20 (11, 28.9)	19.5 (6.3, 32.7) *	
BV/TV (%)				
MID (n = 9; 4)	0.0 (-0.0, 0.0)	0.0 (-0.0, 0.0)	0.0 (-0.0, 0.0)	.92
POST (n = 7; 4)	0.0 (-0.0, 0.0)	0.001 (-0.0, 0.0)	0.001 (-0.0, 0.0)	
Tb.N (1/mm)				
MID (n = 9; 4)	-0.01 (-0.12, 0.09)	-0.16 (-0.29, -0.02)	-0.14 (-0.34, 0.05)	.02
POST (n = 7; 4)	0.02 (-0.1, 0.14)	-0.24 (-0.38, -0.11)	-0.26 (-0.47, -0.05) *	
Tb.Th (mm)				
MID (n = 9; 4)	0.0 (-0.003, 0.004)	0.005 (0, 0.009)	0.004 (-0.003, 0.011)	.01
POST (n = 7; 4)	0.0 (-0.005, 0.004)	0.01 (0.005, 0.015)	0.01 (0.003, 0.017) *	
Tb.Sp (mm)				
MID (n = 9; 4)	0.006 (-0.024, 0.037)	0.046 (0.007, 0.084)	0.039 (-0.016, 0.095)	.03
POST (n = 7; 4)	0.004 (-0.03, 0.039)	0.072 (0.032, 0.112)	0.068 (0.008, 0.127) *	
Ct.Th (mm)				
MID (n = 9; 4)	-0.006 (-0.034, 0.022)	-0.002 (-0.035, 0.031)	0.004 (-0.045, 0.053)	.002
POST (n = 7; 4)	0.004 (-0.021, 0.028)	0.071 (0.043, 0.1)	0.068 (0.025, 0.111) *	

S (kN/mm)				
MID (n = 9; 4)	-0.2 (-2.2, 1.9)	2.7 (0, 5.4)	2.9 (-1, 6.8)	.02
POST (n = 8; 4)	-0.6 (-3, 1.9)	5.0 (1.9, 8)	5.5 (1.2, 9.9) *	
F.load (N)				
MID (n = 9; 4)	-9.8 (-101.6, 82)	139.7 (20, 259.4)	149.5 (-20.7, 319.8)	.008
POST (n = 8; 4)	-28.9 (-137.7, 79.9)	243.3 (108.1, 378.5)	272.2 (76.8, 467.7) *	
Tibia				
Tt.vDMO (mg HA/cm ³)				
MID (n = 8; 4)	1.9 (-0.3, 4.1)	4.3 (1.5, 7.1)	2.4 (-1.6, 6.4)	.12
POST (n = 7; 4)	1.3 (-1.2, 3.8)	5.2 (2.3, 8.1)	3.9 (-0.4, 8.3)	
Tb.vDMO (mg HA/cm ³)				
MID (n = 8; 4)	5.4 (-4.9, 15.8)	1.6 (-11.2, 14.4)	-3.8 (-22.3, 14.8)	.39
POST (n = 7; 4)	13.9 (1.4, 26.5)	0.5 (-14.4, 15.4)	-13.4 (-35.4, 8.5)	
Ct.vDMO (mg HA/cm ³)				
MID (n = 8; 4)	4.7 (0.4, 8.9)	2.4 (-2.9, 7.6)	-2.3 (-10, 5.3)	.32
POST (n = 7; 4)	1.1 (-3.9, 6)	4.6 (-1.2, 10.4)	3.5 (-5.1, 12.1)	
BV/TV (%)				
MID (n = 8; 4)	-5.4 (-29.0, 18.3)	-5.7 (-34.1, 22.6)	-0.3 (-42.0, 41.3)	.56
POST (n = 7; 4)	-25.0 (-49.3, -0.6)	-5.7 (-34.1, 22.6)	19.2 (-23.2, 61.8)	
Tb.N (1/mm)				
MID (n = 8; 4)	0.09 (-0.13, 0.31)	-0.07 (-0.34, 0.19)	-0.16 (-0.55, 0.23)	.28
POST (n = 7; 4)	0.24 (0, 0.48)	-0.06 (-0.34, 0.22)	-0.3 (-0.72, 0.12)	
Tb.Th (mm)				
MID (n = 8; 4)	-0.053 (-0.252, 0.146)	-0.05 (-0.288, 0.189)	0.004 (-0.347, 0.354)	.54
POST (n = 7; 4)	-0.215 (-0.42, -0.009)	-0.047 (-0.285, 0.192)	0.168 (-0.19, 0.526)	
Tb.Sp (mm)				
MID (n = 8; 4)	0.002 (-0.053, 0.058)	0.033 (-0.035, 0.102)	0.031 (-0.069, 0.131)	.50

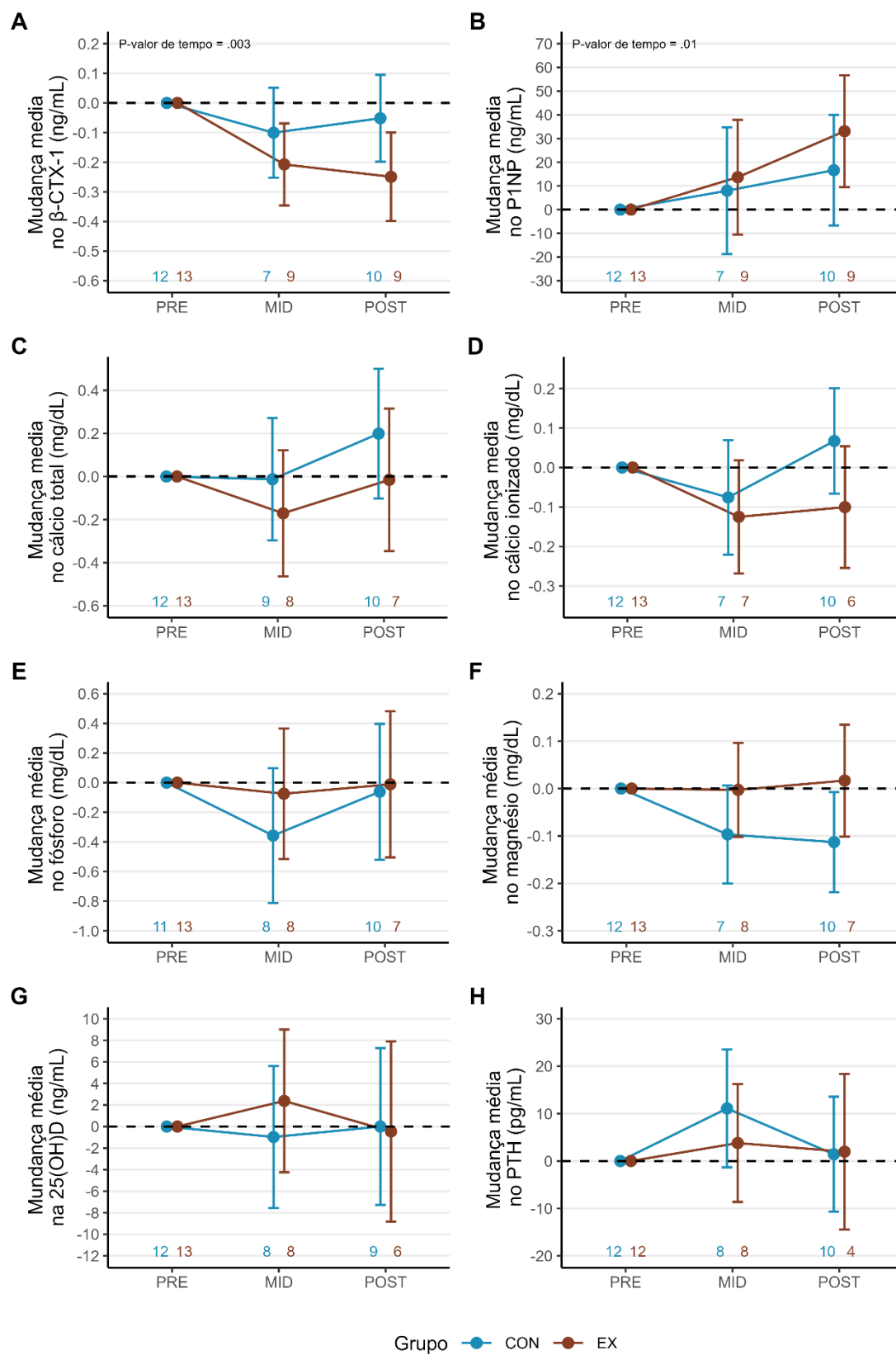
POST (n = 7; 4)	0.048 (-0.011, 0.108)	0.019 (-0.05, 0.089)	-0.029 (-0.134, 0.075)	
Ct.Th (mm)				
MID (n = 8; 4)	0.008 (-0.003, 0.02)	0.015 (0.002, 0.029)	0.007 (-0.013, 0.027)	.16
POST (n = 7; 4)	0.003 (-0.01, 0.016)	0.022 (0.007, 0.038)	0.02 (-0.003, 0.042)	
S (kN/mm)				
MID (n = 8; 4)	0.1 (-3.4, 3.6)	2.5 (-1.9, 7)	2.4 (-4, 8.8)	.60
POST (n = 8; 4)	1.4 (-2.3, 5)	0.8 (-3.7, 5.2)	-0.6 (-7.1, 5.9)	
F.load (N)				
MID (n = 8; 4)	14.6 (-111.2, 140.4)	74.2 (-86.2, 234.6)	59.6 (-172.4, 291.6)	.70
POST (n = 8; 4)	53.6 (-78.9, 186)	18.4 (-142.2, 179)	-35.2 (-271.2, 200.8)	

* Indica uma diferença estatisticamente significativa entre grupos na mudança da variável ao longo do tempo. n = número de observações do grupo controle e do grupo exercício, respectivamente, em cada momento; CON = grupo controle; EX = grupo exercício. Tt.vDMO = DMO volumétrica total; Tb.vDMO = DMO volumétrica trabecular; Ct.vDMO = DMO volumétrica cortical; BV/TV = razão volume ósseo/volume total; Tb.N = número de trabéculas ósseas; Tb.Th = espessura das trabéculas ósseas; Tb.Sp = espaçamento trabecular; Ct.Th = espessura cortical; S = stiffness; F.load = força de carga estimada.

5.5.6. Análises bioquímicas

A Figura 5.5 apresenta as mudanças ao longo do tempo entre grupos nas variáveis bioquímicas na análise *intention-to-treat*. Nenhum efeito de interação grupo:tempo foi estatisticamente significativo, sugerindo ausência de efeitos significativos da intervenção em comparação ao grupo controle. Foi visto um efeito significativo de tempo no biomarcador de reabsorção óssea β -CTX-1 (Figura 5.6, painel A, $p=.003$), sendo visivelmente verificável que ambos os grupos reduziram a concentração desse marcador ao longo do tempo, mas sem diferença significativa entre os grupos (Diferença na mudança EX vs. CON: -0.20 [95%CI $-0.43, 0.04$], $p=.13$), e a interação grupo:tempo não foi significativa ($p=.18$). Um cenário semelhante foi visto para o marcador de formação óssea P1NP, que apresentou efeito significativo de tempo (Figura 5.6, painel B, $p=.01$), sendo visível o aumento na concentração desse marcador ao longo do tempo, mas novamente sem diferença significativa entre os grupos (Diferença na mudança EX vs. CON: 16.4 [95%CI $-21.2, 54.1$], $p=.66$) e interação grupo:tempo não significativa ($p=.62$). Demais efeitos significativos de tempo, grupo ou interação não foram vistos em nenhum outro desfecho. Na análise de sensibilidade *per-protocol* (Apêndice 7), apenas o efeito de tempo no biomarcador β -CTX-1 foi significativo ($p=.03$). Não houveram outros efeitos de grupo, tempo ou interações significativas.

Figura 5. 5. Mudança nos desfechos bioquímicos e marcadores do metabolismo ósseo ao longo do tempo de estudo na análise intention-to-treat



Os pontos são a mudança média em cada momento, acompanhados por intervalo de confiança de 95%. Diferenças significativas foram destacadas no gráfico, quando presentes. A linha tracejada indica o zero. Números indicam o número de observações disponíveis em cada tempo e cada grupo. CON = grupo controle; EX = grupo exercício. Fonte: elaboração própria.

5.5.7. Avaliação de potenciais fatores de confusão ao longo do estudo

A Tabela 5.6 apresenta resumos dos potenciais fatores de confusão ao longo do estudo. É possível observar similaridade nos valores medianos de nível da doença, uso de prednisona, e ocorrência de pulsoterapia com GCs e uso de bisfosfonatos ao longo do estudo. O nível da doença teve mediana de 8, 4 e 4 nos tempos PRE, MID e POST, respectivamente, em ambos os grupos. Ainda, o uso mediano de prednisona foi de 20, 15 e 10 mg/dia, respectivamente, também em ambos os grupos. A ocorrência de nova sessão de pulsoterapia com GC também foi semelhante, tendo ocorrido em 4 (33%) participantes no grupo CON e 5 (38%) no EX.

Embora pacientes com uso de bisfosfonatos no momento da triagem tenham sido excluídas do estudo, não foi possível controlar o início do uso desse medicamento em pacientes que já faziam parte do estudo, sendo a inclusão desse medicamento determinado inteiramente pela equipe médica mediante quadro clínico. Ainda assim, o uso foi bastante semelhante entre os grupos, sendo que 4 (33%) participantes iniciaram o uso desse medicamento no grupo CON, e 3 (23%) no grupo EX. Dessa forma, parece pouco provável que esses fatores pudessem ter exercido efeito de confusão significativo nos resultados deste estudo.

Tabela 5. 6. Potenciais fatores de confusão ao longo do estudo

Variável	CON (n = 12)			EX (n = 13)		
	PRE N = 12	MID N = 10	POST N = 10	PRE N = 13	MID N = 9	POST N = 9
SLEDAI-2K	8.0 (4.0, 13.0)	4.0 (0.0, 6.0)	4.0 (0.0, 8.0)	8.0 (6.0, 8.0)	4.0 (4.0, 5.0)	4.0 (2.0, 5.0)
Prednisona (mg/dia)	20 (9, 40)	15 (10, 15)	10 (10, 15)	20 (20, 30)	15 (10, 30)	10 (10, 15)
Pulsoterapia com GC		4 (33%)			5 (38%)	
Uso de bisfosfonato		4 (33%)			3 (23%)	

Dados contínuos são representados como mediana (intervalo interquartil), e dados categóricos com frequências (%). SLEDAI-2K = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; GC = glicocorticoide.

5.6. Discussão

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos de uma intervenção *home-based* de treinamento físico de 6 meses na saúde óssea de mulheres com LES submetidas a pulsoterapia com GCs. Os principais achados do estudo foram: a) a intervenção de exercício não mostrou efeitos significativos nos parâmetros de DMO areal advindos do DEXA; b) foram vistas mudanças significativas em parâmetros de microarquitetura óssea, como aumento da DMO volumétrica total e cortical, número e espessura de trabéculas, espessura cortical, rigidez e carga máxima de falha, redução no número de trabéculas e aumento da separação trabecular; c) não foram vistos efeitos significativos da intervenção nos biomarcadores do metabolismo ósseo β -CTX-1 e P1NP, embora tenham sido identificadas mudanças significativas ao longo do tempo nesses biomarcadores, sem diferenças entre os grupos.

A saúde óssea é uma preocupação central em indivíduos com doenças reumáticas como o LES, onde baixos níveis de atividade física e o uso crônico de GCs podem favorecer a osteopenia e fraturas ósseas (315). No presente estudo, não foram encontrados efeitos significativos da intervenção na modificação dos desfechos de DMO areal. A ausência de um efeito neste desfecho no presente estudo pode estar relacionada à diferentes razões. O osso é um tecido que possui um lento ciclo de *turnover*, ou seja, o processo de remodelação óssea ocorre lentamente ao longo do tempo. Especificamente, estima-se que ao menos 4 meses são necessários para um ciclo de remodelação completo no osso cortical, e até 2 anos para que haja remodelamento completo da superfície dos ossos trabeculares (316). Isso pode dificultar a identificação de modificações relevantes na DMO em intervenções que ocorram em durações curtas. De fato, intervenções de exercício focadas na mudança da DMO são tipicamente realizadas em períodos de 6 a 12 meses (120,121,317). No nosso estudo, a intervenção de exercício teve 6 meses de duração. Embora o presente estudo tenha tido tempo mínimo adequado para causar e detectar essas alterações, é possível que o período de avaliação e de intervenção não tenha sido longo suficiente para promover maiores modificações na DMO areal.

