

**O PAPEL DO EXERCÍCIO FÍSICO NO FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA EM PORTADORES DE ESPONDILITE ANQUILOSANTE**

Camila Contini Paraschiva<sup>1,2</sup>,  
Tâmara Lopes Silva<sup>1,3</sup>,  
Vanessa Vilas Boas Lima<sup>1,3</sup>

**RESUMO**

Espondilite Anquilosante é uma doença inflamatória crônica reumática, na qual a citocina pró-inflamatória TNF-alfa desempenha um papel central em sua patogênese, levando ao prejuízo estrutural e funcional de seus portadores, bem como à redução na qualidade de vida dos mesmos. Sendo assim, a terapêutica anti-TNF-alfa tem sido eficaz na redução da atividade inflamatória da doença e no retardamento do dano estrutural axial e articular. Pesquisadores pontuam a necessidade da prática de exercícios físicos moderados, com o objetivo de minimizar os danos causados em pacientes portadores de Espondilite Anquilosante. Esta intensidade de exercício leva a uma inibição do TNF-alfa e a liberação de IL-6. A IL-6 é uma citocina antiinflamatória capaz de produzir outras citocinas que minimizam a inflamação e estimular a liberação de receptores solúveis de TNF-alfa contribuindo, desta forma, para os efeitos antiinflamatórios do exercício.

**Palavras-chave:** Espondilite Anquilosante, TNF-alfa, Exercício Físico, Inibidores do TNF-Alfa.

- 1- Programa de Pós-graduação Lato Sensu em Fisiologia do Exercício - Prescrição do Exercício da Universidade Gama Filho - UGF.
- 2- Unime - União Metropolitana de Educação e Cultura, cursando.
- 3- Universidade Católica do Salvador - Ucsal.

**ABSTRACT**

The role of physical exercise in the tumor necrosis factor alpha in ankylosing spondylitis carriers

Ankylosing Spondylitis is a chronic inflammatory rheumatic disease in which the pro inflammatory cytokine TNF-alpha has a key role in its pathogenesis, leading to a structural and functional loss to their carriers and the reduction of the quality of life. Therefore, the therapeutic anti-TNF-alpha has been showing efficiency in reducing the inflammatory activity and in the damage reduction of the axial and joint structure. Researchers appreciate the need of moderate physical exercises, with the objective to minimize the loss caused by Ankylosing Spondylitis in patients. This amount of exercise leads to an inhibition of TNF-alpha as well as the liberation of IL-6. IL-6 is an anti-inflammatory cytokine able to produce other cytokines minimizing the inflammation and to stimulate the liberation of soluble TNF-alpha receptors. Thus it contributing to the anti-inflammatory effect of exercise.

**Key words:** Ankylosing Spondylitis, TNF-alfa, Physical Exercise, TNF-Alfa Inhibitors.

Endereço para correspondência:

Camila Contini Paraschiva.

Condomínio Jardim do Atlântico, Quadra G-  
Lote 12, Bairro Miragem, Lauro de Freitas/BA.

CEP: 42700-000.

camila.chiva@ig.com.br

## INTRODUÇÃO

A Espondilite Anquilosante é uma doença reumática que apresenta um quadro evolutivo bem marcado e com um comprometimento progressivo axial ascendente com conseqüências nefastas para o portador (Costa e Monteagudo, 2007). Sua etiologia permanece desconhecida (Chiarello e colaboradores, 2005; Braum e Sieper, 2007), bem como a cura para a mesma (Fernández-de-las-Peñas e colaboradores, 2006; Santos e colaboradores, 1998). No entanto, tratamentos a base de agentes biológicos, como a introdução de bloqueios de TNF-alfa, tem sido eficazes na redução da atividade da doença e no retardamento do dano estrutural articular (Kayser e Souza, 2007).

O exercício físico tem sido indicado como benéfico (Costa e Monteagudo, 2007; Ribeiro e colaboradores, 2007) no tratamento por restituir ao sistema osteoarticular os arcos de amplitude de movimento que a inflamação acomete (Costa e Monteagudo, 2007), além de ajudar na postura corporal (Santos e colaboradores, 1998), na amplitude dos movimentos torácicos, a mobilidade da coluna vertebral, a qualidade de vida e o estado de saúde (Chiarello e colaboradores, 2005; Costa e Monteagudo, 2007). Contudo, o papel do exercício físico é fundamental para a redução das concentrações de TNF-alfa, citocina encontrada em concentrações elevadas nas áreas de inflamação ativa (Cravo e colaboradores, 2006), desde que praticados regularmente em intensidade moderada.

Diante da escassez de estudos que abordem os benefícios da prática regular de exercícios físicos em portadores de Espondilite Anquilosante através da reorganização do sistema imunológico, este artigo tem como objetivo fundamentar fisiologicamente o papel do exercício físico regular como tratamento coadjuvante e eficaz para a Espondilite Anquilosante, ou seja, o efeito antiinflamatório do exercício através da inibição do TNF-alfa.

