

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

FRATURAS EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE E SARCOPENIA

LUIZA ROSSI

Porto Alegre

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

FRATURAS EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE E SARCOPENIA

LUIZA ROSSI

Orientador: Prof. Dr Ricardo Machado
Xavier

Dissertação apresentada como requisito
parcial para obtenção do título de Mestre
em
Medicina: Ciências Médicas, da
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, Programa de Pós-Graduação em
Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2021

CIP - Catalogação na Publicação

ROSSI, LUIZA

FRATURAS EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE E
SARCOPENIA / LUIZA ROSSI. -- 2021.

57 f.

Orientador: RICARDO MACHADO XAVIER.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2021.

1. ARTRITE REUMATOIDE. 2. SARCOPENIA. 3. FRATURAS.
I. MACHADO XAVIER, RICARDO, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus familiares Rafael Giacomin, Maria Elisa Cousseau Pistorello, Marcos Antônio Rossi, Bruna Rossi Sciumbata, David Antonio Pistorello pela compreensão do tempo despendido em meus trabalhos, os quais muitas vezes me privam de vossas companhias, mas que constantemente estão me apoiando para que eu alcance os meus maiores objetivos.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr Ricardo Machado Xavier pela oportunidade de realizar esse trabalho para aprimoramento de um assunto de grande relevância, por sua compreensão e exemplo científico.

Agradeço aos colegas do Laboratório de Doenças Autoimunes, Rafaela Cavalheiro do Espírito Santo, Émerson Pena, Leonardo Peterson dos Santos, Lucas Denardi Dória e ao colega Fernando Schmidt Fernandes que me auxiliaram na realização deste trabalho, com investimento de seus tempos e ideias, mesmo durante este período tão conturbado devido à pandemia de Covid-19.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Ao Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

RESUMO

Base Teórica: A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória crônica que leva a dano e incapacidade articular. Está associada a um aumento da mortalidade e de custos socioeconômicos. Pacientes com AR podem desenvolver várias complicações musculoesqueléticas como perda muscular, quedas e fratura em relação a população saudável. A sarcopenia é uma condição multifatorial, com várias causas associadas além da idade, sua etiologia envolve fatores genéticos e ambientais, dependentes de reguladores positivos e negativos do crescimento muscular. A sarcopenia está associada a perda muscular progressiva, estando relacionada a fratura por fragilidade. A fratura osteoporótica afeta a sobrevivência e a qualidade de vida dos pacientes com AR, sendo a coluna vertebral o local mais comum de fratura em idosos com osteoporose. As fraturas podem ser muito debilitantes, especialmente em pacientes idosos. O risco de fratura vertebral e não vertebral é o dobro em pacientes com AR.

Objetivo: Estimar a prevalência de fraturas em pacientes com artrite reumatoide com sarcopenia através de uma revisão sistemática da literatura.

Métodos: Uma revisão sistemática de estudos observacionais foi conduzida usando MEDLINE (via PubMed), Embase, LILACS, Web of Science. As estratégias de pesquisa foram baseadas em palavras-chave predefinidas e títulos de assuntos médicos. A triagem de título, resumo e texto completo foi realizada em duplicata por dois revisores independentes. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada pela escala Newcastle-Ottawa adaptada e os estudos foram incluídos independentemente da qualidade metodológica calculada.

Resultados: Foram identificados 968 artigos potencialmente relevantes com base na estratégia de pesquisa. Após a triagem de título e resumo 59 artigos foram incluídos para triagem de texto completo e dentre esses 57 artigos foram excluídos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Portanto, 2 artigos completos foram incluídos na revisão sistemática. O resultado dessa revisão sistemática indica que a prevalência de fraturas em pacientes com artrite reumatoide com sarcopenia varia entre 12,5% a 25,9%.

Conclusão: A prevalência de fraturas em pacientes com artrite reumatoide com sarcopenia varia entre 12,5% a 25,9%. A revisão sistemática sugere que a maior parte das fraturas nos pacientes com artrite reumatoide ocorre nos pacientes com sarcopenia.

Palavras chave: Artrite reumatoide; Sarcopenia; Fraturas; Massa Muscular.