A intensidade do treinamento ao longo do estudo também pode explicar os resultados encontrados. No presente estudo, adaptações importantes foram necessárias para se adequar à população com LES estudada. Tendo em vista o baixo nível de atividade física e elevado nível da doença das participantes no início do estudo, o programa de exercício teve início com intensidades mais baixas e movimentos simples, que progrediram para

movimentos mais complexos e intensos. É possível que os exercícios com impacto e intensidade mais elevados, como os introduzidos nos Blocos 4 a 6 do programa de exercício, pudessem ter impacto significativo na massa óssea. Entretanto, devido ao curto espaço de tempo restante no programa, é possível que tais movimentos não tiveram tempo suficiente para surtir efeitos significativos na massa óssea. Ainda, devido à adesão limitada de algumas participantes, parte delas não conseguiu atingir os níveis mais intensos de treinamento. Assim, é possível que, em participantes com nível de atividade física reduzido e maiores limitações clínicas, maiores tempos de intervenções sejam necessários para promover impactos significativos na massa óssea.

Ainda, elemento importante de qualquer intervenção de treinamento físico é o tipo de exercício realizado. No presente estudo, foi utilizado um treinamento *home-based*, progressivo, com movimentos utilizando o peso do próprio corpo, faixas elásticas com resistência e, eventualmente, movimentos de impacto. Embora esse programa tenha, teoricamente, a capacidade de estimular a formação óssea através dos movimentos de impacto e que geram tração muscular, o estímulo pode não ter sido suficiente para promover ganhos na massa óssea. De fato, os programas de treinamento com maiores tamanhos de efeito na saúde óssea são geralmente aqueles que incluem treinamento de força em ambientes de academia, com elevadas cargas (80 a 85% da repetição máxima) e movimentos significativos de impacto. Por exemplo, o estudo LIFTMOR, ensaio clínico randomizado realizado em mulheres pós menopausa, além de incluir séries de 5 repetições com >80% da repetição máxima, incluía um movimento de puxada na barra fixa com auxílio de um pulo para ganhar impulso, seguido de uma queda proposital da altura máxima da barra fixa, onde o participante saltava após atingir o pico de contração no exercício (120).

Outro aspecto fundamental para o sucesso da intervenção é a adesão dos participantes. No presente estudo, quando considerando apenas os indivíduos que se mantiveram no estudo, a adesão foi de 77%. Em um recente estudo focado em desfechos de força e função muscular envolvendo pacientes com LES que realizaram uma intervenção de exercício à distância supervisionada, foi atingida uma elevada adesão de 98% (318). Essa divergência pode ser explicada por características demográficas das participantes, como por exemplo a faixa etária e características clínicas. De fato, esse recente estudo envolveu uma população de LES menos jovem (mulheres com média de idade de 41 anos), e também excluiu participantes com nível de doença mais elevado –

sobretudo excluindo participantes com nefrite lúpica ativa, que constituem parte relevante da amostra do nosso estudo. Assim, é possível que a criação e entrega de intervenções à distância em pacientes mais jovens com LES mais ativo apresente desafios únicos não presentes em outras populações. Em consonância com esse raciocínio, uma análise qualitativa das participantes do presente estudo que investigou os motivadores e barreiras para realização do exercício físico revelou que, entre as principais barreiras citadas pelas pacientes, estavam a ausência de tempo para realização de exercício (citado por 35% das participantes), fadiga (61%) e complicações relacionadas à gravidade do LES (26%) (299).

Apesar dos desafios associados à intervenção de exercício, foram identificados efeitos significativos da intervenção em determinados desfechos de microarquitetura óssea. Foram vistos aumentos significativos na DMO volumétrica total do rádio, que por sua vez parece ter sido influenciado majoritariamente pela mudança na DMO volumétrica cortical. Estes achados são interessantes, pois mesmo na ausência de mudanças significativas na DMO areal, sugerem que o exercício pode promover impactos positivos na qualidade do osso em outros parâmetros. De fato, estudos sugerem que 60 a 70% da variabilidade na força e resistência do osso podem ser atribuídos à DMO, de forma que outras modificações também possam beneficiar o osso sem necessariamente aumentar a densidade óssea areal (319). Ainda, essas modificações provavelmente impactaram positivamente nas características medidas através da análise de elemento finito, como aumento na rigidez e na carga máxima de falha, que sugerem um osso mais resistente e com menor risco de fraturas. Em conjunto, essas modificações podem ser relevantes, pois uma revisão sistemática com meta-análise identificou que, dos parâmetros avaliados pela HR-pQCT, a DMO volumétrica cortical, a espessura de trabéculas e a rigidez estimada pela análise de elementos finitos são os parâmetros que melhor predizem o risco de fraturas nas populações avaliadas (320), ou seja, são os parâmetros de maior interesse clínico para redução do risco de fraturas.

A ausência de quaisquer modificações na tíbia sugere que a intervenção teve maior impacto nos parâmetros ósseos de membros superiores. Tendo em vista que os exercícios de membros superiores resistidos foram os primeiros a serem introduzidos no programa, como remadas e flexões de bíceps com faixas de resistência, por exemplo, é possível que o rádio tenha sido afetado de forma mais significativa ao longo do treinamento. Exercícios que recrutaram os membros inferiores, como saltos e agachamentos, foram introduzidos

em momentos intermediários e avançados do programa, por serem tipicamente exercícios mais complexos e intensos.

Estes resultados de microarquitetura óssea são semelhantes àqueles encontrados por Murai et al. (121), que avaliaram o efeito de uma intervenção de treinamento de força de 6 meses em mulheres após cirurgia bariátrica. Semelhantemente, neste estudo, dos parâmetros de microarquitetura óssea avaliados, a intervenção de exercício mostrou efeito benéfico apenas no DMO volumétrica cortical do rádio. Esses achados sugerem que o segmento cortical do osso pode ser mais responsivo ao exercício físico, sobretudo nos membros superiores. Novamente, isso pode estar relacionado ao processo de remodelação óssea, que acontece mais rapidamente no osso cortical que no trabecular (316), embora o osso trabecular seja mais metabolicamente ativo que o cortical (320).

Um achado potencialmente negativo, entretanto, foi a redução no número de trabéculas e aumento na separação trabecular. Tais modificações são consistentes com uma menor densidade de trabéculas, e, portanto, microarquitetura óssea mais frágil. Uma possível explicação para esse cenário é que o aumento na remodelação óssea causada pelo exercício pode gerar reduções agudas na densidade trabecular, para posteriormente gerar adaptações mais robustas e benéficas. Um cenário semelhante a esse foi visto no estudo de Liphardt et al. (321), que submeteu voluntários a um treinamento físico de vibração de corpo inteiro por 12 meses, com avaliações de HR-pQCT a cada 4 meses. Nos 4 meses iniciais de treinamento, foi vista queda no número de trabéculas e aumento na separação trabecular no grupo de treinamento, resultado semelhante ao encontrado no nosso estudo. Ao final dos 12 meses de intervenção, entretanto, o grupo treinado apresentou um aumento significativo no número de trabéculas, e uma redução na separação trabecular, sugerindo adaptações ósseas positivas. Assim, é possível que as adaptações da microarquitetura óssea ao exercício sejam complexas, e necessitem de repetidas medidas ao longo do tempo. Entretanto, essa é tão somente uma hipótese que, atualmente, não pode ser respondida por nosso ou outros estudos da literatura.

Embora os achados relacionados à microarquitetura óssea sejam promissores, é relevante lembrar que, neste estudo, as medições de microarquitetura óssea por HR-qPCT foram realizadas em uma subamostra do estudo, com tamanho amostral reduzido. Assim, é possível que parte expressiva do efeito visto tenha sido influenciado por poucas participantes. Portanto, estes achados exigem cautela na sua interpretação, e estudos futuros devem confirmar estes resultados.

Achados interessantes do presente estudo foram aqueles relacionados aos biomarcadores do metabolismo ósseo. Em ambos biomarcadores, foi visto efeito significativo de tempo, sugerindo que ambos os grupos sofreram mudanças no balanço de remodelação óssea ao longo do tempo de estudo. Mais especificamente, é possível observar visualmente, em ambos os grupos, uma redução no biomarcador de reabsorção óssea β -CTX-1, e aumento no marcador de formação óssea P1NP. Isso sugere que o período imediatamente após pulsoterapia com GCs foi marcado por maior reabsorção e menor formação óssea, e que esse balanço foi modificado ao longo do tempo à medida que as pacientes retornaram a níveis de doença mais estáveis.

Entretanto, não foi identificado um efeito significativo da intervenção de exercício. A ausência de um achado significativo da intervenção pode ser atribuída às razões já citadas acima em relação à DMO areal. No estudo de Murai et al. (121), o exercício também reduziu biomarcador de reabsorção óssea β -CTX-1, sugerindo efeitos relevantes do exercício na modulação da remodelação óssea com programas de treinamentos mais intensos em outras populações.

O presente estudo tem importantes limitações. Destaca-se o tamanho amostral abaixo do almejado, que pode ter impedido a identificação de alterações pequenas, porém clinicamente relevantes, nos parâmetros de DMO areal e nos biomarcadores do metabolismo ósseo. Ainda, destaca-se que a análise feita nos parâmetros de microarquitetura óssea foi feita numa subamostra dos participantes.

Entretanto, é relevante citar também os pontos positivos deste estudo. Este é o primeiro ensaio clínico randomizado e controlado que avalia como desfecho principal a saúde óssea em pacientes com LES, sobretudo num período crítico de atividade elevada da doença. Ainda, nosso estudo mostra que a prescrição de exercício físico aparenta ser segura e sem efeitos adversos mesmo numa população com elevado nível de doença, desde que realizado na presença de treinadores qualificados e assumindo intensidade progressiva. Ainda, o estudo apresenta um programa de exercícios de fácil execução, que pode ser utilizado em populações de diversos níveis socioeconômicos e que não possuam acesso a academia ou outros aparelhos de alto custo. Por fim, a execução deste estudo levou a uma série de aprendizados e direcionamentos futuros que podem ser aplicados à novos estudos. Essas recomendações estão expostas na seção seguinte.

5.7. Conclusão e recomendações para estudos futuros

O presente estudo não forneceu evidências do efeito benéfico da intervenção de exercício físico investigada na saúde óssea, em comparação ao grupo controle. Embora efeitos significativos tenham sido vistos em determinados parâmetros de microarquitetura óssea, o tamanho amostral para estes desfechos foi menor, reduzindo a certeza desses achados. Ainda, embora mudanças significativas ao longo do tempo nos biomarcadores de reabsorção e formação óssea tenham sido identificadas, essas mudanças não foram significativamente diferentes entre os grupos. Assim, também não foi possível confirmar um efeito da intervenção de exercício nos biomarcadores de remodelação óssea.

A partir dos achados e aprendizados deste ensaio clínico, sugere-se que estudos futuros que busquem investigar o efeito do exercício na saúde óssea de pacientes com LES ou outras doenças reumáticas sigam as seguintes recomendações: recrutar e avaliar pacientes de LES ou doenças reumáticas sem restrições a respeito do nível de doença e uso de medicamentos. Isso permitirá acesso a maior universo amostral, e, portanto, maior poder estatístico para identificação dos efeitos do exercício. Deve-se, entretanto, monitorar potenciais variáveis de confusão, e ajustes estatísticos devem ser realizados quando necessário, embora com randomização adequada e maiores números amostrais, essas características terão tendência a ser distribuídas igualmente entre os grupos. Ainda, recomenda-se planejar intervenções de exercício físico mais longas, que tenham capacidade de introduzir indivíduos com baixos níveis de atividade física ao exercício (utilizando um período de pré-treinamento), para que maiores intensidades de exercício possam ser atingidas com segurança. Assim, programas com 2 a 3 meses de pré-treinamento, e 6 meses de treinamento propriamente dito, podem ser mais eficientes em promover efeitos na saúde óssea.

Capítulo 6. Resumo

Os trabalhos que formam essa tese tiveram como objetivo avaliar como intervenções e mudanças no estilo de vida, especificamente as relacionadas à alimentação e ao exercício físico, podem ser benéficas na redução dos efeitos adversos da terapia com GCs, frequentemente utilizada em indivíduos com doenças reumáticas.

No Estudo I, foram identificadas recomendações com maior nível de evidência, baseadas em estudos individuais e diretrizes gerais, como a adequação do consumo de cálcio e vitamina D, com potencial de reduzir a perda óssea progressiva observada nesses indivíduos. Entretanto, poucos estudos exploraram o papel da proteína na prevenção da perda de massa e função muscular observada nesses indivíduos, ou mesmo na preservação da massa óssea. Ainda, poucos estudos parecem ter investigado intervenções nutricionais para reduzir os efeitos cardiovasculares e metabólicos negativos dos GCs. Dessa forma, esse trabalho apresentou recomendações práticas baseadas nos trabalhos disponíveis na literatura, mas sobretudo salientou as suas lacunas, sugerindo potenciais rumos futuros para a pesquisa. Essas lacunas inspiraram o Estudo II, que buscou trazer informações acerca do papel da ingestão de proteína na saúde musculoesquelética de indivíduos com doenças reumáticas.

No Estudo II, foi utilizada a base de dados do NHANES para uma avaliação observacional e transversal da relação entre ingestão de proteína e massa magra e óssea em indivíduos que reportavam ser diagnosticados com doença reumática. Neste trabalho, importante esforço foi colocado em identificar potenciais variáveis de confusão através do uso de DAGs. Através de modelos multivariáveis que incluíram associações não-lineares, foi possível identificar associações positivas entre maior ingestão de proteína e massa magra, assim como a DMO de colo femoral. Essas associações positivas se mantiveram até por volta de 1.6 g/kgMC/dia para a massa magra, e até 1.2 g/kgMC/dia para a DMO de colo femoral, sugerindo que ingestões maiores que a recomendação mínima de 0.8 g/kgMC/dia podem ser benéficas para essa população.

Por fim, o Estudo III compreendeu o estudo principal e mais complexo desta tese, se tratando de um ensaio clínico randomizado e controlado com grupos paralelos, com o principal objetivo de observar os efeitos de um treinamento físico supervisionado de 6

meses na DMO, microarquitetura óssea e biomarcadores do metabolismo ósseo de indivíduos com LES submetidas a pulsoterapia com GCs. Os resultados deste trabalho mostraram efeitos inconclusivos do exercício físico, com mudanças significativas em parâmetros de microarquitetura óssea numa amostra reduzida, mas ausência de efeitos significativos do exercício nos parâmetros de DMO areal e biomarcadores de metabolismo ósseo. Assim, mais estudos são necessários para confirmar estes achados. Destaca-se a necessidade de estudos com maiores tamanhos amostrais e em diferentes populações com doenças reumáticas, a fim de compreender de maneira mais abrangente o papel do exercício físico.

Assim, em conjunto, os resultados desta tese demonstram que as intervenções focadas no estilo de vida, especialmente na alimentação e na prática de exercícios físicos, podem ter impacto relevante na saúde musculoesquelética de indivíduos com doença reumática que realizam terapia com GCs. Entretanto, estudos futuros são necessários para responder às lacunas da literatura, como quais intervenções nutricionais são eficazes para reduzir os efeitos adversos dos GCs na composição corporal e saúde metabólica. Ainda, estudos futuros são necessários para compreender de forma abrangente o papel do exercício físico na promoção da saúde musculoesquelética dessa população.