## ESPONDILITE ANQUILOSANTE

A Espondilite Anquilosante é o maior e mais raro subtipo em uma lista de doenças reumáticas atualmente chamada de espondiloartropatias (Chee e Sturrock, 2007). Pode levar a um prejuízo estrutural e funcional (Braum e Sieper, 2007; Ward e colaboradores,

2008) a seus portadores e conseqüentemente a um decréscimo na qualidade de vida (Braum e Sieper, 2007). O termo Espondilite Anquilosante deriva do grego – *ankilos*, que significa fusão articular, e *spondylos*, que significa vértebra (Chiarello e colaboradores, 2005). Sua etiologia permanece desconhecida (Braum e Sieper, 2007), contudo há um forte efeito genético nas espondiloartropatias, especialmente na Espondilite Anquilosante, a qual tem estreita vinculação com o antígeno de histocompatibilidade HLA-B27 (antígeno leucocitário humano HLA-B27) (Braum e Sieper, 2007; Chee e Sturrock, 2007; Chiarello e colaboradores, 2005). Por ser uma doença inflamatória, citocinas pró-inflamatórias, como o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-alfa), parecem exercer um papel central na patogênese desta (Kayser e Souza, 2007).

A Espondilite Anquilosante consiste em uma patologia reumática (Ribeiro e colaboradores, 2007), inflamatória (Maksymowych, 2007), crônica (Turan e colaboradores, 2007; Cruz e Branco, 2002), progressiva, auto-imune (Chiarello e colaboradores, 2005). É caracterizada por inflamação e dor da sinovia e das entesites (Cravo e colaboradores, 2006) (inflamação nos locais de inserção de tendões, fásia, ligamentos ou cápsulas articulares no osso) (Ince e colaboradores, 2006; Kraychete e colaboradores, 2006; Petersen e Pedersen 2005), com acometimento do esqueleto axial (Fernández-de-las-Peñas e colaboradores, 2006; Maksymowych, 2007; Turan e colaboradores, 2007), sendo característico o envolvimento bilateral e precoce das articulações sacroilíacas (sacroiliite), apresentam artropatia periférica proximal (quadril e ombros) ou distal no decorrer de sua história natural (Chiarello e colaboradores, 2005; Meirelles e Kitadai, 2001). O principal tecido agredido é o fibrocartilagenoso que associa a uma osteíte do osso subcondral adjacente, contudo acomete outros tecidos como a cápsula articular, as uniões ligamentosas ósseas periarticulares e o perióstio (Chiarello e colaboradores, 2005). Em alguns casos ocorre entesopatia inflamatória que pode evoluir progressivamente para ossificação e anquilose.

Na grande maioria dos casos os primeiros sintomas se manifestam nas pessoas jovens (Braum e Sieper, 2007;

Chiarello e colaboradores, 2005; Meireles e Kitadai, 2001), em média 25 anos, sendo caracterizados primeiramente por febre, fadiga e perda de peso, além da dor surda, insidiosa na região lombar baixa e na parte inferior da região glútea (Chiarello e colaboradores, 2005), ora à direita ora à esquerda, com irradiação para a face posterior da coxa e talalgia isolada. Dos homens que possuem esta doença 75% têm inflamação crônica de glândula prostática e em 80% dos casos, em mulheres, está relacionada com doença intestinal (Peterson e Renström, 2002; Ward e colaboradores, 2008). A alteração da qualidade de vida gerada pela incapacidade funcional física (Ward, 2005) decorre da evolução do quadro clínico, a qual torna-se mais proeminente acompanhada de rigidez de repouso (matinal), seguidas de maior limitação vertebral com dor presente em todos os níveis da coluna (Chee e Sturrock 2006). Alteração postural pela retificação da lordose lombar com atrofia dos músculos da região glútea (Chiarello e colaboradores, 2005), cifose dorsal pronunciada, flexão da coluna cervical e dos joelhos e na fase final ocorre a anquilose total da coluna. Situação esta a qual leva a uma visualização, típica em radiografias, da espinha em forma de bambu com calcificação completa dos discos intervertebrais e formação de sindesmófitos (novo osso) (Baraliakos e colaboradores, 2007; Bot e colaboradores, 1999). Deambulação realizada a pequenos passos, pelo comprometimento das coxofemorais, campo visual restrito e realização de manobras restrita, sendo o próprio asseio realizado com auxílio de terceiros.