ABSTRACT

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease that leads to joint damage and disability. RA is associated with an increased mortality and socioeconomic costs. Patients with RA can develop several musculoskeletal complications such as muscle loss, falls and fragility fracture in relation to the healthy population. Sarcopenia is associated with genetic and environmental factors, dependent on positive and negative muscle growth regulators. Sarcopenia is associated with progressive muscle loss and is related to fragility fracture. Osteoporotic fractures affect survival and quality of life of patients with RA, and the spine is the most common fracture site in elderly patients with osteoporosis. Fractures can be very debilitating, especially in elderly patients. The risk of vertebral and non-vertebral fracture is doubled in patients with RA.

Objective: To estimate the prevalence of fractures in patients with rheumatoid arthritis and sarcopenia through a systematic review of the literature.

Methods: A systematic review of observational studies was conducted using MEDLINE (via PubMed), Embase, LILACS, Web of Science. Search strategies were based on predefined keywords and medical subject headings. Title, abstract, and full-text screening were performed in duplicate by two independent reviewers. The methodological quality of included studies was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale. Studies were included independently of the methodological quality calculated.

Results: We identified 968 potentially relevant articles based on the search strategy described at the initial search stage. After title and abstract screening were performed, 59 articles were included for full-text screening and among those 57 articles were excluded in accordance with inclusion/exclusion criteria. Therefore, two relevant full articles were included in the systematic review. The results of this systematic review indicate that the prevalence of fractures in RA patients with sarcopenia in the selected studies ranges from 12.5% to 25.9%.

Conclusion: The prevalence of fractures in patients with rheumatoid arthritis and sarcopenia ranges from 12.5% to 25.9%. The systematic review suggests that most fractures in RA patients occurred in the sarcopenic patients.

Key Words: Rheumatoid arthritis; Sarcopenia; Fractures; Muscle mass.

LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO DA LITERATURA

Figura 1: Estratégias para localizar e selecionar as informações

Figura 2: Progressão de várias etapas para o desenvolvimento de artrite reumatoide

Figura 3: Critérios de diagnóstico de sarcopenia encontrado na literatura

Figura 4: Marco Conceitual

LISTA DE TABELAS DA REVISÃO DA LITERATURA

Tabela 1: Critérios classificatórios de artrite reumatoide modificado a partir de Aletaha *et al.*

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS DA REVISÃO DA LITERATURA

ACR	Colégio Americano de Reumatologia (<i>do inglês American College of Rheumatology</i>)
Anti-CCP	Anticorpo contra Peptídeos Citrulinados Cíclicos
AR	Artrite Reumatoide
AWGS	Asian Working Group for Sarcopenia
BIA	Impedância bioelétrica
CDAI	Índice Clínico de Atividade da Doença (<i>do inglês Clinical Disease Activity Index</i>)
csDMARDs	Drogas Antirreumáticas Modificadoras da Doença Sintéticas Convencionais
DMO	Densidade mineral óssea
DAS28	Escore de Atividade da Doença (<i>do inglês Disease Activity Score28</i>)
DMARDs	Drogas Antirreumáticas Modificadoras da Doença
EULAR	Liga Europeia Contra o Reumatismo (<i>do inglês European Alliance of Associations for Rheumatology</i>)
EVA	Escala Visual Analógica
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
FNIH	Foundation for the National Institutes of Health
FR	Fator Reumatoide
HAQ	Questionário de Avaliação da Saúde
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IL-17	Interleucina 17

IWGS	International Working Group on Sarcopenia
MeSH	Medical Subject Headings
NF- kB	Fator nuclear kappa B
PCR	Proteína C-Reativa
RANKL	Ligante do receptor ativador do fator nuclear κ b
SBR	Sociedade Brasileira de Reumatologia
SDAI	Índice de atividade da doença simplificada (<i>do inglês Simple Disease Activity Index</i>)
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1. ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES.....	15
2.2. ARTRITE REUMATOIDE.....	17
2.2.1. FISIOPATOLOGIA CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	17
2.2.2. CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO E TRATAMENTO	21
2.3. SARCOPENIA EM AR	24
2.4. FRATURAS EM AR:.....	27
3. MARCO CONCEITUAL.....	29
4. JUSTIFICATIVA.....	30
5. OBJETIVOS.....	31
5.1. OBJETIVO PRIMÁRIO	31
5.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:.....	31
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32
7. ARTIGO.....	37
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
9. PERSPECTIVAS FUTURAS	55
10. ANEXOS.....	56
10.1. ANEXO 1: PRISMA CHECKLIST	56