Referências

1. Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *The Lancet*. 2013 Aug;382(9894):797–808.
2. Rausch Osthoff AK, Niedermann K, Braun J, Adams J, Brodin N, Dagfinrud H, et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2018 Sep;77(9):1251–60. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2018-213585>
3. Wiegmann S, Armbrrecht G, Borucki D, Buehring B, Buttgerit F, Detzer C, et al. Association between sarcopenia, physical performance and falls in patients with rheumatoid arthritis: a 1-year prospective study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Dec 18;22(1):885.
4. Torii M, Hashimoto M, Hanai A, Fujii T, Furu M, Ito H, et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2019 Jul 4;29(4):589–95.
5. Pereira R, Carvalho J, Paula A, Zerbini C, Domiciano D, Goncalves H, et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Revista Brasileira de reumatologia*. 2012;52(4):580–93.
6. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine*. 2018;61(1):7–16.
7. Papageorgiou M, Dolan E, Elliott-Sale KJ, Sale C. Reduced energy availability: implications for bone health in physically active populations. *Eur J Nutr* [Internet]. 2018 Apr;57(3):847–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28721562>
8. Papageorgiou M, Martin D, Colgan H, Cooper S, Greeves JP, Tang JCY, et al. Bone metabolic responses to low energy availability achieved by diet or exercise in active eumenorrheic women. *Bone* [Internet]. 2018 Sep;114:181–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328218302485>
9. Tipton KD, Ferrando AA, Phillips SM, Doyle D, Wolfe RR. Postexercise net protein synthesis in human muscle from orally administered amino acids. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 1999 Apr 1;276(4):E628–34. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.1999.276.4.E628>
10. Dolan E, Sale C. Protein and bone health across the lifespan. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2019;78(1):45–55.
11. Nieves JW. Osteoporosis: the role of micronutrients. *Am J Clin Nutr*. 2005 May 1;81(5):1232S–1239S.
12. Santos L, Elliott-Sale KJ, Sale C. Exercise and bone health across the lifespan. *Biogerontology*. 2017;18(6):931–46.
13. Dolan E, Varley I, Ackerman KE, Pereira RMR, Elliott-Sale KJ, Sale C. The Bone Metabolic Response to Exercise and Nutrition. *Exerc Sport Sci Rev*. 2020 Apr;48(2):49–58.

14. Hagen K, Dagfinrud H, Moe R, Osteras N, Kjekken I, Grotle M, et al. Exercise therapy for bone and muscle health: An overview of systematic reviews. *BMC Med*. 2012;10(1):167.
15. Beck BR, Daly RM, Singh MAF, Taaffe DR. Exercise and Sports Science Australia (ESSA) position statement on exercise prescription for the prevention and management of osteoporosis. *J Sci Med Sport*. 2017 May;20(5):438–45.
16. Brooke-Wavell K, Skelton DA, Barker KL, Clark EM, De Biase S, Arnold S, et al. Strong, steady and straight: UK consensus statement on physical activity and exercise for osteoporosis. *Br J Sports Med*. 2022 Aug;56(15):837–46.
17. Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *The Lancet*. 2013 Aug;382(9894):819–31.
18. American College of Rheumatology [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 1]. Diseases and Conditions. Available from: <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Antiphospholipid-Syndrome>
19. Salaffi F, di Carlo M, Carotti M, Farah S, Ciapetti A, Gutierrez M. The impact of different rheumatic diseases on health-related quality of life: a comparison with a selected sample of healthy individuals using SF-36 questionnaire, EQ-5D and SF-6D utility values. *Acta Biomed*. 2019;89(4):541–57.
20. Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, Dantis P, Voudouris C, Georgountzos A, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Greece: a cross-sectional population based epidemiological study. The ESORDIG Study. *J Rheumatol*. 2003 Jul;30(7):1589–601.
21. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001 Nov;60(11):1040–5.
22. Branco JC, Rodrigues AM, Gouveia N, Eusébio M, Ramiro S, Machado PM, et al. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt- a national health survey. *RMD Open*. 2016;2(1):e000166.
23. Picavet HSJ, Hazes JMW. Prevalence of self reported musculoskeletal diseases is high. *Ann Rheum Dis*. 2003 Jul;62(7):644–50.
24. Sebbag E, Felten R, Sagez F, Sibilia J, Devilliers H, Arnaud L. The world-wide burden of musculoskeletal diseases: a systematic analysis of the World Health Organization Burden of Diseases Database. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun;78(6):844–8.
25. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16–31.
26. Jin S, Hsieh E, Peng L, Yu C, Wang Y, Wu C, et al. Incidence of fractures among patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2018 Jun 15;29(6):1263–75.

27. Xue AL, Wu SY, Jiang L, Feng AM, Guo HF, Zhao P. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis. *Medicine*. 2017 Sep;96(36):e6983.
28. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton LJ, et al. A Meta-Analysis of Prior Corticosteroid Use and Fracture Risk. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2004 Jan 27;19(6):893–9.
29. van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: A meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2002/10/16. 2002;13(10):777–87.
30. LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, Ballanti P, Adami S, Milani S, et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner*. 1990 Jan;8(1):39–51.
31. Chotiyarnwong P, McCloskey E V. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(8):437–47.
32. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Dec 22;2(1):16039.
33. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982 Nov;25(11):1271–7.
34. Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725–1725.
35. Petri M, Orbai AM, Alarcón 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*. 2012 Aug;64(8):2677–86.
36. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2019 Sep 6;71(9):1400–12.
37. Vilar MJP, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus*. 2002 Aug 29;11(8):528–32.
38. Nakashima CAK, Galhardo AP, Silva JFM da, Fiorenzano GR, Santos AB da S dos, Leite MFS, et al. Incidence and clinical-laboratory aspects of systemic lupus erythematosus in a Southern brazilian city. *Rev Bras Reumatol*. 51(3):231–9.
39. Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. *Arthritis Rheum*. 1995 Apr;38(4):551–8.
40. Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Aviña-Zubieta JA. Overall and Cause-Specific Mortality in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Apr;66(4):608–16.

41. Gustafsson JT, Simard JF, Gunnarsson I, Elvin K, Lundberg IE, Hansson LO, et al. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):R46.
42. James JA. Clinical Perspectives on Lupus Genetics. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2014 Aug;40(3):413–32.
43. Kang I, Quan T, Nolasco H, Park SH, Hong MS, Crouch J, et al. Defective Control of Latent Epstein-Barr Virus Infection in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Immunology*. 2004 Jan 15;172(2):1287–94.
44. Gorelik G, Fang JY, Wu A, Sawalha AH, Richardson B. Impaired T Cell Protein Kinase C δ Activation Decreases ERK Pathway Signaling in Idiopathic and Hydralazine-Induced Lupus. *The Journal of Immunology*. 2007 Oct 15;179(8):5553–63.
45. Golbus J, McCune WJ. Lupus nephritis. Classification, prognosis, immunopathogenesis, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994 Feb;20(1):213–42.
46. Tanaka Y, Kusuda M, Yamaguchi Y. Interferons and systemic lupus erythematosus: Pathogenesis, clinical features, and treatments in interferon-driven disease. *Mod Rheumatol*. 2023 Aug 25;33(5):857–67.
47. Urowitz MB, Ibañez D, Gladman DD. Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: prevalence and risk factors. *J Rheumatol*. 2007 Jan;34(1):70–5.
48. Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Oct;67(10):1440–52.
49. Bultink IEM. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jan;64(1):2–8.
50. Bultink IEM, Lems WF. Systemic lupus erythematosus and fractures. *RMD Open*. 2015 Aug 15;1(Suppl 1):e000069.
51. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs: Table 1. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):3–5.
52. Findeisen KE, Sewell J, Ostor AJ. Biological Therapies for Rheumatoid Arthritis: An Overview for the Clinician. *Biologics*. 2021 Aug;Volume 15:343–52.
53. Verhoef LM, Tweehuysen L, Hulscher ME, Fautrel B, den Broeder AA. bDMARD Dose Reduction in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review with Systematic Literature Search. *Rheumatol Ther*. 2017 Jun 2;4(1):1–24.
54. Stahn C, Buttgereit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 Oct 2;4(10):525–33.

55. Elias LKE, Rosa FF, Antunes JR, Castro M. Fisiologia Endócrina da Glândula Suprarrenal. In: Fisiologia / Margarida de Mello Aires. 5th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018.
56. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017 Apr 13;17(4):233–47.
57. Whirledge S, Cidlowski JA. Glucocorticoids, stress, and fertility. *Minerva Endocrinol*. 2010 Jun;35(2):109–25.
58. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: Analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA Study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1).
59. Apostolopoulos D, Morand EF. It hasn't gone away: the problem of glucocorticoid use in lupus remains. *Rheumatology*. 2016 Dec 24;kew406.
60. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. Adrenocortical Hormone in Arthritis : Preliminary Report. *Ann Rheum Dis*. 1949 Jun 1;8(2):97–104.
61. van der Goes MC, Jacobs JW, Bijlsma JW. The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases--positive and adverse effects. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015/01/23. 2014;16 Suppl 2:S2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25608693>
62. Newton R, Holden NS. Separating Transrepression and Transactivation: A Distressing Divorce for the Glucocorticoid Receptor? *Mol Pharmacol*. 2007 Oct;72(4):799–809.
63. Clark AR. Anti-inflammatory functions of glucocorticoid-induced genes. *Mol Cell Endocrinol*. 2007 Sep;275(1–2):79–97.
64. Badsha H, Edwards CJ. Intravenous pulses of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2003 Jun;32(6):370–7.
65. Anders HJ, Saxena R, Zhao M hui, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2020 Jan 23;6(1):7. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41572-019-0141-9>
66. Ponticelli C, Zucchelli P, Banfi G, Cagnoli L, Scalia P, Pasquali S, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis by intravenous high-dose methylprednisolone. *Q J Med*. 1982;51(201):16–24.
67. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido E de R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 2002 Aug;46(8):2121–31.
68. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, le Riche NGH, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of Lupus Nephritis. *New England Journal of Medicine*. 1986 Mar 6;314(10):614–9.
69. Boumpas DT, Austin HA, Balow JE, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse

- cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *The Lancet*. 1992 Sep;340(8822):741–5.
70. Gourley MF. Methylprednisolone and Cyclophosphamide, Alone or in Combination, in Patients with Lupus Nephritis. *Ann Intern Med*. 1996 Oct 1;125(7):549.
 71. Fardet L, Fève B. Systemic Glucocorticoid Therapy: a Review of its Metabolic and Cardiovascular Adverse Events. *Drugs* [Internet]. 2014 Oct 10;74(15):1731–45. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40265-014-0282-9>
 72. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Risk of cardiovascular events in people prescribed glucocorticoids with iatrogenic Cushing's syndrome: cohort study. *BMJ* [Internet]. 2012 Jul 30;345(jul30 1):e4928–e4928. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.e4928>
 73. Fardet L, Cabane J, Lebbé C, Morel P, Flahault A. Incidence and risk factors for corticosteroid-induced lipodystrophy: A prospective study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2007 Oct;57(4):604–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019096220700775X>
 74. Fardet L, Cabane J, Kettaneh A, Lebbe C, Flahault A. Corticosteroid-induced lipodystrophy is associated with features of the metabolic syndrome. *Rheumatology* [Internet]. 2007 May 9;46(7):1102–6. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kem062>
 75. Braun TP, Marks DL. The regulation of muscle mass by endogenous glucocorticoids. *Front Physiol* [Internet]. 2015 Feb 3;6. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fphys.2015.00012/abstract>
 76. Wise JK, Hendler R, Felig P. Influence of Glucocorticoids on Glucagon Secretion and Plasma Amino Acid Concentrations in Man. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 1973 Nov 1;52(11):2774–82. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/107473>
 77. Besedovsky H, del Rey A, Sorkin E, Dinarello CA. Immunoregulatory Feedback Between Interleukin-1 and Glucocorticoid Hormones. *Science* (1979). 1986 Aug 8;233(4764):652–4.
 78. Cushing H. The Basophil Adenomas of the Pituitary Body and Their Clinical Manifestations (Pituitary Basophilism) 1. *Obes Res* [Internet]. 1994 Sep;2(5):486–508. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/j.1550-8528.1994.tb00097.x>
 79. Troncoso R, Paredes F, Parra V, Gatica D, Vásquez-Trincado C, Quiroga C, et al. Dexamethasone-induced autophagy mediates muscle atrophy through mitochondrial clearance. *Cell Cycle*. 2014;13(14):2281–95.
 80. Baehr LM, Furlow JD, Bodine SC. Muscle sparing in muscle RING finger 1 null mice: response to synthetic glucocorticoids. *J Physiol* [Internet]. 2011 Oct 1;589(19):4759–76. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.2011.212845>

81. Menconi M, Fareed M, O'Neal P, Poylin V, Wei W, Hasselgren PO. Role of glucocorticoids in the molecular regulation of muscle wasting. *Crit Care Med*. 2007 Sep;35(Suppl):S602–8.
82. Shimizu N, Yoshikawa N, Ito N, Maruyama T, Suzuki Y, Takeda SI, et al. Crosstalk between glucocorticoid receptor and nutritional sensor mTOR in skeletal muscle. *Cell Metab* [Internet]. 2011;13(2):170–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2011.01.001>
83. Minetto MA, Botter A, Lanfranco F, Baldi M, Ghigo E, Arvat E. Muscle Fiber Conduction Slowing and Decreased Levels of Circulating Muscle Proteins after Short-Term Dexamethasone Administration in Healthy Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 Apr 1;95(4):1663–71. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/95/4/1663/2596771>
84. Minetto MA, Qaisar R, Agoni V, Motta G, Longa E, Miotti D, et al. Quantitative and qualitative adaptations of muscle fibers to glucocorticoids. *Muscle Nerve* [Internet]. 2015 Oct;52(4):631–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.24572>
85. Yamada Y, Tada M, Mandai K, Hidaka N, Inui K, Nakamura H. Glucocorticoid use is an independent risk factor for developing sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis: from the CHIKARA study. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2020 Jun 14;39(6):1757–64. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-020-04929-4>
86. Pereira RMR, Perez MO, Paula AP, Moreira C, Castro CHM, Zerbini CAF, et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update of Brazilian Society of Rheumatology (2020). *Arch Osteoporos* [Internet]. 2021 Dec 1;16(1):49. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11657-021-00902-z>
87. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. 2017 Aug;69(8):1521–37. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.40137>
88. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: A meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2002;13(10):777–87.
89. Han Y, Zhang L, Xing Y, Zhang L, Chen X, Tang P, et al. Autophagy relieves the function inhibition and apoptosis-promoting effects on osteoblast induced by glucocorticoid. *Int J Mol Med*. 2018;41(2):800–8.
90. Zhang S, Liu Y, Liang Q. Low-dose dexamethasone affects osteoblast viability by inducing autophagy via intracellular ROS. *Mol Med Rep*. 2018 Jan 18;
91. Hildebrandt S, Baschant U, Thiele S, Tuckermann J, Hofbauer LC, Rauner M. Glucocorticoids suppress Wnt16 expression in osteoblasts in vitro and in vivo. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–9.

92. Huybers S, Naber THJ, Bindels RJM, Hoenderop JGJ. Prednisolone-induced Ca²⁺ malabsorption is caused by diminished expression of the epithelial Ca²⁺ channel TRPV6. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2007 Jan;292(1):G92–7.
93. CANALIS E, DELANY AM. Mechanisms of Glucocorticoid Action in Bone. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Jun;966(1):73–81.
94. Judd LL, Schettler PJ, Brown ES, Wolkowitz OM, Sternberg EM, Bender BG, et al. Adverse consequences of glucocorticoid medication: psychological, cognitive, and behavioral effects. *Am J Psychiatry*. 2014 Oct;171(10):1045–51.
95. Burd NA, Tang JE, Moore DR, Phillips SM. Exercise training and protein metabolism: influences of contraction, protein intake, and sex-based differences. *J Appl Physiol*. 2009 May;106(5):1692–701.
96. Esteves GP, Mazzolani BC, Smaira FI, Mendes ES, de Oliveira GG, Roschel H, et al. Nutritional recommendations for patients undergoing prolonged glucocorticoid therapy. *Rheumatol Adv Pract* [Internet]. 2022 Apr 21; Available from: <https://academic.oup.com/rheumap/advance-article/doi/10.1093/rap/rkac029/6571829>
97. Proff P, Römer P. The molecular mechanism behind bone remodelling: a review. *Clin Oral Investig*. 2009 Dec 25;13(4):355–62.
98. Zhou R, Guo Q, Xiao Y, Guo Q, Huang Y, Li C, et al. Endocrine role of bone in the regulation of energy metabolism. *Bone Res*. 2021 Dec 20;9(1):25.
99. Lazaretti-Castro M, Bianco CA, Morethson P. Fisiologia do Metabolismo Osteomíneral. In: *Fisiologia / Margarida de Mello Aires*. 5th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018.
100. HADJIDAKIS DJ, ANDROULAKIS II. Bone Remodeling. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Dec 1;1092(1):385–96.
101. Curry JT, Zallen RD. Reduction of thrombophlebitis associated with indwelling catheters. *J Oral Surg*. 1973 Aug;31(8):636–8.
102. Ma D, Wu L, He Z. Effects of walking on the preservation of bone mineral density in perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause*. 2013 Nov;20(11):1216–26.
103. Rector RS, Rogers R, Ruebel M, Hinton PS. Participation in road cycling vs running is associated with lower bone mineral density in men. *Metabolism*. 2008 Feb;57(2):226–32.
104. Taaffe DR, Snow-Harter C, Connolly DA, Robinson TL, Brown MD, Marcus R. Differential effects of swimming versus weight-bearing activity on bone mineral status of eumenorrheic athletes. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009 Dec 3;10(4):586–93.
105. Olmedillas H, González-Agüero A, Moreno LA, Casajus JA, Vicente-Rodríguez G. Cycling and bone health: a systematic review. *BMC Med*. 2012 Dec 20;10(1):168.