O acometimento das colunas dorsal e cervical, costovertebral e esterno-costal, associado ao comprometimento da musculatura, levam a restrição respiratória. Ocorrem também manifestações extra-articulares oculares (uveíte anterior aguda), cardíacas (pericardite, cardiomegalia e distúrbios de condução), pulmonares (fibrose apical, pleurite, problemas ventilatórios pela restrição da parede torácica), renais (raro) e neurológicas (subluxação e fraturas vertebrais, compressões neurológicas) (Chiarello e colaboradores, 2005). Estas restrições levam a uma redução na realização das atividades da vida diária (AVDs) e durante o exercício, pois o paciente espondilíaco apresenta fadiga dos músculos inspiratórios e limitação do consumo

de oxigênio máximo (Ince e colaboradores, 2006). Conseqüências psicológicas, também são observadas nos pacientes portadores de Espondilite Anquilosante como depressão, ansiedade e estresse (Lee e colaboradores, 2008; Naoum, 2001), além da baixa qualidade do sono.

Em doenças que cursam com processo agudo ou crônico, provavelmente citocinas pró-inflamatórias induzam ao criar respostas caracterizadas por febre, aumento de sono, da síntese de proteínas pelo fígado, redução da ingestão de águas e alimentos, aumento da liberação de corticoesteróides, alteração da atividade cerebral das monoaminas, diminuição da atividade do cotidiano e da interatividade social (Costa e Monteagudo, 2007; Kraychete e colaboradores, 2006) e hiperalgesia (dor em queimação) (Kraychete e colaboradores, 2006).

#### **FATOR DE NECROSE TUMORAL (TNF-alfa)**

Citocina consiste em um termo utilizado para designar um grupo muito extenso de moléculas envolvidas na emissão de sinais entre as células durante o desencadeamento de respostas imunes (Naoum 2001) locais e, às vezes, sistêmicas iniciando sua ação através da ligação a receptores específicos, provocando alteração na síntese do RNA e de proteínas de diferentes células do organismo (Kraychete, 2006). Atuam, em geral, de forma parácrina (próximo das células que as produzem) ou autócrina (diretamente sobre as células que as produzem) (Kraychete, 2006; Stites e Terr 2000). São pequenas proteínas ou peptídeos, algumas caracterizadas como glicoproteínas e podem estar enquadradas em diferentes categorias, sendo uma destas o Fator de Necrose Tumoral, o qual subdivide-se em TNF-alfa e TNF-Beta.

O TNF-alfa, citocina pró-inflamatória pela capacidade de iniciar a cascata de ativação de outras citocinas (Kraychete, 2006), parece exercer um papel central na patogênese da Espondilite Anquilosante (Kayser e Souza, 2007). Até o momento não existe o conhecimento da cura para a Espondilite Anquilosante. Por ser uma doença inflamatória crônica, seu tratamento consiste em agentes biológicos que inibem o TNF-alfa, considerados eficazes na redução e no

retardamento do dano estrutural axial e articular (Kayser e Souza, 2007).

O TNF-alfa contribui nos processos de regeneração e degeneração de vários sistemas orgânicos como renal, hepático, nervoso (SNC) e muscular (Marcora e colaboradores, 2006). A caquexia é um processo catabólico que consiste na perda acelerada de músculo esquelético promovendo fraqueza, debilidade física e aumento na taxa de infecções e morte prematura. Acometem pacientes com doenças sistêmicas como os espondilíacos e é atribuída à elevada concentração de TNF-alfa no soro destes (Warren e colaboradores, 2002). Isso acontece devido a uma clivagem proteolítica sofrida pelo TNF-alfa. Após sua formação pelos macrófagos e monócitos, o TNF-alfa é expresso como proteína precursora transmembrana, denominada 26kDa, que após a clivagem é formada uma subunidade 17kDa identificando como sendo este evento a causa da caquexia (Gorman e colaboradores, 2002). Em um estudo, com pacientes que convivem com a Espondilite Anquilosante há muito tempo foi demonstrado clinicamente e estatisticamente à perda significativa de 12% da massa muscular em braços e pernas (Marcora e colaboradores, 2006).

As respostas imunes inata e adquirida podem ter um papel importante na Espondilite Anquilosante. Nos casos iniciais da doença foram descritos infiltrados mononucleares que invadem a cartilagem e o mRNA de TNF-alfa foi detectado nas articulações sacroilíacas inflamadas (Cravo e colaboradores, 2006; Ward e colaboradores, 2005). Encontrar o TNF-alfa em concentração elevada na região sacroilíaca forneceu uma base racional forte para o uso de inibidores do TNF-alfa, o qual é muito efetivo nas espondiloatropatias (Braun e Sieper, 2007).

A medição das concentrações de citocinas é dificultada pela sua semi-vida reduzida, pelas variações nas dosagens detectadas através método ELISA (Naoum, 2001) e pelas variações com o estado de inflamação de cada indivíduo, dessa forma não são utilizadas como marcadores de atividades da doença ou de resposta terapêutica. Entretanto, esta análise da expressão proteica das citocinas nas células T periféricas permitiu demonstrar um desvio para a diminuição do perfil de citocinas Th1 nos portadores de Espondilite Anquilosante (Cravo

e colaboradores, 2006). Esta redução de Th1 das células T no sangue periférico pode indicar uma desregulação da resposta contra regulatória as concentrações elevadas de citocinas nas áreas de inflamação ativa.