1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória crônica que leva a dano e incapacidade articular (1,2). Afeta principalmente as articulações diartrodiais, sendo a forma mais comum de artrite inflamatória (3). Está associada a um aumento da mortalidade e de custos socioeconômicos (2). A AR é uma doença multifatorial em que sua ocorrência e expressão resultam da interação de fatores ambientais e genéticos adjuntos a quebra da tolerância imunológica, que estão associados a maior suscetibilidade e gravidade da doença (4–8). A desregulação da resposta imune adaptativa e inata desempenham um papel importante na patogênese da AR e as citocinas (proteínas solúveis) podem modular a comunicação entre as células envolvidas nas respostas imunológicas (2,3,9). É caracterizada por produção de autoanticorpos, inflamação sinovial, dano a cartilagem e erosão óssea, podendo estar associada a diminuição da capacidade física e da qualidade de vida (2,10). Na AR em atividade os sintomas locais e sistêmicos relacionam-se ao processo inflamatório (11). O edema articular reflete a inflamação da membrana sinovial consequente à ativação imune (1).

Pacientes com AR podem desenvolver várias complicações musculoesqueléticas como perda muscular, osteopenia periarticular, erosão óssea subcondral, osteoporose, quedas e fratura por fragilidade em relação a população saudável (12–15). O diagnóstico precoce da AR é fundamental para o sucesso terapêutico, particularmente em pacientes com fatores de risco bem caracterizados para desfechos desfavoráveis (1) e a intervenção terapêutica possibilita melhores resultados, reduzindo o risco de dano articular e incapacidade (16).

A sarcopenia é uma condição multifatorial, com várias causas associadas além da idade; sua etiologia envolve fatores genéticos e ambientais, dependentes de reguladores positivos e negativos do crescimento muscular (17,18). Há muitos contribuintes para a sarcopenia, e entre as condições que levam à perda de massa muscular em pacientes com AR cita-se o envelhecimento, dieta, sedentarismo, anormalidades metabólicas, ação de citocinas pró-inflamatórias e fatores hormonais. (19–21). Vários estudos relatam a associação entre inflamação e sarcopenia, onde citocinas inflamatórias têm efeito catabólico no músculo (22). A sarcopenia está associada a perda muscular progressiva, estando relacionada à fratura por fragilidade (23). Há um impacto na qualidade de vida dos pacientes com sarcopenia, sendo um determinante de risco de quedas e fraturas, podendo levar a capacidade física reduzida e morte, bem como altos gastos com saúde (24–27).

A fratura osteoporótica afeta a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes com AR, sendo a coluna vertebral o local mais comum de fratura em idosos com osteoporose (28). O risco de fratura vertebral e não vertebral é o dobro em pacientes com AR (29). Vários fatores associados a AR estão envolvidos na perda óssea generalizada, e os pacientes têm um risco aumentado de fraturas osteoporóticas atribuído a inflamação sistêmica, idade avançada, sexo feminino, atividade de doença, duração de doença, uso de glicocorticóides, positividade do anti-CCP, redução da atividade física e risco aumentado de quedas (14,29–31). O tratamento otimizado com controle adequado da atividade da doença parece preservar a qualidade óssea (32). Os pacientes com AR, independentemente da idade, têm fraqueza muscular, o que pode levar a quedas (32). As fraturas podem ser muito debilitantes, especialmente em pacientes idosos (33). É importante avaliar a função muscular, já que um dos principais fatores associados às fraturas por fragilidade são as quedas (34).

Considerando que a sarcopenia é prevalente em pacientes com AR, que a perda muscular progressiva está relacionada a fraturas e que as fraturas podem ser muito debilitantes e tem grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, estando associadas a um aumento na mortalidade, a pergunta da dissertação é: qual a prevalência de fraturas em pacientes com artrite reumatoide e sarcopenia? A dissertação segue a disposição de uma revisão da literatura seguida de um artigo de revisão sistemática, o qual busca responder à pergunta norteadora desta dissertação.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Nessa seção será apresentado o referencial teórico desse trabalho.

2.1. ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

Esse trabalho objetiva sumarizar as informações relacionadas a prevalência de fraturas em pacientes com artrite reumatoide com sarcopenia. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: PubMed, Embase, LILACS e Web of Science. As buscas foram realizadas utilizando os descritores (MeSH): "Sarcopenia", "Rheumatoid Arthritis", "Fractures", cruzados entre si e adaptados para cada base de dados. Foi utilizado o Zotero® (versão 5.0) como gerenciador de referência, sendo a busca exportada para esse programa. Na primeira etapa foram lidos os títulos e resumos dos artigos encontrados avaliando se os estudos atendiam aos critérios de inclusão da revisão sistemática: artrite reumatoide, sarcopenia e fraturas. Os critérios de exclusão foram estudos que não envolviam seres humanos. Os resultados da pesquisa estão apresentados na Figura 1.