106. Voss LA, Fadale PD, Hulstyn MJ. Exercise-Induced Loss of Bone Density in Athletes. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 1998 Nov;6(6):349–57.
107. Rubin CT, Lanyon LE. Regulation of bone mass by mechanical strain magnitude. *Calcif Tissue Int*. 1985 Jul;37(4):411–7.
108. Rubin CT, Lanyon LE. Regulation of bone formation by applied dynamic loads. *J Bone Joint Surg Am*. 1984 Mar;66(3):397–402.
109. Lanyon LE, Rubin CT. Static vs dynamic loads as an influence on bone remodelling. *J Biomech*. 1984 Jan;17(12):897–905.
110. Alfredson H, Nordström P, Lorentzon R. Total and regional bone mass in female soccer players. *Calcif Tissue Int*. 1996 Dec;59(6):438–42.
111. Bagur-Calafat C, Farrerons-Minguella J, Girabent-Farrés M, Serra-Grima JR. The impact of high level basketball competition, calcium intake, menses, and hormone levels in adolescent bone density: a three-year follow-up. *J Sports Med Phys Fitness*. 55(1–2):58–67.
112. Alfredson H, Nordström P, Lorentzon R. Bone Mass in Female Volleyball Players: A Comparison of Total and Regional Bone Mass in Female Volleyball Players and Nonactive Females. *Calcif Tissue Int*. 1997 Apr 1;60(4):338–42.
113. Tsuzuku S, Ikegami Y, Yabe K. Effects of High-Intensity Resistance Training on Bone Mineral Density in Young Male Powerlifters. *Calcif Tissue Int*. 1998 Oct 1;63(4):283–6.
114. Snow CM, Williams DP, LaRiviere J, Fuchs RK, Robinson TL. Bone Gains and Losses Follow Seasonal Training and Detraining in Gymnasts. *Calcif Tissue Int*. 2001 Jul 1;69(1):7–12.
115. Shojaa M, von Stengel S, Kohl M, Schoene D, Kemmler W. Effects of dynamic resistance exercise on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis with special emphasis on exercise parameters. *Osteoporosis International*. 2020 Aug 12;31(8):1427–44.
116. Kelley GA, Kelley KS, Kohrt WM. Exercise and Bone Mineral Density in Premenopausal Women: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:1–16.
117. Kelley GA, Kelley KS, Kohrt WM. Effects of ground and joint reaction force exercise on lumbar spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012 Dec 20;13(1):177.
118. Behringer M, Gruetzner S, McCourt M, Mester J. Effects of Weight-Bearing Activities on Bone Mineral Content and Density in Children and Adolescents: A Meta-Analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014 Feb;29(2):467–78.
119. Zhao R, Zhao M, Xu Z. The effects of differing resistance training modes on the preservation of bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2015 May 21;26(5):1605–18.

120. Watson SL, Weeks BK, Weis LJ, Horan SA, Beck BR. Heavy resistance training is safe and improves bone, function, and stature in postmenopausal women with low to very low bone mass: novel early findings from the LIFTMOR trial. *Osteoporosis International*. 2015 Dec 5;26(12):2889–94.
121. Murai IH, Roschel H, Dantas WS, Gil S, Merege-Filho C, de Cleve R, et al. Exercise Mitigates Bone Loss in Women With Severe Obesity After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2019/07/20. 2019;104(10):4639–50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31322672>
122. Basat H, Esmaeilzadeh S, Eskiurt N. The effects of strengthening and high-impact exercises on bone metabolism and quality of life in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2013 Sep 27;26(4):427–35.
123. Keramiotou K, Anagnostou C, Kataxaki E, Galanos A, Sfrikakis PP, Tektonidou MG. The impact of upper limb exercise on function, daily activities and quality of life in systemic lupus erythematosus: a pilot randomised controlled trial. *RMD Open*. 2020 Jan 20;6(1):e001141.
124. Tench CM. Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise. *Rheumatology*. 2003 Mar 31;42(9):1050–4.
125. Carvalho MRP de, Sato EI, Tebexreni AS, Heidecher RTC, Schenkman S, Neto TLB. Effects of supervised cardiovascular training program on exercise tolerance, aerobic capacity, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005 Dec 15;53(6):838–44.
126. 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 Apr 27;9.
127. Ramsey-Goldman R, Schilling EM, Dunlop D, Langman C, Greenland P, Thomas RJ, et al. A pilot study on the effects of exercise in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2000 Oct;13(5):262–9.
128. Goes MC Van Der, Jacobs JW, Bijlsma JW. The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases – positive and adverse effects. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(Suppl 2):52.
129. Cain D, Cidlowski J. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233–47.
130. Sciascia S, Mompean E, Radin M, Roccatello D, Cuadrado M. Rate of adverse effects of medium- to high-dose glucocorticoid therapy in systemic lupus erythematosus: A systematic review of randomized control trials. *Clin Drug Investig*. 2017;37(6):519–24.
131. Pereira R, Carvalho J, Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(11):1197–205.

132. Dunford EC, Riddell MC. The metabolic implications of glucocorticoids in a high-fat diet setting and the counter-effects of exercise. *Metabolites*. 2016;6(4).
133. Chen S, Choi C, Li Q, Yeh W, Lee Y, Kao A, et al. Glucocorticoid use in patients with systemic lupus erythematosus: Association between dose and health care utilization and costs. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(8):1086–94.
134. Pereira RMR, Perez MO, Paula AP, Moreira C, Castro CHM, Zerbini CAF, et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update of Brazilian Society of Rheumatology (2020). *Arch Osteoporos*. 2021 Dec 1;16(1):49.
135. Sale C, Elliott-Sale KJ. Nutrition and Athlete Bone Health. *Sports Medicine*. 2019 Dec 13;49(S2):139–51.
136. Walsh JS, Henriksen DB. Feeding and bone. *Arch Biochem Biophys*. 2010 Nov;503(1):11–9.
137. Cashman KD. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. *British Journal of Nutrition*. 2002 May 9;87(S2):S169–77.
138. Laird E, Ward M, McSorley E, Strain JJ, Wallace J. Vitamin D and Bone Health; Potential Mechanisms. *Nutrients*. 2010 Jul 5;2(7):693–724.
139. Uday S, Höglér W. Nutritional Rickets and Osteomalacia in the Twenty-first Century: Revised Concepts, Public Health, and Prevention Strategies. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Aug 13;15(4):293–302.
140. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine*. 2018;61(1):7–16.
141. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for calcium. *EFSA Journal*. 2015 May;13(5).
142. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, D.C., D.C.: National Academies Press; 2011.
143. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GEH, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporosis International*. 2010 Jul 27;21(7):1151–4.
144. Bikle D. New aspects of vitamin D metabolism and action — addressing the skin as source and target. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(April).
145. Dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal*. 2016 Oct;14(10):e04547.
146. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2006 Feb;5(2):114–7.
147. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis International*. 2016 Jan 28;27(1):367–76.

148. Weaver CM, Dawson-Hughes B, Lappe JM, Wallace TC. Erratum and additional analyses re: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis International*. 2016 Aug 11;27(8):2643–6.
149. LeBoff MS, Chou SH, Murata EM, Donlon CM, Cook NR, Mora S, et al. Effects of Supplemental Vitamin D on Bone Health Outcomes in Women and Men in the VITamin D and OmegA-3 Trial (VITAL). *Journal of Bone and Mineral Research*. 2020 May 30;35(5):883–93.
150. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempster S, Nguyen T, Pocock N, et al. Prevention of Corticosteroid Osteoporosis -- A Comparison of Calcium, Calcitriol, and Calcitonin. *New England Journal of Medicine*. 1993 Jun 17;328(24):1747–52.
151. Buckley LM. Calcium and Vitamin D 3 Supplementation Prevents Bone Loss in the Spine Secondary to Low-Dose Corticosteroids in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*. 1996 Dec 15;125(12):961.
152. Amin S, LaValley MP, Simms RW, Felson DT. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analytic approach. *Arthritis Rheum*. 1999 Aug;42(8):1740–51.
153. Richy F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporosis International*. 2004 Apr 1;15(4):301–10.
154. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells GA, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1998 Apr 27;
155. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian J, Boonen S, Borgström F, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2012 Sep 21;23(9):2257–76.
156. U.S. Department of Agriculture ARService. FoodData Central [Internet]. 2019 [cited 2021 Jun 8]. Available from: <https://fdc.nal.usda.gov/>
157. Heaney RP. Phosphorus Nutrition and the Treatment of Osteoporosis. *Mayo Clin Proc*. 2004 Jan;79(1):91–7.
158. Freudenheim JL, Johnson NE, Smith EL. Relationships between usual nutrient intake and bone-mineral content of women 35–65 years of age: longitudinal and cross-sectional analysis. *Am J Clin Nutr*. 1986 Dec 1;44(6):863–76.
159. Demigné C, Sabboh H, Rémésy C, Meneton P. Protective Effects of High Dietary Potassium: Nutritional and Metabolic Aspects. *J Nutr*. 2004 Nov 1;134(11):2903–6.
160. Rondanelli M, Faliva MA, Tartara A, Gasparri C, Perna S, Infantino V, et al. An update on magnesium and bone health. *BioMetals*. 2021 Aug 6;34(4):715–36.

161. Booth SL, Broe KE, Gagnon DR, Tucker KL, Hannan MT, McLean RR, et al. Vitamin K intake and bone mineral density in women and men. *Am J Clin Nutr*. 2003 Feb 1;77(2):512–6.
162. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium. Washington, D.C.: National Academies Press; 2019.
163. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington, DC, DC: The National Academies Press; 2000.
164. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC, DC: The National Academies Press; 2001.
165. Whiting SJ, Boyle JL, Thompson A, Mirwald RL, Faulkner RA. Dietary Protein, Phosphorus and Potassium Are Beneficial to Bone Mineral Density in Adult Men Consuming Adequate Dietary Calcium. *J Am Coll Nutr*. 2002 Oct;21(5):402–9.
166. Rizzoli R, Biver E, Bonjour J, Coxam V, Goltzman D, Kanis JA, et al. Benefits and safety of dietary protein for bone health — an expert consensus paper endorsed by the European Society for Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis , Osteoarthritis , and Musculoskeletal Diseases and by the International Osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2018;29(9):1933–48.
167. Dolan E, Sale C. Protein and bone health across the lifespan. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2019;78(1):45–55.
168. Zimmermann EA, Busse B, Ritchie RO. The fracture mechanics of human bone: influence of disease and treatment. *Bonekey Rep*. 2015 Sep 2;4.
169. MacDonell R, Hamrick MW, Isales CM. Protein/amino-acid modulation of bone cell function. *Bonekey Rep*. 2016 Aug 10;5.
170. Darling AL, Millward DJ, Torgerson DJ, Hewitt CE, Lanham-New SA. Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2009 Dec 1;90(6):1674–92.
171. Shams-White MM, Chung M, Du M, Fu Z, Insogna KL, Karlsen MC, et al. Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2017 Apr 12;ajcn145110. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/105/6/1528-1543/4633993>
172. Wallace TCC, Frankenfeld CLL. Dietary Protein Intake above the Current RDA and Bone Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Nutr* [Internet]. 2017 Aug 18;36(6):481–96. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07315724.2017.1322924>
173. Wu AM, Sun XL, Lv QB, Zhou Y, Xia DD, Xu HZ, et al. The Relationship between Dietary Protein Consumption and Risk of Fracture: a subgroup and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep* [Internet]. 2015 Aug 16;5(1):9151. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep09151>

174. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids [Internet]. Washington, D.C., D.C.: National Academies Press; 2005. Available from: <https://www.nap.edu/catalog/10490>
175. Ihle R, Loucks AB. Dose-Response Relationships Between Energy Availability and Bone Turnover in Young Exercising Women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2004 Aug;19(8):1231–40.
176. Zanker CL, Swaine IL. Responses of bone turnover markers to repeated endurance running in humans under conditions of energy balance or energy restriction. *Eur J Appl Physiol*. 2000 Nov 14;83(4–5):434–40.
177. Rizzoli R, Biver E, Bonjour J, Coxam V, Goltzman D, Kanis JA, et al. Benefits and safety of dietary protein for bone health — an expert consensus paper endorsed by the European Society for Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis , Osteoarthritis , and Musculoskeletal Diseases and by the International Osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2018;29(9):1933–48.
178. Braun TP, Zhu X, Szumowski M, Scott GD, Grossberg AJ, Levasseur PR, et al. Central nervous system inflammation induces muscle atrophy via activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Journal of Experimental Medicine*. 2011;208(12):2449–63.
179. Yamada Y, Tada M, Mandai K, Hidaka N, Inui K, Nakamura H. Glucocorticoid use is an independent risk factor for developing sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis: from the CHIKARA study. *Clin Rheumatol*. 2020;
180. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition* [Internet]. 2017 Feb;36(1):11–48. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561416301819>
181. Deutz NEP, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Bosy-Westphal A, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: Recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clinical Nutrition* [Internet]. 2014 Dec;33(6):929–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561414001113>
182. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *American Journal of Kidney Diseases*. 2020 Sep;76(3):S1–107.
183. Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism*. 2011 Nov;60(11):1500–10.
184. Berthon BS, MacDonald-Wicks LK, Wood LG. A systematic review of the effect of oral glucocorticoids on energy intake, appetite, and body weight in humans. *Nutrition Research*. 2014 Mar;34(3):179–90.
185. Beslay M, Srour B, Méjean C, Allès B, Fiolet T, Debras C, et al. Ultra-processed food intake in association with BMI change and risk of overweight and obesity: A prospective analysis of the French NutriNet-Santé cohort. Souza Lopes AC, editor. *PLoS Med*. 2020 Aug 27;17(8):e1003256.