### AGENTES BIOLÓGICOS NO TRATAMENTO DA ESPONDILITE ANQUILOSANTE

Os Inibidores de TNF-alfa são a nova classe de drogas injetáveis, conhecidos como agentes biológicos utilizados no tratamento de artrites reumatóides e de outras doenças inflamatórias crônicas (Chang e Girgis, 2007). São modificadores da resposta biológica com propriedades anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF), ao se acoplarem ao TNF, previnem sua ligação aos receptores Fc dos linfócitos e suas conseqüentes alterações na imunidade celular (Meirelles e Kitadai, 2001).

A introdução de bloqueios de TNF-alfa foi o mais substancial e avançado desenvolvimento no tratamento da Espondilite Anquilosante e de outras espondiloartropatias nos últimos anos (Braun e Sieper, 2007; Maksymowych, 2007), sendo eficazes na redução da atividade e no retardamento do dano estrutural articular (Kayser e Souza, 2007). Atualmente, três tipos de agentes biológicos estão disponíveis para o tratamento, sendo eles: Infliximab (um anticorpo anti-TNF monoclonal quimérico humano-murino), Etanercept (receptor de TNF que age como inibidor competitivo do TNF-alfa e do Beta) e Adalimumab (anticorpo anti-TNF monoclonal humano) (Braun e Sieper, 2007; Kayser e Souza, 2007; Maksymowych, 2007; Meirelles e Kitadai, 2001).

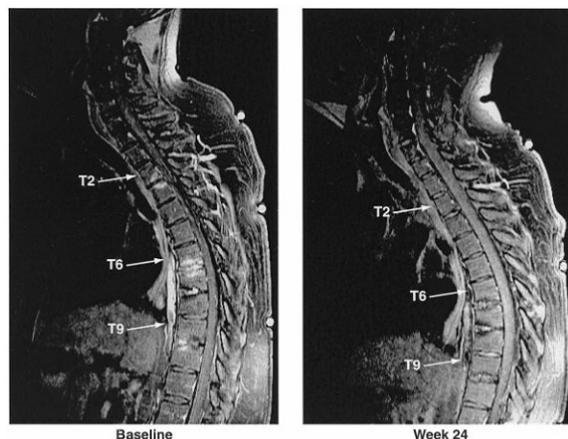


Figure 2. Gadolinium-enhanced T1-weighted magnetic resonance images, with fat saturation, of an ankylosing spondylitis patient at baseline and after 24 weeks of infliximab therapy. Thoracic vertebrae T2, T6, and T9 are indicated.

**FALTA A TRADUÇÃO E A CITAÇÃO**

A terapêutica anti-TNF-alfa, nos perfis das citocinas, podem depender do mecanismo de bloqueio. Enquanto o Infliximab se liga com alta afinidade a formas solúveis e transmembranais do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF alfa), o Etanercept é uma

proteína recombinante de fusão do receptor Fc, que se liga às moléculas TNF e ativa a expressão protéica sérica de Th1, segundo estudos (Chang e Girgis, 2007; Cravo e colaboradores, 2002; Meirelles e Kitadai, 2001).

### CLINICAL PRACTICE Clinical use of anti-TNF- $\alpha$ biological agents – a guide for GPs

Table 1. TNF- $\alpha$  inhibitors available for clinical use in Australia

Infliximab (Remicade <sup>®</sup> )	Adalimumab (Humira <sup>®</sup> )	Etanercept (Enbrel <sup>®</sup> )
Monoclonal antibody (mAb) against TNF- $\alpha$	mAb against TNF- $\alpha$	Soluble decoy receptor for TNF- $\alpha$
Human and mouse proteins	Entirely human proteins	Entirely human fusion protein
Intravenous infusion	Subcutaneous injection	Subcutaneous injection
Baseline infusion followed by variable infusions at 2–8 weekly intervals	Injections every 2 weeks	Administration 1–2 times per week

### FALTA A TRADUÇÃO E A CITAÇÃO

Apesar da eficácia de ambos medicamentos existem efeitos secundários na terapêutica anti-TNF-alfa, como infecções oportunistas, aumento da susceptibilidade para infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* ou para sua reativação do estado latente, reações no local da injeção ou reações a infusão, neoplasias (incidência de linfomas pode estar aumentada na Espondilite Anquilosante), alterações hematológicas (casos de pancitopénia e anemia aplástica), cardiovasculares (parecem estar associadas a um risco aumentado de agravamento de insuficiência cardíaca congestiva e mortalidade) e síndromes auto-imunes (lúpus induzido por fármacos, formação de anticorpos antinucleares e anticorpos anti DNA) (Cravo e colaboradores, 2006).