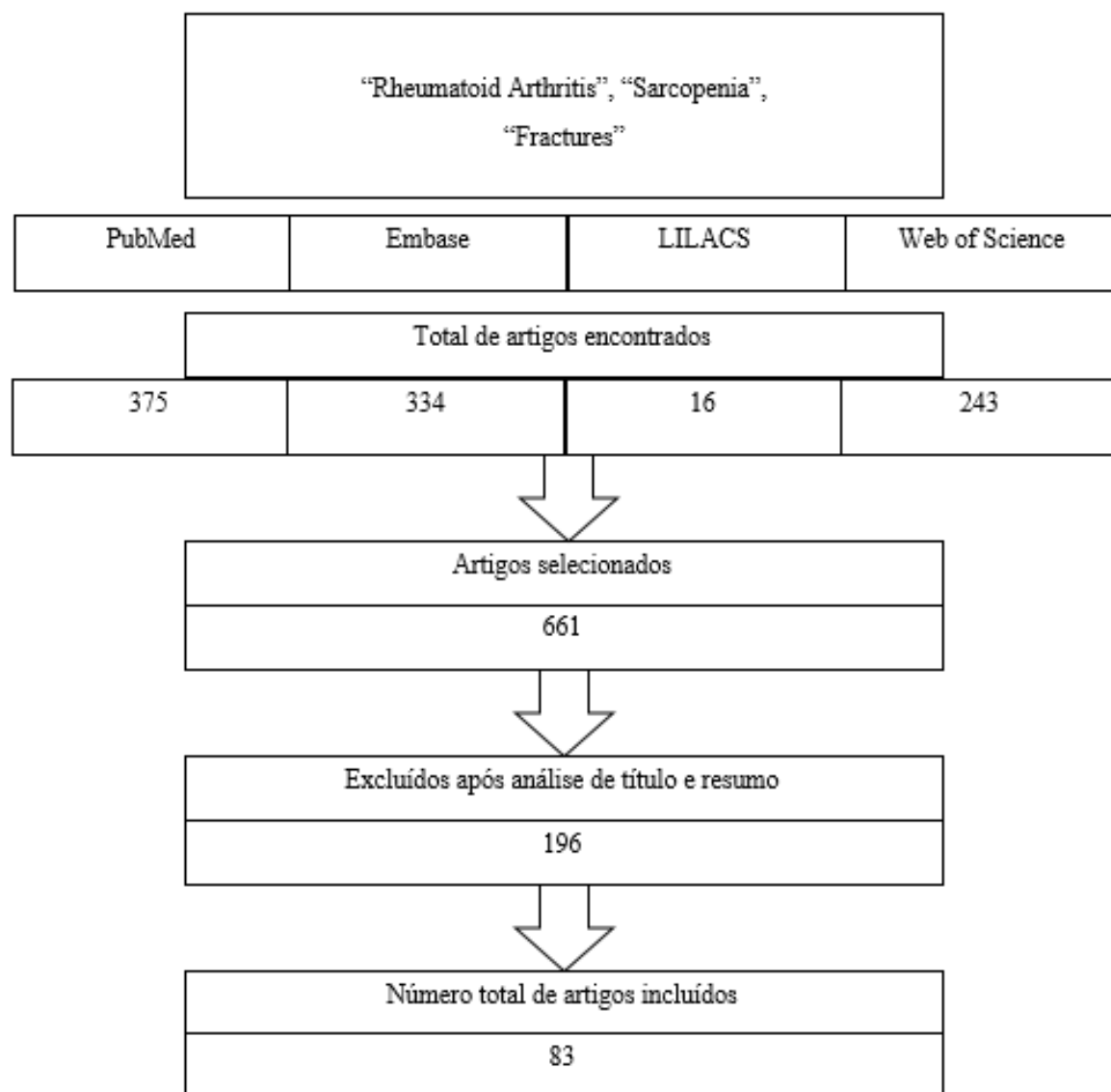


FIGURA 1: Estratégias de busca de referências bibliográficas pelas bases de dados que fundamentam os objetivos deste trabalho.