186. Juul F, Martinez-Steele E, Parekh N, Monteiro CA, Chang VW. Ultra-processed food consumption and excess weight among US adults. *British Journal of Nutrition*. 2018 Jul 14;120(1):90–100.
187. Rauber F, Campagnolo PDB, Hoffman DJ, Vitolo MR. Consumption of ultra-processed food products and its effects on children's lipid profiles: A longitudinal study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2015;25(1):116–22.
188. Silva Meneguelli T, Viana Hinkelmann J, Hermsdorff HHM, Zulet MÁ, Martínez JA, Bressan J. Food consumption by degree of processing and cardiometabolic risk: a systematic review. *Int J Food Sci Nutr*. 2020 Aug 17;71(6):678–92.
189. Srouf B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, Andrianasolo RM, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ*. 2019 May 29;365:l1451.
190. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, Cai H, Cassimatis T, Chen KY, et al. Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell Metab*. 2019 Jul;30(1):67-77.e3.
191. Seimon R V., Wild-Taylor AL, Keating SE, McClintock S, Harper C, Gibson AA, et al. Effect of Weight Loss via Severe vs Moderate Energy Restriction on Lean Mass and Body Composition Among Postmenopausal Women With Obesity. *JAMA Netw Open*. 2019 Oct 30;2(10):e1913733.
192. REBUFFÉ-SCRIVE M, Brönnegård M, NILSSON A, Eldh J, GUSTAFSSON JAA, BJÖRNTORP P. Steroid Hormone Receptors in Human Adipose Tissues*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990 Nov;71(5):1215–9.
193. Elena C, Chiara M, Angelica B, Chiara MA, Laura N, Chiara C, et al. Hyperglycemia and Diabetes Induced by Glucocorticoids in Nondiabetic and Diabetic Patients: Revision of Literature and Personal Considerations. *Curr Pharm Biotechnol*. 2019 Feb 1;19(15):1210–20.
194. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update. *Physiol Rev*. 2013 Jan;93(1):359–404.
195. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Pr. Hypertension. 2018 Jun;71(6):E13–115.
196. Mendonça R de D, Lopes ACS, Pimenta AM, Gea A, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. Ultra-Processed Food Consumption and the Incidence of Hypertension in a Mediterranean Cohort: The Seguimiento Universidad de Navarra Project. *Am J Hypertens*. 2016 Dec 7;hpw137.
197. Panoulas VF, Douglas KMJ, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Nightingale P, Kita MD, et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy

- associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2008 Jan 1;47(1):72–5.
198. CONN HO, POYNARD T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med*. 1994 Dec;236(6):619–32.
 199. Schakman O, Kalista S, Barbé C, Loumaye A, Thissen JP. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013 Oct;45(10):2163–72.
 200. Pereira RMR, Freire de Carvalho J. Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2011 Jan;78(1):41–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297319X10000898>
 201. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein. *EFSA Journal*. 2012 Feb;10(2):2557.
 202. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*. 2017 Feb;36(1):11–48.
 203. Braun TP, Marks DL. The regulation of muscle mass by endogenous glucocorticoids. *Front Physiol*. 2015 Feb 3;6.
 204. Dietary protein quality evaluation in human nutrition. Report of an FAQ Expert Consultation. *FAO Food Nutr Pap*. 2013;92:1–66.
 205. Ertl P, Knaus W, Zollitsch W. An approach to including protein quality when assessing the net contribution of livestock to human food supply. *Animal*. 2016;10(11):1883–9.
 206. Rutherfurd SM, Fanning AC, Miller BJ, Moughan PJ. Protein Digestibility-Corrected Amino Acid Scores and Digestible Indispensable Amino Acid Scores Differentially Describe Protein Quality in Growing Male Rats. *J Nutr*. 2015 Feb 1;145(2):372–9.
 207. Phillips SM. Current Concepts and Unresolved Questions in Dietary Protein Requirements and Supplements in Adults. *Front Nutr*. 2017 May 8;4.
 208. Van Elswyk ME, Weatherford CA, McNeill SH. A Systematic Review of Renal Health in Healthy Individuals Associated with Protein Intake above the US Recommended Daily Allowance in Randomized Controlled Trials and Observational Studies. *Advances in Nutrition*. 2018 Jul 1;9(4):404–18.
 209. Cattran DC, Feehally J, Cook HT, Liu ZH, Fervenza FC, Mezzano SA, et al. Kidney disease . Vol. 2, Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis . 2012. p. 139–274.
 210. Cupisti A, Gallieni M, Avesani CM, D'Alessandro C, Carrero JJ, Piccoli GB. Medical Nutritional Therapy for Patients with Chronic Kidney Disease not on Dialysis: The Low Protein Diet as a Medication. *J Clin Med*. 2020 Nov 12;9(11):3644.

211. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013 Jan;3(1):1–150.
212. Li A, Lee HY, Lin YC. The Effect of Ketoanalogues on Chronic Kidney Disease Deterioration: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019 Apr 26;11(5):957.
213. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes*. 2014;6(1):9–20.
214. Kuo T, McQueen A, Chen TC, Wang JC. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. In 2015. p. 99–126.
215. Djurhuus CB, Gravholt CH, Nielsen S, Mengel A, Christiansen JS, Schmitz OE, et al. Effects of cortisol on lipolysis and regional interstitial glycerol levels in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2002 Jul 1;283(1):E172–7.
216. Fardet L, Fève B. Systemic Glucocorticoid Therapy: a Review of its Metabolic and Cardiovascular Adverse Events. *Drugs*. 2014 Oct 10;74(15):1731–45.
217. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum*. 2006 Jun 15;55(3):420–6.
218. Kelly O, Gilman J, Boschiero D, Ilich J. Osteosarcopenic Obesity: Current Knowledge, Revised Identification Criteria and Treatment Principles. *Nutrients*. 2019 Mar 30;11(4):747.
219. Zillikens MC, Demissie S, Hsu YH, Yerges-Armstrong LM, Chou WC, Stolk L, et al. Large meta-analysis of genome-wide association studies identifies five loci for lean body mass. *Nat Commun*. 2017;8(1).
220. Agodi A, Maugeri A, Kunzova S, Sochor O, Bauerova H, Kiacova N, et al. Association of Dietary Patterns with Metabolic Syndrome: Results from the Kardiovize Brno 2030 Study. *Nutrients*. 2018 Jul 13;10(7):898.
221. O'Connor LE, Hu EA, Steffen LM, Selvin E, Rebholz CM. Adherence to a Mediterranean-style eating pattern and risk of diabetes in a U.S. prospective cohort study. *Nutr Diabetes*. 2020;10(1).
222. Beigrezaei S, Ghiasvand R, Feizi A, Iraj B. Relationship between dietary patterns and incidence of type 2 diabetes. *Int J Prev Med*. 2019;10(1):122.
223. Agodi A, Maugeri A, Kunzova S, Sochor O, Bauerova H, Kiacova N, et al. Association of Dietary Patterns with Metabolic Syndrome: Results from the Kardiovize Brno 2030 Study. *Nutrients*. 2018 Jul 13;10(7):898.
224. Lin LY, Hsu CY, Lee HA, Wang WH, Kurniawan AL, Chao JCJ. Dietary Patterns in Relation to Components of Dyslipidemia and Fasting Plasma Glucose in Adults with Dyslipidemia and Elevated Fasting Plasma Glucose in Taiwan. *Nutrients*. 2019 Apr 14;11(4):845.

225. Sofi F, Dinu M, Pagliai G, Cesari F, Marcucci R, Casini A. Mediterranean versus vegetarian diet for cardiovascular disease prevention (the CARDIVEG study): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):1–8.
226. Nussinovitch U, Freire de Carvalho J, Maria R, Pereira R, Shoenfeld Y. Glucocorticoids and the Cardiovascular System: State of the Art. *Curr Pharm Des*. 2010 Nov 1;16(32):3574–85.
227. Fardet A, Rock E. Perspective: Reductionist Nutrition Research Has Meaning Only within the Framework of Holistic and Ethical Thinking. *Advances in Nutrition*. 2018 Nov 1;9(6):655–70.
228. Monteiro CA. Nutrition and health. The issue is not food, nor nutrients, so much as processing. *Public Health Nutr*. 2009 May 1;12(5):729–31.
229. Baden MY, Liu G, Satija A, Li Y, Sun Q, Fung TT, et al. Changes in Plant-Based Diet Quality and Total and Cause-Specific Mortality. *Circulation*. 2019 Sep 17;140(12):979–91.
230. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008 Sep 11;337(sep11 2):a1344–a1344.
231. Monteiro CA, Cannon G, Levy R, Moubarac JC, Jaime P, Martins AP, et al. NOVA. The Star Shines Bright (Food Classification. *Public Health*). *World Nutrition*. 2016;7(1–3):28–38.
232. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Moubarac JC, Louzada ML, Rauber F, et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr*. 2019 Apr 12;22(5):936–41.
233. Da Costa Louzada ML, Ricardo CZ, Steele EM, Levy RB, Cannon G, Monteiro CA, et al. The share of ultra-processed foods determines the overall nutritional quality of diets in Brazil. *Public Health Nutr*. 2018 Jan 17;21(1):94–102.
234. Vandevijvere S, De Ridder K, Fiolet T, Bel S, Tafforeau J. Consumption of ultra-processed food products and diet quality among children, adolescents and adults in Belgium. *Eur J Nutr*. 2019;58(8):3267–78.
235. Monteiro CA, Cannon G, Moubarac JCC, 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 Jan 21;21(1):5–17.
236. Smaira FI, Mazzolani BC, Peçanha T, dos Santos KM, Rezende DAN, Araujo ME, et al. Ultra-processed food consumption associates with higher cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(5):1423–8.
237. Ministry of Health of Brazil. Secretariat of Health Care. Primary Health Care Department. Dietary Guidelines for the Brazilian population. 2 ed. Brasília: Ministry of Health of Brazil; 2014. 156 p.
238. Peru Health Ministry, Mirko LLS, Curi CHD. Dietary guidelines for the Peruvian population [Internet]. 2019. Available from: https://repositorio.ins.gob.pe/xmlui/bitstream/handle/INS/1128/guias_alimentarias_poblacion_peruana.pdf?sequence=3&isAllowed=y

239. Ministerio de Salud Pública del Ecuador y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Documento Técnico de las Guías Alimentarias Basadas en Alimentos (GABA) del Ecuador. FAO; 2021.
240. The Israeli Ministry of Health. Nutritional Recommendations [Internet]. 2019. Available from: https://www.health.gov.il/PublicationsFiles/dietary_guidelines_EN.pdf
241. Shirley MK, Longman DP, Elliott-Sale KJ, Hackney AC, Sale C, Dolan E. A Life History Perspective on Athletes with Low Energy Availability. *Sports Medicine*. 2022 Feb 3;
242. Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1918 Dec 1;4(12):370–3.
243. Purcell K, Sumithran P, Prendergast LA, Bouniu CJ, Delbridge E, Proietto J. The effect of rate of weight loss on long-term weight management: a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Dec;2(12):954–62.
244. Coutinho SR, With E, Rehfeld JF, Kulseng B, Truby H, Martins C. The impact of rate of weight loss on body composition and compensatory mechanisms during weight reduction: A randomized control trial. *Clinical Nutrition*. 2018 Aug;37(4):1154–62.
245. Johnstone AM, Murison SD, Duncan JS, Rance KA, Speakman JR. Factors influencing variation in basal metabolic rate include fat-free mass, fat mass, age, and circulating thyroxine but not sex, circulating leptin, or triiodothyronine. *Am J Clin Nutr*. 2005 Nov 1;82(5):941–8.
246. SARUTA T, SUZUKI H, HANDA M, IGARASHI Y, KONDO K, SENBA S. Multiple Factors Contribute to the Pathogenesis of Hypertension in Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986 Feb;62(2):275–9.
247. Quinkler M, Stewart PM. Hypertension and the Cortisol-Cortisone Shuttle. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun;88(6):2384–92.
248. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020 Jun;75(6):1334–57.
249. Public Health England. Government recommendations for energy and nutrients for males and females aged 1 – 18 years and 19+ years. London; 2016.
250. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013 Apr 3;346(apr03 3):f1326–f1326.
251. Fardet L, Kettaneh A, Gérol J, Tolédano C, Tiev KP, Cabane J. Effet à court terme des apports sodés sur la pression artérielle des patients recevant une corticothérapie systémique : étude prospective, randomisée, croisée. *Rev Med Interne*. 2009 Sep;30(9):741–6.
252. He FJ, Li J, MacGregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013 Apr 3;346(apr03 3):f1325–f1325.

253. He FJ, Li J, MacGregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013 Apr 3;346(apr03 3):f1325–f1325.
254. Chiavaroli L, Viguioliouk E, Nishi S, Blanco Mejia S, Rahelić D, Kahleová H, et al. DASH Dietary Pattern and Cardiometabolic Outcomes: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Nutrients*. 2019 Feb 5;11(2):338.
255. Chiavaroli L, Viguioliouk E, Nishi S, Blanco Mejia S, Rahelić D, Kahleová H, et al. DASH Dietary Pattern and Cardiometabolic Outcomes: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Nutrients*. 2019 Feb 5;11(2):338.
256. Six M, Morin C, Fardet L. Prescription des mesures adjuvantes aux corticothérapies systémiques prolongées en fonction de la spécialité du prescripteur. *Rev Med Interne*. 2019 Jul;40(7):427–32.
257. Dimitrov Ulian M, Pinto AJ, de Moraes Sato P, B. Benatti F, Lopes de Campos-Ferraz P, Coelho D, et al. Effects of a new intervention based on the Health at Every Size approach for the management of obesity: The “Health and Wellness in Obesity” study. *Ngo DTM, editor. PLoS One*. 2018 Jul 6;13(7):e0198401.
258. Freeland-Graves JH, Nitzke S. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Total Diet Approach to Healthy Eating. *J Acad Nutr Diet*. 2013 Feb;113(2):307–17.
259. Leng G, Adan RAH, Belot M, Brunstrom JM, de Graaf K, Dickson SL, et al. The determinants of food choice. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2017 Aug 1;76(3):316–27.
260. Herman CP, Higgs S. Social influences on eating. An introduction to the special issue. *Appetite*. 2015 Mar;86:1–2.
261. Nolan LJ, Halperin LB, Geliebter A. Emotional Appetite Questionnaire. Construct validity and relationship with BMI. *Appetite*. 2010 Apr;54(2):314–9.
262. Kim KH cheon. Religion, body satisfaction and dieting. *Appetite*. 2006 May;46(3):285–96.
263. Dean MA. Identity and the Ethics of Eating Interventions. *J Bioeth Inq*. 2019 Sep 4;16(3):353–64.
264. Fulkerson JA, Larson N, Horning M, Neumark-Sztainer D. A Review of Associations Between Family or Shared Meal Frequency and Dietary and Weight Status Outcomes Across the Lifespan. *J Nutr Educ Behav*. 2014 Jan;46(1):2–19.
265. Ulian MD, Gualano B, Benatti FB, de Campos-Ferraz PL, Roble OJ, Modesto BT, et al. “Now I Can Do Better”: A Study of Obese Women’s Experiences following a Nonprescriptive Nutritional Intervention. *Clin Med Insights Womens Health*. 2015 Jan 13;8:CMWH.S23163.
266. Freeland-Graves JH, Nitzke S. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Total Diet Approach to Healthy Eating. *J Acad Nutr Diet*. 2013 Feb;113(2):307–17.

267. Kelley CP, Sbrocco G, Sbrocco T. Behavioral Modification for the Management of Obesity. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2016 Mar;43(1):159–75.
268. Dimitrov Ulian M, Pinto AJ, de Moraes Sato P, B. Benatti F, Lopes de Campos-Ferraz P, Coelho D, et al. Effects of a new intervention based on the Health at Every Size approach for the management of obesity: The “Health and Wellness in Obesity” study. *Ngo DTM, editor. PLoS One*. 2018 Jul 6;13(7):e0198401.
269. Ulian MD, Benatti FB, de Campos-Ferraz PL, Roble OJ, Unsain RF, de Moraes Sato P, et al. The Effects of a “Health at Every Size®”-Based Approach in Obese Women: A Pilot-Trial of the “Health and Wellness in Obesity” Study. *Front Nutr*. 2015 Oct 27;2.
270. Kelley CP, Sbrocco G, Sbrocco T. Behavioral Modification for the Management of Obesity. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2016 Mar;43(1):159–75.
271. Perri Esteves G, Swinton P, Sale C, Roschel H, Gualano B, Dolan E. Protein intake is associated with lean mass and femur bone mass in individuals with rheumatic diseases from the NHANES cohort. 2023.
272. Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkő S, Szűcs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol [Internet]*. 2021 Oct 2;17(10):585–95. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41584-021-00652-9>
273. Wilson JC, Sarsour K, Gale S, Pethö-Schramm A, Jick SS, Meier CR. Incidence and Risk of Glucocorticoid-Associated Adverse Effects in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken) [Internet]*. 2019 Apr 28;71(4):498–511. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.23611>
274. Gwinnutt JM, Wieczorek M, Balanescu A, Bischoff-Ferrari HA, Boonen A, Cavalli G, et al. 2021 EULAR recommendations regarding lifestyle behaviours and work participation to prevent progression of rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):48–56.
275. Center for Disease Control. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) Body Composition Procedures Manual [Internet]. 2018. Available from: https://wwwn.cdc.gov/nchs/data/nhanes/2017-2018/manuals/Body_Composition_Procedures_Manual_2018.pdf
276. CDC/National Center for Health Statistics. NHANES Questionnaire Instruments. 2018 [cited 2022 Sep 18]. NHANES Questionnaire Instruments. Available from: <https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/continuousnhanes/questionnaires.aspx>
277. Cleland CL, Hunter RF, Kee F, Cupples ME, Sallis JF, Tully MA. Validity of the Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) in assessing levels and change in moderate-vigorous physical activity and sedentary behaviour. *BMC Public Health*. 2014 Dec 10;14(1):1255.
278. World Health Organization. Prevention of Noncommunicable Diseases Department. 2021 [cited 2024 Jan 25]. p. 1–23 Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) Analysis Guide. Available from:

- <https://www.who.int/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/gpaq-analysis-guide.pdf>
279. Overman RA, Yeh J, Deal CL. Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: A general population perspective. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Feb 30;65(2):294–8.
 280. Tomova GD, Arnold KF, Gilthorpe MS, Tennant PWG. Adjustment for energy intake in nutritional research: a causal inference perspective. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2022 Jan 11;115(1):189–98. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/115/1/189/6329041>
 281. Jessri M, Lou WY, L'Abbé MR. Evaluation of different methods to handle misreporting in obesity research: evidence from the Canadian national nutrition survey. *British Journal of Nutrition*. 2016 Jan 14;115(1):147–59.
 282. CDC/National Center for Health Statistics. <https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/analyticguidelines.aspx>. 2022. NHANES Survey Methods and Analytic Guidelines.
 283. Fox J, Weisberg S. Visualizing Fit and Lack of Fit in Complex Regression Models with Predictor Effect Plots and Partial Residuals. *J Stat Softw*. 2018;87(9).
 284. Lumley T. Analysis of Complex Survey Samples. *J Stat Softw* [Internet]. 2004;9(8). Available from: <http://www.jstatsoft.org/v09/i08/>
 285. Phillips SM, Chevalier S, Leidy HJ. Protein “requirements” beyond the RDA: implications for optimizing health. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* [Internet]. 2016 May;41(5):565–72. Available from: <http://www.nrcresearchpress.com/doi/10.1139/apnm-2015-0550>
 286. Burd NA, Gorissen SH, van Loon LJC. Anabolic Resistance of Muscle Protein Synthesis with Aging. *Exerc Sport Sci Rev* [Internet]. 2013 Jul;41(3):169–73. Available from: <https://journals.lww.com/00003677-201307000-00006>
 287. Durham WJ, Dillon EL, Sheffield-Moore M. Inflammatory burden and amino acid metabolism in cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2009 Jan;12(1):72–7. Available from: <https://journals.lww.com/00075197-200901000-00013>
 288. Rafii M, Chapman K, Owens J, Elango R, Campbell WW, Ball RO, et al. Dietary Protein Requirement of Female Adults >65 Years Determined by the Indicator Amino Acid Oxidation Technique Is Higher Than Current Recommendations. *J Nutr* [Internet]. 2015 Jan 1;145(1):18–24. Available from: <https://academic.oup.com/jn/article/145/1/18/4585799>
 289. Heaney RP. Effects of protein on the calcium economy. *Int Congr Ser* [Internet]. 2007 Mar;1297:191–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0531513106005589>
 290. THISSEN JP, KETELSLEGERS JM, UNDERWOOD LE. Nutritional Regulation of the Insulin-Like Growth Factors*. *Endocr Rev* [Internet]. 1994 Feb;15(1):80–101. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article-lookup/doi/10.1210/edrv-15-1-80>

291. Mangano KM, Sahni S, Kiel DP, Tucker KL, Dufour AB, Hannan MT. Bone Mineral Density and Protein-Derived Food Clusters from the Framingham Offspring Study. *J Acad Nutr Diet* [Internet]. 2015 Oct;115(10):1605-1613.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212267215003925>
292. Benedetti MG, Furlini G, Zati A, Letizia Mauro G. The Effectiveness of Physical Exercise on Bone Density in Osteoporotic Patients. *Biomed Res Int*. 2018 Dec 23;2018:1–10.
293. Kirwan RP, Mazidi M, Rodríguez García C, Lane KE, Jafari A, Butler T, et al. Protein interventions augment the effect of resistance exercise on appendicular lean mass and handgrip strength in older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2022 Mar 4;115(3):897–913. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/115/3/897/6407519>
294. Volpi E, Nazemi R, Fujita S. Muscle tissue changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004 Jul;7(4):405–10.
295. Esteves GP, Swinton P, Sale C, Gualano B, Roschel H, Dolan E. Use of factor analysis to model relationships between bone mass and physical, dietary, and metabolic factors in frail and pre-frail older adults. *J Appl Physiol* (1985). 2023 Jul 1;135(1):146–53.
296. Sahni S, Broe KE, Tucker KL, McLean RR, Kiel DP, Cupples LA, et al. Association of total protein intake with bone mineral density and bone loss in men and women from the Framingham Offspring Study. *Public Health Nutr* [Internet]. 2014 Nov 29;17(11):2570–6. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1368980013002875/type/journal_article
297. Gibson RS, Charrondiere UR, Bell W. Measurement Errors in Dietary Assessment Using Self-Reported 24-Hour Recalls in Low-Income Countries and Strategies for Their Prevention. *Advances in Nutrition: An International Review Journal* [Internet]. 2017 Nov 15;8(6):980–91. Available from: <http://advances.nutrition.org/lookup/doi/10.3945/an.117.016980>
298. Esteves GP, Barboza JM, Ribeiro WJD, Fickert VR, Mendes ES, Seguro LPC, et al. Can a 6-Month Exercise Training Program Improve Musculoskeletal Health in Individuals with Systemic Lupus Erythematosus post Glucocorticoid Pulsetherapy? Protocol for a Randomized Controlled Trial. *J Clin Exerc Physiol*. 2024 Aug 1;13(3):85–92.
299. Barboza JM, Esteves GP, Ribeiro WJ, Fickert VR, Franco AS, Seguro LPC, et al. Barriers and motivations to exercise participation among women with severe systemic lupus erythematosus who have recently undergone glucocorticoid pulse therapy: A qualitative analysis. *Lupus*. 2025 Mar 23;
300. Goes MC Van Der, Jacobs JW, Bijlsma JW. The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases – positive and adverse effects. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(Suppl 2):52.

301. Tanaka H, Shimizu N, Yoshikawa N. Role of skeletal muscle glucocorticoid receptor in systemic energy homeostasis. *Exp Cell Res*. 2017;360(1):24–6.
302. Piemontese M, Xiong J, Fujiwara Y, Thostenson JD, O'Brien CA. Cortical bone loss caused by glucocorticoid excess requires RANKL production by osteocytes and is associated with reduced OPG expression in mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2016 Sep 1;311(3):E587–93. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00219.2016>
303. Han Y, Zhang LL, Xing Y, Zhang LL, Chen X, Tang P, et al. Autophagy relieves the function inhibition and apoptosispromoting effects on osteoblast induced by glucocorticoid. *Int J Mol Med* [Internet]. 2017/12/06. 2018;41(2):800–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29207032>
304. Roujeau JC. Pulse glucocorticoid therapy. The “big shot” revisited. *Arch Dermatol* [Internet]. 1996/12/01. 1996;132(12):1499–502. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8961881>
305. Burr D, Grynpas M, Et A. Tissue mineralization is increased following 1-year treatment with high doses of bisphosphonates in dogs. *Bone*. 2003;33(6):960–9.
306. Perandini L, Sales de Oliveira D, Mello S, Camara N, Benatti F, Lima F, et al. Exercise training can attenuate the inflammatory milieu in women with systemic lupus erythematosus. *J Appl Physiol*. 2014;117(6):639–47.
307. Schwartz J, Oh P, Takito MY, Saunders B, Dolan E, Franchini E, et al. Translation, Cultural Adaptation, and Reproducibility of the Physical Activity Readiness Questionnaire for Everyone (PAR-Q+): The Brazilian Portuguese Version. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2021/08/13. 2021;8:712696. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34381827>
308. Harvey NNC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EEV, Brandi MML, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone* [Internet]. 2015 Sep;78:216–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328215001957>
309. Boutroy S, van Rietbergen B, Sornay-Rendu E, Munoz F, Bouxsein M, Delmas P. Finite element analysis based on in vivo HR-pQCT images of the distal radius is associated with wrist fracture in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2008;23(3):392–9.
310. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Moubarac JC, Louzada ML, Rauber F, et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr* [Internet]. 2019 Apr 12;22(5):936–41. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1368980018003762/type/journal_article
311. Bombardier C, Gladman D, Urowitz M, Caron D, Chang C. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992;35(6):630–40.
312. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity.

- Med Sci Sports Exerc [Internet]. 2003/08/06. 2003;35(8):1381–95. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12900694>
313. Lakens D. Sample Size Justification. *Collabra Psychol*. 2022 Mar 22;8(1).
 314. Caldwell AR, Lakens D, Parlett-Pelleriti C, M. Prochilo G, Aust F. Power Analysis with Superpower [Internet]. 2021. Available from: <https://aaroncaldwell.us/SuperpowerBook/>
 315. Pereira RRMR, Carvalho JF de J, Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics* [Internet]. 2010;65(11):1197–205. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322010001100024&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 316. Eriksen EF. Cellular mechanisms of bone remodeling. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010 Dec 29;11(4):219–27.
 317. Daly RM, Gianoudis J, Kersh ME, Bailey CA, Ebeling PR, Krug R, et al. Effects of a 12-Month Supervised, Community-Based, Multimodal Exercise Program Followed by a 6-Month Research-to-Practice Transition on Bone Mineral Density, Trabecular Microarchitecture, and Physical Function in Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2020 Dec 1;35(3):419–29.
 318. Frade S, O'Neill S, Walsh S, Campbell C, Greene D, Bird SP, et al. Telehealth-supervised exercise in systemic lupus erythematosus: A pilot study. *Lupus*. 2023 Apr;32(4):508–20.
 319. Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporosis International*. 2003 Mar 19;14(S3):13–8.
 320. Cheung WH, Hung VWY, Cheuk KY, Chau WW, Tsoi KKF, Wong RMY, et al. Best Performance Parameters of HR-pQCT to Predict Fragility Fracture: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2020 Dec 1;36(12):2381–98.
 321. Liphardt AM, Schipilow J, Hanley DA, Boyd SK. Bone quality in osteopenic postmenopausal women is not improved after 12 months of whole-body vibration training. *Osteoporosis International*. 2015 Mar 8;26(3):911–20.

Apêndices

Apêndice 1. Folheto de Recrutamento do Estudo III



EXERCÍCIO FÍSICO PARA MELHORAR A RESPOSTA A PULSOTERAPIA EM PESSOAS COM LÚPUS

Um programa **gratuito** para estudar a influência do exercício físico na saúde óssea e muscular de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.

ESTUDO REALIZADO POR UMA EQUIPE MULTIDISCIPLINAR
Médicos, Nutricionistas e Educadores Físicos

Para mais informações ou dúvidas:
 E-mail: estudoiii@fmrp.usp.br
 Telefone: (11) 3091-8888
 Telefone: (11) 3091-8778



COMO SERÁ O PROGRAMA?

DURAÇÃO: 6 MESES
Os voluntários serão sorteados entre os **2 grupos**:

- Acompanhamento após pulsoterapia:

 - Exames de sangue e composição corporal;
 - Testes físicos;
 - Avaliações nutricionais.
- Acompanhamento após pulsoterapia:

 - Exames de sangue e composição corporal;
 - Testes físicos;
 - Avaliações nutricionais;
 - **Programa de treinamento físico** prescrito por educador físico, realizado em casa e monitorado virtualmente.

Os participantes irão comparecer ao **Hospital das Clínicas** em dias que serão agendados para realizar os exames do sangue e avaliações físicas.

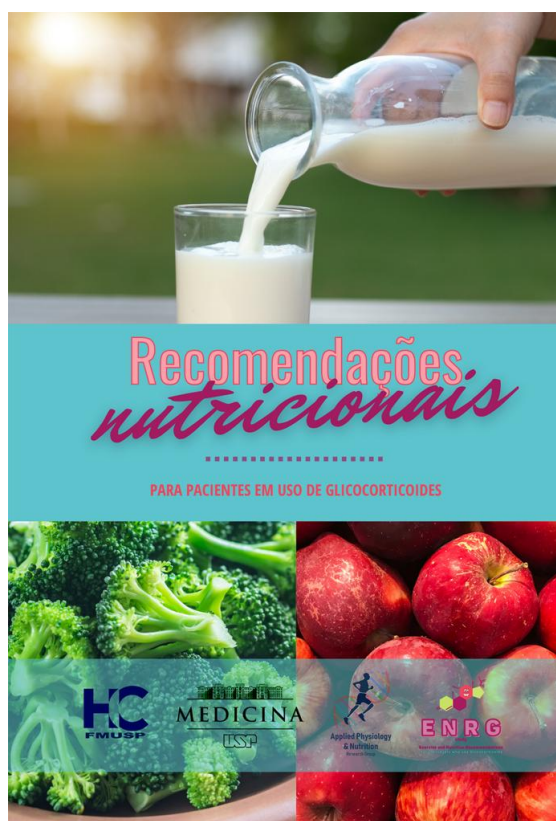


Benefícios



- EXAMES DE ALTA TECNOLOGIA**
- ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL**
- TREINAMENTO FÍSICO**
COM ACOMPANHAMENTO DE UM EDUCADOR FÍSICO (GRUPO 2)
- ORIENTAÇÕES DE EXERCÍCIO**
AO FINAL DO ESTUDO, POR MEIO DE CARTILHAS INSTRUTIVAS (GRUPO 1)

Apêndice 2. Folheto Nutricional fornecido aos participantes do Estudo III



2 Como a alimentação pode ajudar nos efeitos adversos dos glicocorticoides?

Devido a terapia com glicocorticoides, o indivíduo pode apresentar:



Por isso, a alimentação se torna essencial para a redução destes efeitos, garantindo assim uma **melhor qualidade de vida** para pessoas em tratamento com glicocorticoides.

Cálcio

O cálcio (Ca) é um mineral que tem como função principal participar da construção óssea. Seu maior local de reserva são os ossos e dentes.

Recomendação de ingestão diária

1.000mg/dia

3 a 4 porções de alimentos fonte

Alimentos fonte

Quando consumir?

	Leite semidesnatado 1 copo de requeijão (200 ml) Ca: 206,7 mg	Café da manhã e lanches intermediários
	Queijo minas padrão 1 fatia e meia (50 g) Ca: 371,5 mg	Café da manhã e lanches intermediários
	Iogurte desnatado natural 1 unidade (200 g) Ca: 36,2 mg	Café da manhã e lanches intermediários
	Couve-manteiga refogada 1 colher de servir (42 g) Ca: 64,26 mg	Almoço e jantar

1 Conhecendo o processamento dos alimentos

Uma alimentação saudável deve ser equilibrada, rica em alimentos minimamente processados e com poucos alimentos ultraprocessados. Você sabe diferenciar estes alimentos?

Em 2014 o Ministério da Saúde criou o **Guia Alimentar Para a População Brasileira**, apresentando a classificação dos alimentos de acordo com o seu grau de processamento, onde quanto **MENOS** processos e alterações ele sofre, **MELHOR** ele é para a sua saúde.



Alimentos in natura ou minimamente processados

Estes alimentos devem ser a **base** da nossa alimentação, uma vez que sofrem pouquíssimas alterações, como limpeza, pasteurização, entre outros. Arroz, feijão, ovos, carnes, leite, frutas e verduras são os principais membros dessa categoria.



Óleos, gorduras, sal e açúcar



Este grupo deve ser usado com cautela para temperar e cozinhar os alimentos, criando receitas mais saborosas e nutritivas. Vale ressaltar a importância de preferir os óleos vegetais, como óleo de soja, de canola e azeite, por serem fontes de gorduras mais saudáveis.

Alimentos processados

Neste grupo, são adicionados ingredientes culinários ao alimento in natura, criando uma nova receita, como no pão francês, feito com farinha de trigo, sal, açúcar, óleo e fermento. Devemos moderar o consumo deste grupo, para não ingerir ingredientes culinários em excesso!



Alimentos ultraprocessados

Esses alimentos são os que devemos **evitar**! Eles são produzidos pelas indústrias com a adição de grandes quantidades de sal, gorduras, açúcar, e aditivos químicos, como corantes e aromatizantes, o que torna o alimento desequilibrado, podendo ser nocivo à saúde. Membros desse grupo são os refrigerantes, sucos em pó, bolachas e salgadinhos, e outros alimentos instantâneos.



3 Carboidratos

Essenciais por serem a principal fonte de energia do corpo e regularem diferentes processos químicos.



Carboidratos são **importantes** e fazem parte da nossa alimentação, mas evite os **excessos** e aqueles alimentos que contêm grande quantidade de **açúcar**!



Dê preferência aos alimentos **integrais** e inclua **frutas, legumes e verduras** em seu prato! Esses alimentos contêm **fibra**, que regula os níveis de açúcar no sangue, o colesterol, e auxilia no funcionamento do intestino.

LEMBRETE
O consumo de **água** é muito importante para ajudar no funcionamento do intestino.

Gorduras

Importante para o funcionamento das células do corpo e para a produção de hormônios.