Estudos sugerem através de experiências clínicas que pacientes com a doença em atividade devem fazer o uso contínuo de agentes biológicos em doses suficientes para controlar a dor e a rigidez matinal (Braun 2007) por no mínimo três anos (Chee e Sturrock, 2007).

Apesar da terapêutica ser eficaz e segura no tratamento da Espondilite Anquilosante permitindo melhora dos sintomas, da capacidade funcional e da qualidade de vida dos doentes, muitas questões devem ser esclarecidas quanto à eficácia, a toxicidade e utilização dos antagonistas do TNF a longo prazo (Cravo e colaboradores, 2006).

### EXERCÍCIO E TNF ALFA

O exercício físico gera a necessidade de uma reorganização das respostas de diversos sistemas, entre eles o sistema imune (Rosa e Vaisberg, 2002).

O efeito antiinflamatório do exercício em várias pesquisas é notória com a liberação da IL-6 durante o exercício. Sabe-se que a concentração, da IL-6, aumenta exponencialmente em resposta ao exercício e decresce no período pós-exercício estando este processo relacionado com a intensidade, a duração, a massa muscular recrutada e a capacidade de 'endurance' do exercício (Petersen e Pedersen, 2005).

Durante o exercício a IL-6 é produzida pelas células musculares através de uma via independente do TNF-alfa. A IL-6 estimula o aparecimento, na circulação, de outras citocinas antiinflamatórias, como a IL-1ra e a IL-10 e inibe a produção do TNF-alfa. Ela também promove a estimulação da lipólise e a oxidação das gorduras. O exercício regular promove a supressão do TNF-alfa e, portanto confere proteção contra a resistência á insulina provocada por esta citocina (Petersen e Pedersen, 2005).

Recentemente a IL-6 foi considerada como a primeira "miocina" ou "miokina", definida como uma citocina que é produzida e liberada durante a contração das células musculares esqueléticas exercendo efeitos benéficos á distância em vários órgãos do nosso corpo. Acredita-se que a miocina seja a

responsável pelos efeitos benéficos do exercício, promovendo a diminuição da inflamação crônica subclínica, que é o mecanismo intermediário de inúmeras doenças (Petersen e Pedersen, 2005).

Estudos demonstraram que o exercício moderado e extenuante promove o aumento da IL-6 no músculo esquelético em contração e conseqüentemente a velocidade de transcrição do gene IL-6 é aumentada com o exercício (Keller e colaboradores, 2001; Steensberg e colaboradores, 2002). Em contra partida este fato não ocorre com TNF-alfa (Costa e Monteagudo, 2007; Fischer, 2006), o qual não é liberado durante o exercício moderado, sendo este o indicado para portadores da Espondilite Anquilosante.

Muitos estudos mostraram que a ingestão de carboidratos diminui a elevação da IL-6 durante a corrida ou o ciclismo, pois durante o exercício a ingestão de carboidrato, exerce seu efeito nas concentrações pós-transcricionais da IL-6, enquanto a baixa concentração de glicogênio muscular aumenta o IL-6 mRNA e a velocidade de transcrição do IL-6 (Febbraio e colaboradores, 2003).

Durante o exercício outros órgãos contribuem de uma maneira modesta para o aumento da IL-6: tecidos adiposos, tecidos ao

redor dos tendões e cérebro (Petersen e Pedersen, 2005).

### Efeitos antiinflamatórios do IL-6.

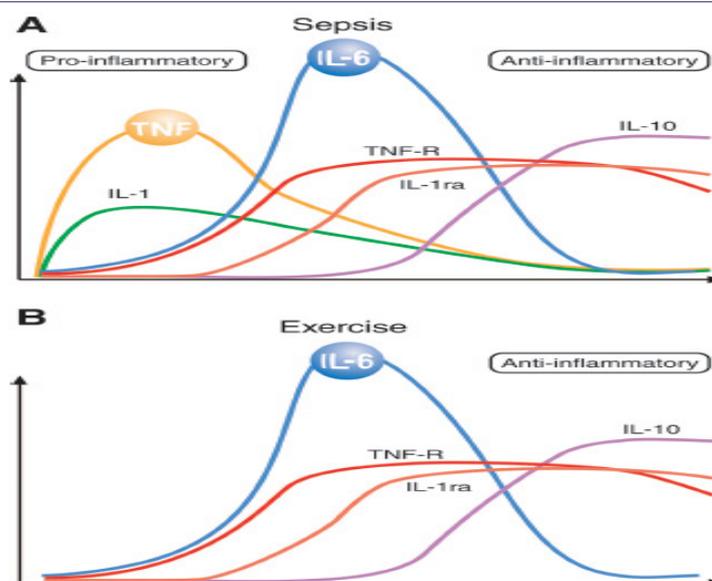
Os efeitos antiinflamatórios da IL-6 são verificados pelo fato desta citocina estimular a produção de IL-1ra, de IL-10 e de cortisol em humanos (Steensberg e colaboradores, 2003). Podemos observar também que a IL-6 estimula a liberação de receptores solúveis do TNF-alfa e parece que ela é o indutor primário das proteínas de fase aguda geradas nos hepatócitos (Petersen e Pedersen, 2005).