2.2.ARTRITE REUMATOIDE

2.2.1. FISIOPATOLOGIA | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória crônica que leva a dano e incapacidade articular (1,2). Afeta principalmente as articulações diartrodiais, sendo a forma mais comum de artrite inflamatória (3). A prevalência varia entre 0,5 a 1% na população geral (35). Afeta 2 a 3 vezes mais mulheres do que homens, com pico de incidência na sexta década de vida (36). A AR é uma doença crônica que está associada a sintomas locais e sistêmicos relacionados ao processo inflamatório (11). É caracterizada por produção de autoanticorpos, inflamação sinovial, dano à cartilagem e erosão óssea, podendo estar associada a diminuição da capacidade física e da qualidade de vida (2,10). Está associada a um aumento da mortalidade e de custos socioeconômicos (2). A mortalidade em pacientes com AR é maior do que na população em geral (37), sendo a sobrevivência diminuída em 3 a 10 anos, dependendo da gravidade da doença (5).

A AR é uma doença multifatorial em que sua ocorrência e expressão resultam da interação de fatores ambientais e genéticos, adjuntos à quebra da tolerância imunológica, que estão associados a maior suscetibilidade e gravidade da doença. (4–8). É reconhecido que fatores ambientais agem associados a genética para promover a doença (38). O tabagismo é o fator de risco ambiental mais importante associado ao desenvolvimento de AR, mas há outros fatores descritos como sexo feminino, poeira ocupacional (sílica), fatores dietéticos, periodontite, obesidade, entre outros (4,5,39). Estudos em familiares sugerem que fatores genéticos influenciam o risco da doença entre parentes de indivíduos afetados, podendo aumentar o risco de três a nove vezes (5,40). Há indícios de que os eventos primários da AR ocorram em sítios extra articulares (mucosa oral, pulmão, intestino), e após há a ativação de moléculas pró-inflamatórias (41). Há vários genes que contribuem para a patogênese da AR, e mais de 100 loci estão associados ao risco e progressão da doença (42). Um dos fatores genéticos mais importantes são os alelos do antígeno leucocitário humano (HLA) de classe II (HLA-DRB1), que codificam uma sequência de aminoácidos denominada epítipo compartilhado (4–8).

A desregulação da resposta imune adaptativa e inata desempenham um papel importante na patogênese da AR, e as citocinas (proteínas solúveis) podem modular a comunicação entre as células envolvidas nas respostas imunológicas (2,3,9). O processo inflamatório na membrana sinovial com migração de células, expressão de moléculas de adesão, alterações

microambientais, reorganização arquitetônica e acúmulo de tecido inflamatório é o evento inicial na AR (2). O edema articular reflete a inflamação da membrana sinovial consequente à ativação imune (1). Ambos os braços da resposta imune desempenham um papel na AR com ativação celular que leva à expressão desregulada das citocinas inflamatórias e a ativação de células dendríticas, células T, células B e macrófagos, que sustentam sua expressão com ativação de células efetoras, incluindo neutrófilos, mastócitos, células endoteliais e fibroblastos sinoviais (43).

A AR é patologicamente heterogênea (Figura 2) e é soropositiva quando associada a presença de autoanticorpos, o que está relacionado a sintomas mais graves e dano articular (1). Os autoanticorpos (fator reumatoide (FR) e anticorpos contra peptídeos citrulinados (anti-CCP) podem ser detectados antes do início dos sintomas clínicos, a chamada AR pré-clínica (4–8). A prevalência do fator reumatoide aumenta com a idade, estando presente em até 10% da população idosa (44). Dentre os anticorpos envolvidos na doença, o anti-CCP é mais sensível e específico para o diagnóstico de AR e um preditor de doença mais grave (35). Porém um número significativo de pacientes com AR clinicamente definida são soronegativos, e os anticorpos associados a AR podem estar presentes em doenças reumáticas não AR e também em doenças não reumáticas (44).

A AR deve ser considerada em pacientes com sintomas persistentes de dor, rigidez articular que melhora ao longo do dia e edema articular. O acometimento é geralmente simétrico e poliarticular (45). Afeta primariamente as articulações, mas pode levar a manifestações extra-articulares que impactam significativamente na morbimortalidade e incluem doença pulmonar, vasculite, amiloidose, linfoma e doença cardiovascular (1,21). Erosões ósseas justarticulares caracterizam a doença progressiva e são irreversíveis, podendo ser identificadas por radiografia (35). E embora as alterações estruturais possam ser visualizadas por radiografia convencional ou outras técnicas de imagem, a lesão articular raramente é aparente nos estágios iniciais da doença (16).