Dê preferência para...
Alimentos fonte de gorduras insaturadas

Evite o consumo de...
Alimentos fonte de gorduras saturadas



4

Proteínas

Essencial para a formação e manutenção dos músculos, além de participar em diversos processos no organismo.

Conheça as opções:



Arroz e Feijão



Grão-de-bico



Ovos



Frango e peixe



Carne bovina

Recomendação
Consumir **pelo menos 1 porção** destes alimentos no almoço e jantar.

Sódio

O sódio é um mineral muito importante que regula a pressão arterial e a quantidade de fluidos ao redor do corpo, além de participar da contração dos músculos.

Portanto, não se deve excluir o sódio da alimentação, e sim consumi-lo de forma balanceada!

EVITE

*Excesso de sal nas refeições
*Consumir produtos ultraprocessados
(exemplo: macarrão instantâneo, salmicha, salgadinhos de pacote)
*Ingerir produtos com excesso de sódio
(exemplo: temperos em sachê ou cubos)

PREFIRA

Preparar suas próprias refeições, sem exagerar no sal, utilizando mais temperos naturais.



- CEBOLA
- ALHO
- ERVAS FRESCAS E OU SECAS
(cominho, coentro, salsinha, salvia)



Pessoas diferentes possuem necessidades diferentes.
Lembre-se sempre de seguir as orientações mais recentes do **seu médico** e do **seu nutricionista**!

Caso tenha dúvidas, **entre em contato** com esses profissionais e **busque mais informações**!



Para mais informações, entre em contato com os pesquisadores do estudo:



WhatsApp: 11 9111-1111



WhatsApp: 11 9111-1111

Fonte: elaboração própria.

Apêndice 3. Folheto do Programa de Exercícios do Estudo III



OBJETIVO

No primeiro bloco de treinamento, nosso objetivo é ajudar você a desenvolver habilidades motoras, aprender a realizar exercícios básicos e desenvolver força, começando com uma baixa intensidade! Vamos começar aquecendo?

AQUECIMENTO



ALONGAMENTO DA CERVICAL PARA CIMA

Segure 20 segundos



ALONGAMENTO DO PESCOÇO

Segure 20 segundos



ALONGAMENTO DA CERVICAL LATERAL

Segure 20 segundos



ALONGAMENTO DE QUADRICEPS

Segure 20 segundos cada lado

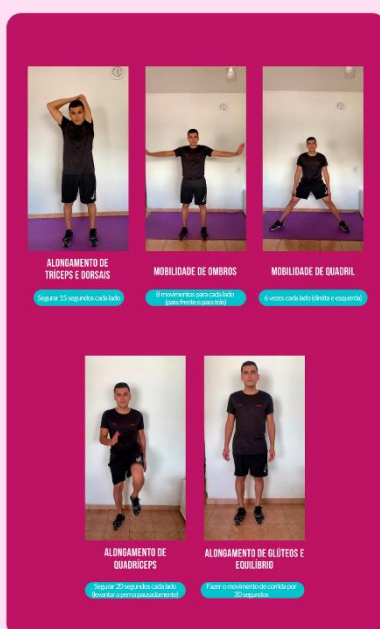


ALONGAMENTO DE GLÚTEOS E EQUILÍBRIO

Segure 20 segundos cada lado



2



ALONGAMENTO DE TRÍCEPS E DORSAIS

Segure 15 segundos cada lado



MOBILIDADE DE OMBROS

Rotacione o braço para cada lado (para frente e para trás)



MOBILIDADE DE QUADRIL

Abaixe cada lado direito e esquerdo



ALONGAMENTO DE QUADRICEPS

Segure 30 segundos cada lado. Realize o aquecimento antes de iniciar



ALONGAMENTO DE GLÚTEOS E EQUILÍBRIO

Realize o movimento de cada lado por 30 segundos

3

CIRCUITO

30 minutos

ORIENTAÇÕES:

- Realize os próximos 6 exercícios em circuito, com 30 segundos de exercício e 30 segundos de descanso.
- Realize 3 repetições do circuito, descansando 2 a 3 minutos entre cada repetição.



1- SENTAR E LEVANTAR DA CADEIRA

- Dobre os braços sobre o peito.
- Sente e levante da cadeira, mantendo a postura ereta e os pés totalmente apoiados no chão.
- Desça lentamente contraindo pernas e glúteos durante todo o movimento.

Advertências: Usar uma cadeira mais alta ou apoiar as mãos para facilitar o movimento.

Progressão: Usar uma cadeira mais baixa ou realizar um agachamento completo sem a cadeira.



2- AGACHAMENTO

- Afastar as pernas na largura dos ombros.
- Esticar os braços a frente do corpo e manter a coluna ereta.
- Abaixar empurrando o glúteo para trás, como se estivesse sentando em uma cadeira imaginária.
- Mantêr as costas sempre eretas.



3- FLEXÃO DE BRAÇOS INCLINADA

- Posicione seus pés na largura do quadril, e suas mãos um pouco mais afastadas que a largura dos ombros e apoiadas em uma superfície elevada (como um banco, cadeira ou mesa).
- Dobre seus cotovelos e aproxime seu peito da superfície, de maneira que seu corpo todo fique alinhado e, desça e suba simultaneamente.

IMPORTANTE: Mantenha sempre que a superfície na qual você está se apoiando é segura

Advertências: Realize a flexão contra uma parede.

Progressão: Faça a flexão no chão, mas com o apoio dos joelhos.



4- FLEXÃO DE BRAÇOS



1. Posicione seus pés na largura do quadril, e suas mãos um pouco mais afastadas que a largura dos ombros e apoiadas no solo.
2. Dobre seus joelhos e os mantenha nessa posição.
3. Agora dobre os cotovelos e aproxime seu peito da superfície, de maneira que seu corpo todo fique alinhado.
4. Desça e suba simultaneamente.

Adaptação: Realize a flexão contra uma parede.

Progressão: Realize a flexão no chão, mas com o apoio dos joelhos.

IMPORTANTE: Evite curvar para a esquerda ou a direita na qual você está se apoiando e segurar.

5- ELEVÇÃO PÉLVICA



1. Deite no chão, dobre seus joelhos e apoie seus pés no chão.
2. Mantenha seus ombros para trás e posicione seu quadril e suas costas de forma que não fique nenhum espaço entre o chão e sua lombar.
3. Curve os glúteos e abdômen, e suba o quadril o mais alto possível controlando o movimento, e retorne lentamente ao solo.

Adaptação: Reduza a amplitude do movimento e use suas mãos como auxílio no início do movimento.

Progressão: Aumente a amplitude do movimento. Faça uma pausa de 2 segundos no topo do movimento.

6- REMADA CURVADA



1. Em pé, coloque os pés na largura do quadril.
2. Coloque o tronco projetado para frente.
3. Realize o movimento de puxar o elástico ou peso em direção ao tronco.
4. É importante manter a coluna ereta.

Adaptação: Caso não tenha elástico, pode realizar com um peso carente (garrafa de água, caneta ou saco de arroz).

Progressão: Aumentar a amplitude do movimento e o peso.

7- ABDOMINAL SUPRA CURTO



1. Colocar a barriga para cima, joelhos flexionados e pés apoiados no chão.
2. Realizar o movimento abdominal, elevando e descendo o tronco.
3. É importante manter o pescoço imóvel.

Adaptação: Caso necessário, encoste as pontas dos pés na parede ou peça para alguém segurá-los.

Progressão: Abdominal remador.

8- PRANCHA FRONTAL



1. De barriga para baixo, afaste o braços e apoie as mãos no chão na largura dos ombros.
2. Suba o tronco, apoiando-se apenas nas mãos e pontas dos pés.
3. Tente manter-se ereto o máximo de tempo possível, sem abaixar ou levantar muito o quadril.

Adaptação: Segure o máximo que você conseguir mantendo o posicionamento correto, então faça uma pausa e repita.

Progressão: Segure o máximo de tempo possível mantendo o posicionamento correto (tente alcançar 45 segundos).

RELAXAMENTO

6 minutos



ALONGAMENTO DE QUADRICEPS

Segurar 30 segundos cada lado



ALONGAMENTO DE OMBROS

Segurar 30 segundos cada lado



ALONGAMENTO DE TRÍCEPS E DORSAIS

Segurar 30 segundos cada lado



ALONGAMENTO DE POSTERIOR DE COXA E COLUNA

Manter a respiração por 30 segundos



ALONGAMENTO DE GLÚTEOS

Segurar 30 segundos cada lado



ALONGAMENTO DA COLUNA LOMBAR

Manter a respiração por 30 segundos



ALONGAMENTO DE GLÚTEOS E LOMBAR

Segurar 30 segundos cada lado

CASO TENHA DÚVIDAS, ENTRE EM CONTATO COM NOSSA EQUIPE:

GABRIEL ESTEVES - [@gabriel_esteves](#)

WILLIAN RIBEIRO - [@willian_ribeiro](#)

JULIANA BARBOZA - [@juliana_barboza](#)






Fonte: elaboração própria.

Apêndice 4. Programa de treinamento completo



Exercícios: 1 – Agachamento com peso corporal; 2 – Remada curvada com faixa elástica; 3 – Elevação pélvica solo; 4 – Flexão de braços solo; 5 – Abdominal curto solo; 6 – Prancha frontal.

Método: Circuito multimodal.

Séries: 2 a 3 séries com 30 segundos de estímulo e 10 a 30 segundos de descanso entre cada exercício.

Cadência: 2011.

Intervalo de descanso: 2 minutos após o circuito completo.

Intensidade: 3 a 4 Borg adaptada.

Objetivos: Ênfase na técnica e aprendizagem do movimento, sem impacto; baixa intensidade, exercício alternados por segmento.



Exercícios: Parte I: 1 – Agachamento com peso corporal; 2 – Remada curvada com faixa elástica; 3 – flexão plantar; 4 – Abdução horizontal de ombro com faixa elástica; 5 – corrida estacionária;

Parte II: 6 – Flexão de braços solo; 7 – Elevação pélvica solo; 8 – Abdominal curto solo; 9 – Prancha frontal; 10 – corrida estacionária.

Método: Circuito em 2 partes.

Séries: 2 séries alternando cada parte, com 30 segundos de estímulo e 10 a 30 segundos de descanso entre cada exercício.

Cadência: 2010 (Exceção corrida estacionária).

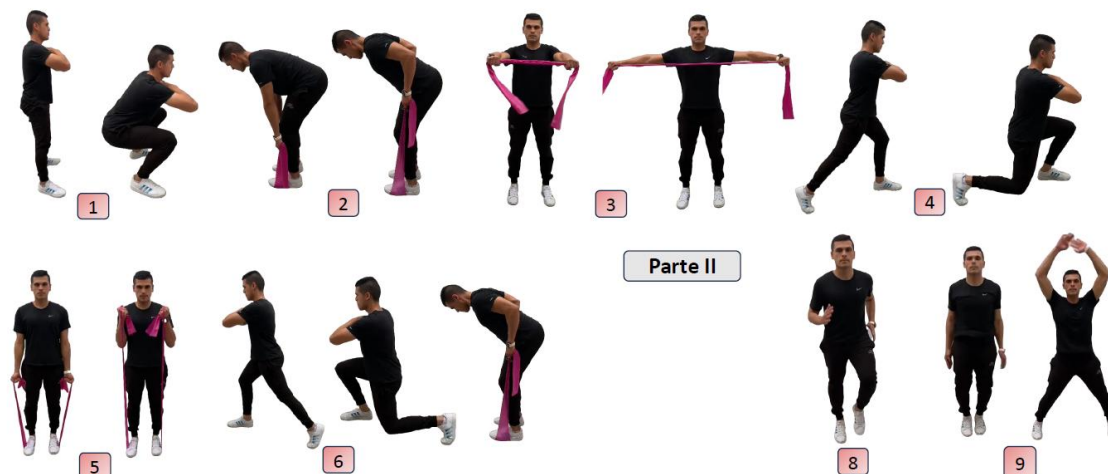
Intervalo de descanso: 2 minutos após cada parte.

Intensidade: 4 a 5 Borg adaptada.

Objetivos: Ênfase na técnica e aprendizagem do movimento; aumento dos exercícios e divisão por partes; exercícios alternados por segmento.

Bloco III

Parte I



Exercícios: Parte I: 1 – Agachamento com peso corporal; 2 – Remada curvada com faixa elástica; 3 – Afundo com peso corporal (lado esquerdo); 5 – Rosca bíceps com faixa elástica; 6 – Afundo com peso corporal (lado direito); 7 – Tríceps extensor com faixa elástica;

Parte II: 8 – Corrida estacionária; 9 – Polichinelo.

Método: Circuito em 2 partes.

Séries: Parte I: 3 séries seguidas, com 30 segundos de estímulo e 10 a 30 segundos de descanso entre cada exercício.

Parte II: 2 a 3 séries, com 15 segundos de estímulo e 5 segundos de descanso passivo.

Cadência: 2110 (Exceção corrida estacionária e polichinelo).

Intervalo de descanso: 2 minutos após cada parte.

Intensidade: 5 a 6 Borg adaptada.

Objetivos: Aumento no volume e intensidade; exercícios alternados por segmento; moderado impacto; se possível, aumento da tensão da faixa elástica.



Exercícios: Parte I: 1 – Elevação pélvica; 2 – Agachamento com peso corporal; 3 – Afundo com peso corporal; 4 – Levantamento terra com faixa elástica; 5 – Flexão plantar;

Parte II: 6 – Remada curvada com faixa elástica; 7 – Elevação pélvica com faixa elástica; 8 – Flexão de braços solo; 9 – Prancha frontal; 10 – Abdominal remador;

Parte III: 11 – Agachamento com salto curto; 12 – Corrida estacionária; 13 – Polichinelo.

Método: Circuito em 3 partes.

Séries: Parte I e II: 2 séries alternando partes I e II, com 45 segundos de estímulo e 10 a 15 segundos de descanso entre cada exercício.

Parte III: 3 séries, com 15 segundos de estímulo em cada exercício e 5 segundos de descanso passivo.

Cadência: 1110 (Exceção corrida estacionária).

Intervalo de descanso: 2 minutos após cada parte.

Intensidade: 6 a 7 Borg adaptada.

Objetivos: Aumento do volume e intensidade; Aumento do tempo sob tensão; Divisão de partes (membro superior e inferior); aumento do impacto.



Exercícios: Parte I: 1 – Abdominal curto solo; 2 – Elevação pélvica solo unilateral; 3 – Abdominal remador; 4 – Prancha frontal;

Parte II: 5 – Agachamento com salto curto; 6 – Remada curvada com faixa elástica; 7 – Polichinelo;

Parte III: 8 – Front hop; 9 – Flexão com braços no solo; 10 – Corrida estacionária;

Parte IV: 11 – Lateral hop; 12 – Abdução horizontal de ombro com faixa elástica; 13 – Corrida estacionária.

Método: Circuito em 4 partes.

Séries: 2 a 3 séries em sequência na Parte I, com 45 segundos de estímulo e 10 segundos de descanso entre cada exercício. Partes II, III e IV 2 séries cada, com 15 a 20 segundos de estímulo, sem descanso entre os exercícios, transição direta.

Cadência: 1010 (Exceção corrida estacionária, polichinelo e exercícios de saltos).

Intervalo de descanso: 2 a 3 minutos após cada parte.

Intensidade: 7 a 8 Borg adaptada.

Objetivos: Aumento do volume e intensidade; priorizar aumento do impacto.



Exercícios: Parte I: 1 – Abdominal curto solo; 2 – Elevação pélvica solo unilateral; 3 – Abdominal remador; 4 – Prancha frontal;

Parte II: 5 – Agachamento com salto curto; 6 – Remada curvada com faixa elástica; 7 – Polichinelo;

Parte III: 8 – Front hop; 9 – Flexão com braços no solo; 10 – Corrida estacionária;

Parte IV: 11 – Lateral hop; 12 – Abdução horizontal de ombro com faixa elástica; 13 – Corrida estacionária.

Método: Circuito em 4 partes.

Séries: 3 séries em sequência na Parte I, com 45 segundos de estímulo e 10 segundos de descanso entre cada exercício. Partes II, III e IV 2 a 3 séries cada, com 20 a 30 segundos de estímulo, sem descanso entre os exercícios, transição direta.

Cadência: 1010 (Exceção corrida estacionária, polichinelo e exercícios de saltos).