Efeitos antiinflamatórios da IL-10, IL-1ra e Proteína C Reativa (PCR). Após o exercício físico ocorre o aparecimento da IL-10 e da IL-1ra na circulação contribuindo para os efeitos antiinflamatórios do exercício. A IL-10 inibe a produção de IL-1alfa, IL-1beta e de TNF-alfa assim como a produção de IL-8 e da proteína-alfa derivada do macrófago ativado. A IL-1ra inibe a transdução de sinal através do receptor IL-1alfa. A IL-1ra pertence à família das IL-1 que se liga aos receptores IL-1, entretanto elas não induzem qualquer resposta intracelular. Pesquisas têm demonstrado que o IL-1ra funcione como proteína de fase aguda (Petersen e Pedersen, 2005).

### The anti-inflammatory effect of exercise

Anne Marie W. Petersen and Bente Klarlund Pedersen

Journal of Applied Physiology 98:1154-1162, 2005. doi:10.1152/jappphysiol.00164.2004



Falta a tradução e a citação

**ESPONDILITE ANQUILOSANTE E EXERCÍCIO FÍSICO**

Acredita-se que os sintomas da Espondilite Anquilosante são amenizados com uma intervenção concomitante, que conjuga tratamento medicamentoso e exercícios físicos (Ince e colaboradores, 2006; Lee e colaboradores, 2008; Ribeiro e colaboradores, 2007; Uhrin e colaboradores, 2000). O exercício físico é um componente regular no tratamento de várias patologias (Ribeiro e colaboradores, 2007), entre as quais, a Espondilite Anquilosante. Para esta, o exercício tem sido reportado como um promotor de bem-estar, com o objetivo principal de manter a postura e as atividades normais (Santos e colaboradores, 1998), os quais são essenciais para o tratamento.

Durante muito tempo existiram controvérsias em relação do papel do exercício na terapêutica da Espondilite Anquilosante, pois a intervenção precoce incluía imobilização, entretanto, nos últimos anos tem sido cada vez mais defendida a utilização do exercício como um meio de preservar a flexibilidade, a mobilidade e a postura ereta nos portadores de espondilite.

Um estudo realizado na década de 90 imobilizou pacientes espondilíacos, com uma espécie de colete engessado, no intuito de restringir seus movimentos. Estudiosos acreditavam que a limitação dos movimentos levaria a uma melhora das articulações inflamadas, entretanto, em 1940 este estudo foi abandonado, pois não houve redução dos sintomas. A partir deste momento, o exercício passou a ser considerado um componente indispensável para o tratamento dos portadores de Espondilite Anquilosante (Carbon e colaboradores, 1996; Uhrin e colaboradores, 2000).

A terapia por exercícios envolve a realização de contrações musculares e movimento corporal sendo seu objetivo principal melhorar a função e ajudar a responder eficazmente as solicitações da vida diária. Como objetivos específicos aos portadores de Espondilite Anquilosante tem-se a redução da dor e rigidez matinal, a prevenção de deformidades, a preservação da postura correta, manutenção e melhoria da mobilidade, força, flexibilidade, da condição

física e psicossocial (Ribeiro e colaboradores, 2007).

Estudos randomizados controlados são escassos em pacientes com Espondilite Anquilosante entretanto indicam que a prática regular de exercício físico é efetiva no tratamento da mesma. Contudo os efeitos dos programas multi modal de exercício físico em grupo supervisionado incluindo exercício aeróbio, de flexibilidade e de expansibilidade torácica por 12 semanas (três sessões semanais de 50 minutos) promoveram melhorias significativas nas seguintes variáveis: mobilidade raquidiana, capacidade pulmonar vital, capacidade cardio-respiratória (Ince e colaboradores, 2006).

O exercício de intensidade moderada, praticado com regularidade, melhora a capacidade de resposta do sistema imune, enquanto o exercício de alta intensidade praticado sob condições estressante provoca um estado transitório de imunodepressão. Imediatamente após o exercício físico foram registradas concentrações elevadas de IL-6, sendo esta produzida em maiores quantidades do que qualquer outra citocina (Prestes 2006). Na fase aguda, são relatados aumentos plasmáticos de citocinas IL-1 e IL-6 e aumento da secreção urinária de IL-1beta, do receptor solúvel de IL-2, IL-6, IFN gama e de TNF-alfa, estando estes relacionados à intensidade do exercício (Rosa e Waisberg, 2002).