Pacientes com AR podem desenvolver várias complicações musculoesqueléticas, como perda muscular, osteopenia periarticular, erosão óssea subcondral, osteoporose, quedas e fratura por fragilidade (12–15). Um dos principais mecanismos de perda de massa magra é a proteólise muscular acelerada, característica de muitas patologias em que o estado de doença ativa leva à degradação proteica e mantém o metabolismo energético elevado (46). O estado inflamatório com produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- α está associado a perda

muscular esquelética em condições inflamatórias crônicas como a AR (47,48). Um dos principais sistemas catabólicos associados a indução da atrofia do músculo esquelético em muitas formas de doença é a via da ubiquitina-proteassomo (5). A maioria das proteínas celulares são degradadas por esse processo multienzimático que requer ATP (46), sendo esse sistema ativado pelas citocinas e resultando em hipercatabolismo (47).

Os pacientes com AR, independentemente da idade, têm fraqueza muscular, o que pode levar a quedas (32). As fraturas podem ser muito debilitantes, especialmente em pacientes idosos (33,49). É importante avaliar a função muscular já que um dos principais fatores associados às fraturas por fragilidade são as quedas (34).

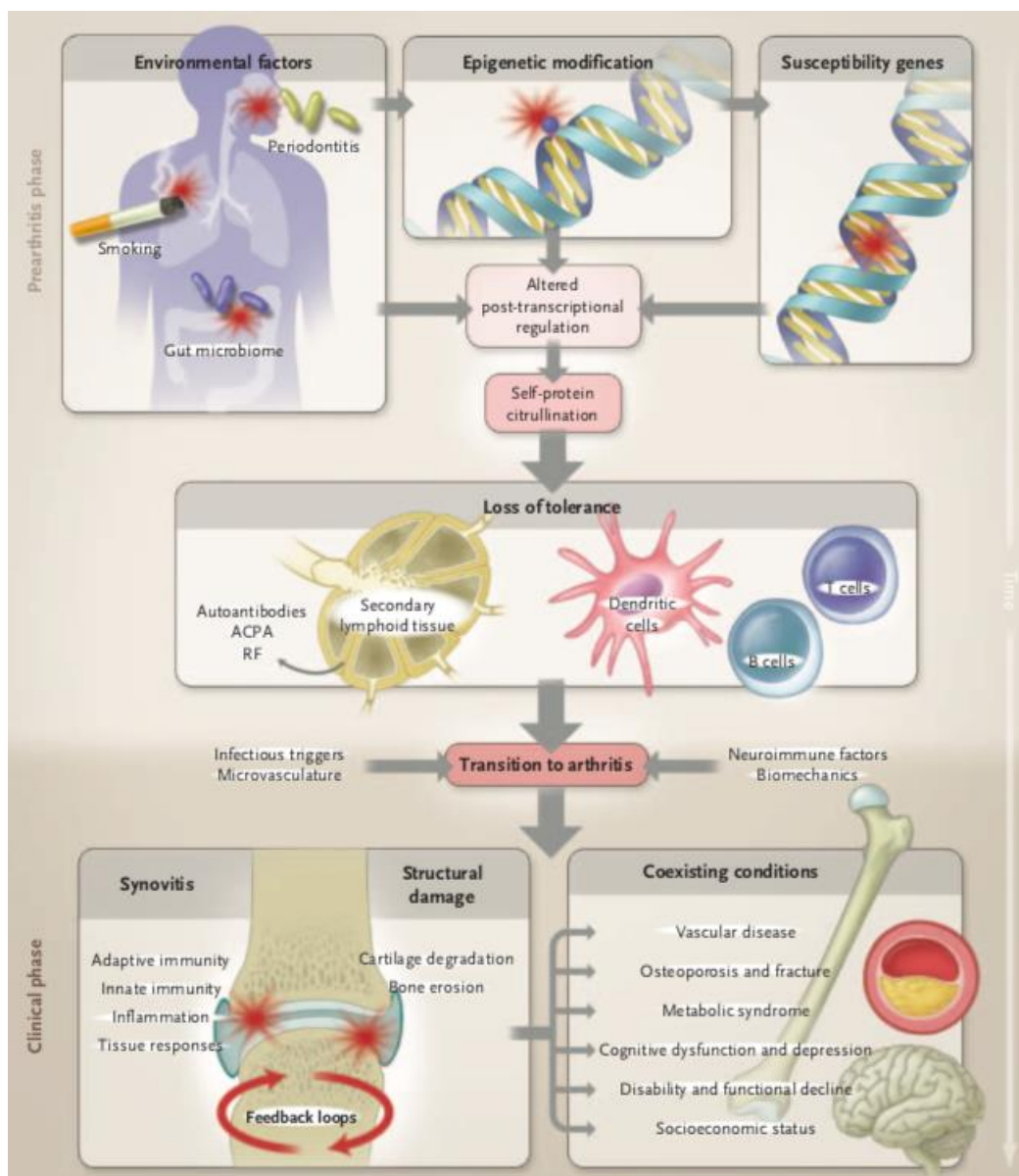


Figura 2. Progressão de várias etapas para o desenvolvimento de artrite reumatoide. As interações gene-ambiente descritas no texto promovem a perda de tolerância a proteínas próprias que contêm um resíduo de citrulina, que é gerado por modificação pós-tradução. Esta resposta anticitrulina pode ser detectada nos compartimentos das células T e B e é provavelmente iniciada nos tecidos linfóides secundários ou na medula óssea. Depois disso, a localização da resposta inflamatória ocorre na articulação por virtude de mecanismos mal compreendidos que provavelmente envolvem vias microvasculares, neurológicas, biomecânicas ou outras vias específicas do tecido. A sinovite é iniciada e perpetuada por ciclos de feedback positivo e, por sua vez, promove distúrbios sistêmicos que constituem a síndrome da artrite reumatoide. ACPA denota anticorpo anti-proteína citrulinada e FR fator reumatoide. **Fonte:** McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2011.

2.2.2. CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO E TRATAMENTO

O Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e a Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) desenvolveram critérios de classificação de AR para identificar pacientes com doença inicial, objetivando evitar danos irreversíveis articulares (Tabela 1) (16). Apesar de não haver critérios diagnósticos, esses critérios classificatórios podem auxiliar na avaliação da doença (36).