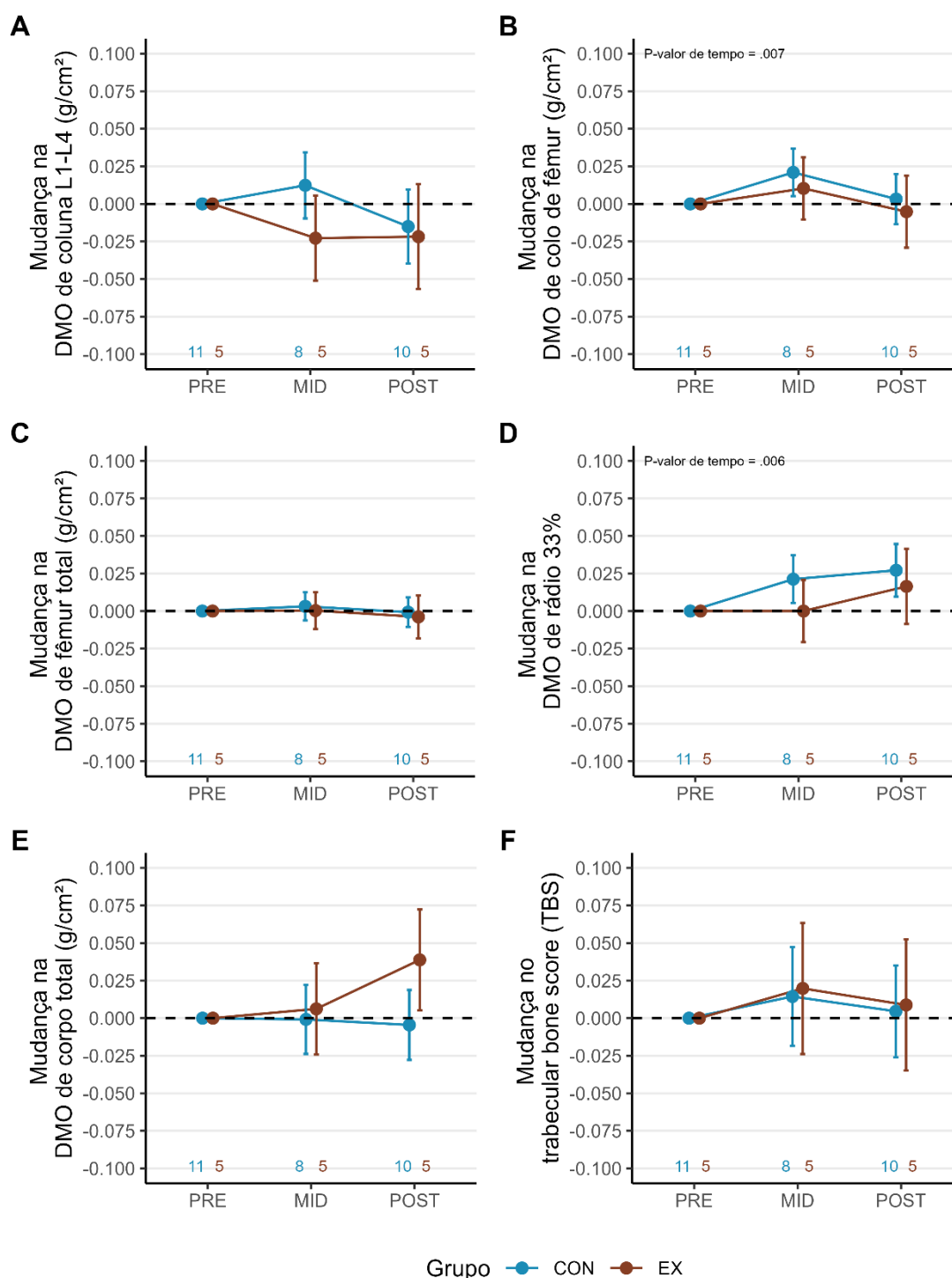
Intervalo de descanso: 2 a 3 minutos após cada parte.

Intensidade: 8 a 9 Borg adaptada.

Objetivos: Aumento do volume e intensidade; priorizar aumento do impacto.

Fonte: elaboração própria.

Apêndice 5. Mudança nos desfechos de densidade mineral óssea areal ao longo do tempo de estudo na análise per-protocol



Os pontos são a mudança média em cada momento, acompanhados por intervalo de confiança de 95%. Diferenças significativas foram destacadas no gráfico, quando presentes. A linha tracejada indica o zero. Números indicam o número de observações disponíveis em cada tempo e cada grupo. CON = grupo controle; EX = grupo exercício; L1-L4 = vértebras L1 a L4; TBS = trabecular bone score. Fonte: elaboração própria.

Apêndice 6. Mudança nos desfechos de microarquitetura óssea ao longo do tempo de estudo na análise per-protocol.

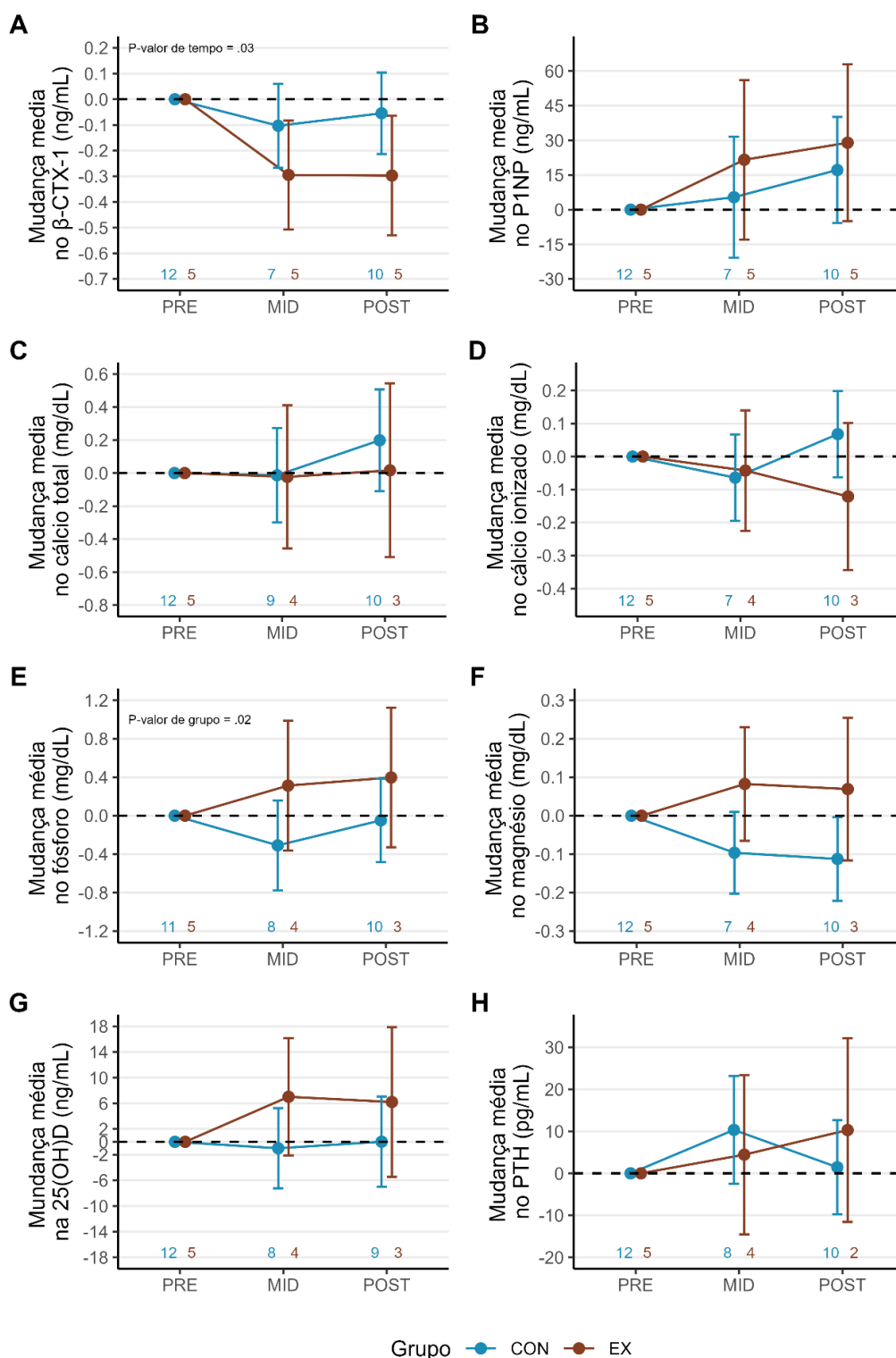
Variável	CON	EX		
Rádio	Média e 95%CI	Média e 95%CI	Diferença na mudança entre grupos	P-valor interação
Tt.vDMO (mg HA/cm ³)				
MID (n = 9; 2)	0.6 (-3.5, 4.8)	2.8 (-5.2, 10.9)	2.2 (-8.1, 12.5)	.89
POST (n = 7; 2)	1.2 (-2.9, 5.4)	1.4 (-6, 8.9)	0.2 (-9.5, 9.9)	
Tb.vDMO (mg HA/cm ³)				
MID (n = 9; 2)	3.4 (-5.7, 12.4)	0.4 (-17.1, 17.9)	-3 (-25.2, 19.2)	.79
POST (n = 7; 2)	8.4 (-3, 19.7)	0.2 (-20.5, 20.9)	-8.2 (-34.8, 18.4)	
Ct.vDMO (mg HA/cm ³)				
MID (n = 9; 2)	-0.6 (-6.1, 4.9)	2.4 (-8.2, 12.9)	3 (-10.4, 16.4)	.76
POST (n = 7; 2)	0.7 (-5.9, 7.3)	5.8 (-6.3, 17.8)	5.1 (-10.4, 20.6)	
BV/TV (%)				
MID (n = 9; 2)	0.0 (0.0, 0.0)	0 (0.0, 0.0)	0 (0.0, 0.0)	.76
POST (n = 7; 2)	0.0 (0.0, 0.0)	-0.001 (0.0, 0.0)	-0.001 (0.0, 0.0)	
Tb.N (1/mm)				
MID (n = 9; 2)	-0.02 (-0.13, 0.1)	-0.07 (-0.3, 0.16)	-0.06 (-0.35, 0.23)	.25
POST (n = 7; 2)	0.02 (-0.12, 0.15)	-0.22 (-0.46, 0.03)	-0.23 (-0.54, 0.08)	
Tb.Th (mm)				
MID (n = 9; 2)	0 (-0.004, 0.004)	0.001 (-0.007, 0.009)	0.001 (-0.009, 0.011)	.30
POST (n = 7; 2)	-0.001 (-0.005, 0.004)	0.006 (-0.002, 0.015)	0.007 (-0.004, 0.018)	
Tb.Sp (mm)				
MID (n = 9; 2)	0.007 (-0.027, 0.041)	0.017 (-0.05, 0.084)	0.01 (-0.074, 0.095)	.29
POST (n = 7; 2)	0.005 (-0.034, 0.043)	0.066 (-0.005, 0.137)	0.062 (-0.029, 0.152)	
Ct.Th (mm)				
MID (n = 9; 2)	-0.007 (-0.021, 0.008)	0.03 (0.001, 0.059)	0.037 (0, 0.073)	.06

POST (n = 7; 2)	0.001 (-0.014, 0.016)	0.025 (-0.002, 0.052)	0.024 (-0.011, 0.059)	
S (kN/mm)				
MID (n = 9; 2)	-0.2 (-2, 1.6)	3 (-0.5, 6.5)	3.2 (-1.2, 7.6)	.02
POST (n = 8; 2)	-0.5 (-2.5, 1.6)	5.9 (2, 9.8)	6.4 (1.4, 11.3) *	
F.load (N)				
MID (n = 9; 2)	-10.5 (-89.5, 68.4)	146.3 (-6.9, 299.4)	156.8 (-37.4, 351)	.007
POST (n = 8; 2)	-26.6 (-118.8, 65.5)	293.4 (118, 468.8)	320 (96, 544) *	
Tibia				
Tt.vDMO (mg HA/cm³)				
MID (n = 8; 2)	1.7 (-0.3, 3.7)	4.7 (1, 8.3)	2.9 (-1.7, 7.6)	.31
POST (n = 7; 2)	1.2 (-1.1, 3.4)	1.6 (-2.5, 5.7)	0.5 (-4.8, 5.7)	
Tb.vDMO (mg HA/cm³)				
MID (n = 8; 2)	5.5 (-6.6, 17.5)	2.4 (-19.7, 24.6)	-3 (-31.4, 25.3)	.64
POST (n = 7; 2)	12.8 (-2, 27.5)	-0.9 (-27.8, 25.9)	-13.7 (-48, 20.6)	
Ct.vDMO (mg HA/cm³)				
MID (n = 8; 2)	4.7 (-0.3, 9.8)	3.2 (-6.1, 12.5)	-1.5 (-13.4, 10.4)	.74
POST (n = 7; 2)	1.1 (-4.8, 7)	4 (-6.8, 14.8)	2.9 (-11, 16.7)	
BV/TV (%)				
MID (n = 8; 2)	-10.1 (-34.3, 14.0)	0.0 (-44.8, 44.8)	10.1 (-47.6, 67.8)	.66
POST (n = 7; 2)	-23.6 (-48.4, 1.1)	-0.0 (-44.8, 44.8)	23.6 (-34.3, 81.7)	
Tb.N (1/mm)				
MID (n = 8; 2)	0.12 (-0.13, 0.36)	-0.11 (-0.56, 0.33)	-0.23 (-0.8, 0.34)	.46
POST (n = 7; 2)	0.23 (-0.03, 0.48)	-0.09 (-0.56, 0.37)	-0.32 (-0.92, 0.28)	
Tb.Th (mm)				
MID (n = 8; 2)	-0.09 (-0.297, 0.118)	0.003 (-0.381, 0.386)	0.093 (-0.402, 0.587)	.65
POST (n = 7; 2)	-0.205 (-0.417, 0.007)	0.001 (-0.383, 0.385)	0.206 (-0.291, 0.704)	
Tb.Sp (mm)				

MID (n = 8; 2)	0.003 (-0.059, 0.064)	0.022 (-0.094, 0.137)	0.019 (-0.13, 0.167)	.81
POST (n = 7; 2)	0.047 (-0.016, 0.11)	0.019 (-0.095, 0.134)	-0.028 (-0.176, 0.12)	
Ct.Th (mm)				
MID (n = 8; 2)	0.008 (0, 0.017)	0.015 (0, 0.03)	0.007 (-0.013, 0.027)	.73
POST (n = 7; 2)	0.002 (-0.007, 0.012)	0.005 (-0.013, 0.023)	0.003 (-0.02, 0.025)	
S (kN/mm)				
MID (n = 8; 2)	0.2 (-3.6, 3.9)	6.2 (-0.7, 13.1)	6.1 (-2.8, 14.9)	.27
POST (n = 8; 2)	1.3 (-2.7, 5.3)	2.4 (-5.1, 10)	1.1 (-8.5, 10.8)	
F.load (N)				
MID (n = 8; 2)	15.7 (-118.9, 150.3)	197.2 (-52.3, 446.8)	181.6 (-138.6, 501.7)	.40
POST (n = 8; 2)	50.5 (-95, 196.1)	77.6 (-196.4, 351.6)	27.1 (-323.1, 377.3)	

* Indica uma diferença estatisticamente significativa entre grupos na mudança da variável ao longo do tempo. n = número de observações do grupo controle e do grupo exercício, respectivamente, em cada tempo; CON = grupo controle; EX = grupo exercício. Tt.vDMO = DMO volumétrica total; Tb.vDMO = DMO volumétrica trabecular; Ct.vDMO = DMO volumétrica cortical; BV/TV = razão volume ósseo/volume total; Tb.N = número de trabéculas ósseas; Tb.Th = espessura das trabéculas ósseas; Tb.Sp = espaçamento trabecular; Ct.Th = espessura cortical; S = stiffness; F.load = força de carga estimada.

Apêndice 7. Mudança nos desfechos bioquímicos e marcadores do metabolismo ósseo ao longo do tempo de estudo na análise per-protocol



Os pontos são a mudança média em cada momento, acompanhados por intervalo de confiança de 95%. Diferenças significativas foram destacadas no gráfico, quando presentes. A linha tracejada indica o zero. Números indicam o número de observações disponíveis em cada tempo e cada grupo. CON = grupo controle; EX = grupo exercício. Fonte: elaboração própria.