O exercício regular e intensidade moderada são benéficos (Santos e colaboradores, 1998), já que a IL-6 exerce a função antiinflamatória através da inibição da inflamação de baixo grau induzido pelo TNF-alfa (Prestes e colaboradores, 2006), enquanto que exercícios intensos podem não ser adequado para a atividade da doença (Ribeiro e colaboradores, 2007).

**CONCLUSÃO**

A Espondilite Anquilosante constitui uma das espondiloartropatias com mais implicações psico-familiares e socioprofissionais, na medida em que influencia diretamente na qualidade de vida de seus portadores diante da inflamação e dor da sinovial e das entesites (inflamação nos locais de inserção de tendões, fásia, ligamentos ou cápsulas articulares no osso), com acometimento do esqueleto axial sendo

característico o envolvimento bilateral e precoce das articulações sacroilíacas (sacroilite), apresentam artropatia periférica proximal (quadril e ombros) ou distal no decorrer de sua história natural.

Este estudo tem grande relevância social em decorrência do elevado custo do tratamento da doença através de agentes biológicos anti-TNF, apresentando o exercício como forma de tratamento da doença, não apenas como um promotor de bem-estar, com o objetivo principal de manter a postura e as atividades normais, mas também como coadjuvante na redução das concentrações das citocinas TNF-alfa, elevadas em portadores da Espondilite Anquilosante.

Os exercícios de intensidade moderada praticados regularmente elevam a IL-6, a qual exerce a função antiinflamatória através da inibição da inflamação de baixo grau induzido pela TNF-alfa, que inibe o TNF-alfa, porque aumenta o receptor solúvel de TNF-alfa o TNF-R, inibindo assim a ação do TNF-alfa.

O exercício de alta intensidade está associado à lesão de células musculares e por consequência ao aparecimento da resposta aguda que envolve o sistema imune, induzindo a imunossupressão temporária chamada de janela imunológica. O TNF-alfa aumenta significativamente em exercícios extenuantes, não sendo adequados para a atividade da doença.

Sendo a importância da investigação inquestionável nesta área, futuros estudos randomizados controlados são necessários no sentido de promover uma prática de acordo com a evidência fisiológica antiinflamatória do exercício físico para a Espondilite Anquilosante em diferentes fases de severidade da doença. Estudos futuros são necessários para investigar e definir um programa de exercícios quanto a sua forma, ao seu método, a duração, intensidade e frequência.

Artigos científicos são escassos na exploração da relação do exercício físico no processo metabólico do TNF-alfa, bem como estudos que indiquem o exercício físico como moderador do TNF-alfa em portadores de Espondilite Anquilosante, quais as taxas desses marcadores e se apenas o exercício físico seria capaz de controlar esta citocina.

## REFERÊNCIAS

- 1- Baraliakos, X.; e colaboradores. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF- antibody infliximab. *Rheumatology*, Sep 2007; 46: 1450 - 1453.
- 2- Bot, S.D.; e colaboradores. Biomechanical analysis of posture in patients with spinal kyphosis due to ankylosing spondylitis: a pilot study. *Rheumatology*, May 1999; 38: 441 - 443.
- 3- Braun, J.; Sieper, J. Ankylosing Spondylitis. *Lancet* 2007;369: 1379-90.
- 4- Carbon, R.; e colaboradores. The effect of 30 min cycle ergometry on ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, Feb 1996; 35: 167 - 177.
- 5- Chang, J.; Girgis, L. Clinical use of anti-TNF-alfa biological agents – A guide for GPs. *Australian Family Physician*. Vol. 36, n12, December 2007.
- 6- Chee, M.M.; Sturrock, R.D. Ankylosing Spondylitis- Educational Review. *Scottish Medical Journal*, vol. 52, Issue 4, November 2007.
- 7- Chiarello, B.; e colaboradores. *Manuais de Fisioterapia- Fisioterapia reumatológica*. São Paulo, S.P, Ed. Manole, 2005.
- 8- Costa, R.; Monteagudo, M. Espondilite Anquilosante: o exercício físico como reabilitação e promotor da qualidade de vida. 2007
- 9- Cravo, A.; e colaboradores. Terapêutica anti TNF alfa na Espondilite Anquilosante. *Acta Med Port* 2006; 19: 141-150
- 10- Cruz, M.; Branco, J. Espondilite Anquilosante: é relevante diagnosticar precocemente? *ACTA reum Port*. 2002;27: 241-249.
- 11- Febbraio, M.A.; e colaboradores. Glucose investion attenuates interleukin-6 release from contracting skeletal muscle in humans. *J Physiol* 549: 607 – 612, 2003.