A avaliação de atividade da doença pode ser realizada por índices compostos como o DAS28, SDAI, CDAI. O Disease Activity Score 28 (DAS28) é um índice calculado com base no número de articulações dolorosas e edemaciadas entre 28 pré-estabelecidas, a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a escala visual analógica de saúde global segundo o paciente (EVA). O DAS28 classifica a doença em remissão se $\leq 2,6$, doença em baixa atividade de $> 2,6$ a $\leq 3,2$, doença em moderada atividade de $> 3,2$ a $\leq 5,1$, doença em alta atividade $> 5,1$ (50). Os índices constituem a melhor maneira de avaliar a atividade da AR e auxiliam a orientar o tratamento (36). Remissão de doença na AR é onde nenhuma ou uma mínima atividade da doença está presente (51).

O Health Assessment Questionnaire (HAQ) é um questionário utilizado para avaliar a funcionalidade do paciente com AR. Trata-se de um questionário autorrelatado que demora em torno de 5 minutos para seu preenchimento. Consiste em 20 perguntas divididas em 8 domínios sobre atividades diárias cotidianas do paciente. Para cada pergunta o paciente responde com qual grau de dificuldade consegue realizar a atividade. A pontuação é calculada através da média aritmética da maior pontuação de cada uma das oito áreas avaliadas e o resultado final varia de 0 a 3, onde 0 indica ausência de prejuízo na função física e 3 indica incapacidade física (52).

O diagnóstico precoce da AR é fundamental para o sucesso terapêutico, particularmente em pacientes com fatores de risco bem caracterizados para desfechos desfavoráveis (1) e a intervenção terapêutica possibilita melhores resultados, reduzindo o risco de dano articular e incapacidade (16). A AR é uma doença crônica em que o seu tratamento objetiva o controle da doença com manejo da dor e do processo inflamatório, manutenção da função e qualidade de vida (35,36,53). Uma abordagem econômica é a cessação do tabagismo, que é o principal fator ambiental que induz a citrulinação de proteínas (38).

Uma estratégia *treat-to-target* (por meta terapêutica) deve ser utilizada no tratamento dos pacientes com AR, em que o principal alvo terapêutico é a remissão clínica, sendo a baixa

atividade de doença uma meta alternativa possível nesses pacientes (38,54). Existem várias diretrizes para o tratamento da AR incluindo recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), ACR e EULAR. O tratamento com DMARDS (drogas antirreumáticas modificadoras da doença) deve ser iniciado quando o diagnóstico da doença é feito e o ajuste das medicações conforme a resposta ao tratamento (54,55). E uma abordagem multidisciplinar deve ser realizada (56). A eficácia e a segurança do tratamento devem ser avaliadas constantemente objetivando a melhor resposta terapêutica, melhora da função e qualidade de vida (56).