- 12- Fernández-de-las-Peñas, C.; e colaboradores. One-Year Follow-up of Two Exercise Interventions for the Management of Patients with Ankylosing Spondylitis. A Randomized Controlled Trial. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* Jul 2006, Vol. 85, n.7
- 13- Fischer, C. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? 2006
- 14- Gordon, L.; e colaboradores. Physiological role of tumor necrosis factor in traumatic muscle injury, Aug 2002; 10.1096/fj.02-0187fje.
- 15- Gorman, J.; e colaboradores. Treatment of Ankylosing Spondylitis by Inhibition of Tumor Necrosis Factor. *N. Engl. J. Med.*, May 2002; 346: 1349 - 1356.
- 16- Ince, G.; e colaboradores. Effects of a Multimodal Exercise Program for People With Ankylosing Spondylitis. *Physical Therapy*, Jul 2006; 86: 924 - 935.
- 17- Kayser, C.; Souza, A. Agente Antifator de Necrose Tumoral Alfa no Tratamento da Artrite Reumatóide na Prática da Clínica Diária. *Ver Brás reumatol*, v.47. n3. p. 212-217.mai/jun. 2007.
- 18- Keller, C.; e colaboradores. Transcriptional activation of the IL-6 gene in human contracting skeletal muscle: influence of muscle glycogen content. *FASEB J*, Oct 2001; 10.1096/fj.01-0507fje.
- 19- Kraychete, D.; e colaboradores. Citocinas Pró-inflamatórias e dor. *Rev Bras reumatol*, v.46, n.3, p. 199-206, mai/jun, 2006.
- 20- Lee, E.; e colaboradores. Tai Chi for Disease Activity and Flexibility in Patients with Ankylosing Spondylitis—A Controlled Clinical Trial. *Based Complement. Altern. Med.*, Jul 2008; 10.1093/ecam/nem048.
- 21- Maksymowych, W. Update on the treatment of Ankylosing Spondylitis. *Therapeutics and clinical risk Management*. 2007;3(6) 1125-1133.
- 22- Marcora, S.; e colaboradores. Preliminary evidence for cachexia in patients with well-established ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, Nov 2006; 45: 1385 - 1388.
- 23- Meirelles, E.; Kitadai, F. Aspectos clínicos e epidemiológicos da Espondilite Anquilosante.
- 24- Meirelles, E.; Kitadai, F. Conceituação e atualização no tratamento da Espondilite Anquilosante. *Rev Brás Reumatol*. Vol 41, n 2, mar/abr 2001.
- 25- Naoum, P. Avanços tecnológicos em hematologia laboratorial. *Rev Brás hematol hemoter*, 2001, 23(2).
- 26- Petersen, A.; Pedersen, B. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 98: 1154-1162, 2005.
- 27- Peterson, L.; Renström, P. *Lesões do Esporte- Prevenção e Tratamento*, 1ªed. São Paulo: Editora Manole, 2002.
- 28- Prestes, J.; e colaboradores. Interleucina: papel da interleucina 6 como um sinalizador em diferentes tecidos durante o exercício físico. *Fit Perf J*, Rio de Janeiro, v.5, n.6, p.349, nov/dez 2006.
- 29- Ribeiro, F.; e colaboradores. Exercício Físico no tratamento da Espondilite Anquilosante: uma revisão sistemática. *Acta reum port* 2007;32: 129-137.
- 30- Rosa, L.; Vaisberg, M. Influências do exercício na resposta imune. *Rev Bras Med Esporte* vol.8, n 4, jul/ago, 2002.
- 31- Santos, H.; e colaboradores. Exercise in Ankylosing Spondylitis: how much is optimum? *J Rheumatol*, 1998, 25(11), 2156-60.
- 32- Steensberg, A.; e colaboradores. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 205 E433-E437,2003.
- 33- Steensberg, A.; e colaboradores. IL-6 and TNF- expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, Dec 2002; 283: E1272 - E1278.
- 34- Stites, D.; Terr, A. *Imunologia Básica*. Editora Aplicada PHD

35- Turan, Y.; e colaboradores. Quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. *Rheumatol Int*, 2007, 27: 895-899.

36- Uhrin, Z.; e colaboradores. Exercise and Changes in Health Status in Patients With Ankylosing Spondylitis. *Arch Intern Med*, Oct 2000; 160: 2969 - 2975.

37- Ward, M. Risk factors for functional limitations in patients with long-standing Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*, vol 53, n5, October 15, 2005, p.710-717.

38- Ward, M.; e colaboradores. Occupational Physical Activities and Long-Term Functional and Radiographic Outcomes in Patients With Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*, vol. 59, n. 6, June 15, 2008, pp 822-832.

39- Warren, G.; e colaboradores. Physiological role of tumor necrosis factor in traumatic muscle injury. *FASEB J*, Aug 2002; 10.1096/fj.02-0187fje.

Recebido para publicação em 18/10/2008

Aceito em 05/01/2009