Tabela 1: Critério de classificação para AR modificado a partir de Aletaha et al (7).

Envolvimento articular^a	0-5
1 grande articulação ^b	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas ^c articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
>10 articulações ^d (pelo menos uma pequena articulação)	5
Sorologia^e (pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação)	0-3
FR negativo e AACP negativo	0
FR positivo em título baixo ou AACP positivo em título baixo	2
FR positivo em título alto ou AACP positivo em título alto	3
Provas de fase aguda^f (pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação)	0-1
PCR normal e VHS normal	0
PCR anormal ou VHS anormal	1
Duração dos sintomas^g	0-1
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

Pontuação maior ou igual a 6 é necessária para classificação definitiva de um paciente como AR. ^aO envolvimento articular se refere a qualquer articulação edemaciada ou dolorosa ao exame físico e pode ser confirmado por evidências de sinovite detectada por um método de imagem. As articulações interfalangeanas distais (IFDs), primeira carpometacarpiana (CMTC) e primeira metatarsofalangeana (MTF) são excluídos da avaliação. As diferentes categorias de acometimento articular são definidas de acordo com a localização e o número de articulações envolvidas (padrão ou distribuição do acometimento articular). A pontuação ou colocação na categoria mais alta possível é baseada no padrão de envolvimento articular. ^bSão consideradas grandes articulações: ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos. ^cSão consideradas pequenas articulações: punhos, MTCF, IFP, interfalangeana do primeiro quirodáctilo e articulações MTF. ^dNesta categoria, pelo menos uma das articulações envolvidas deve ser uma pequena articulação; as outras articulações podem incluir qualquer combinação de grandes e pequenas articulações, bem como outras não especificamente mencionados em outros lugares (por exemplo, temporomandibular, acromioclavicular e esternoclavicular). ^eNegativo refere-se a valores (Unidade Internacional-UI) menores ou iguais ao limite superior normal (LSN) para o método e laboratório. Título positivo baixo corresponde aos valores (UI) maiores que o LSN, mas menores ou iguais a três vezes o LSN para o método e laboratório. Título positivo alto: valores maiores que 3 vezes o LSN para o método e laboratório. Quando o FR só estiver disponível como positivo ou negativo, um resultado positivo deve ser marcado como "positivo em título baixo". ^fNormal / anormal é determinado por padrões laboratoriais locais (Outras causas de elevação das provas de fase aguda devem ser excluídas). ^gDuração dos sintomas se refere ao relato do paciente quanto a duração dos sintomas ou sinais de sinovite (por exemplo, dor, inchaço) nas articulações que estão clinicamente envolvidas no momento da avaliação, independentemente do status do tratamento. FR = fator reumatoide; AACP = anticorpos antiproteína/ peptídeo citrulinados; LSN = limite superior do normal; VHS = velocidade de hemossedimentação; PCR = proteína C-reativa.

2.3.SARCOPENIA EM AR

Sarcopenia (sarco, do grego sarx, sarkós, “carne” + penia, "escassez") foi primariamente descrita em 1988 por Rosenberg ao relacionar o declínio da massa muscular com o avançar da idade (57). Várias definições de sarcopenia foram descritas ao longo dos anos: em 2010 o European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) (20), em 2011 o International Working Group on Sarcopenia (IWGS) (58); em 2014 o Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) e o the Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) (26,59) e em 2019 uma revisão do EWGSOP (60) e do AWGS (61), o que levou a sarcopenia a ser reconhecida como uma condição independente pela Classificação Internacional de Doenças (10ª edição) (62). De acordo com o EWGSOP 2019, a sarcopenia é provável quando detectada baixa força muscular, é diagnosticada quando associada a baixa quantidade ou qualidade muscular e é considerada grave quando relacionada ao baixo desempenho físico (Figura 3) (60). A sarcopenia é uma condição multifatorial, com várias causas associadas além da idade, sua etiologia envolve fatores genéticos e ambientais, dependentes de reguladores positivos e negativos do crescimento muscular (17,18). Para encontrar casos de sarcopenia pode ser utilizado o questionário SARC-F, para avaliação de força muscular esquelética alguns testes podem ser aplicados, como teste de força de preensão (*Grip strength*), teste de elevação da cadeira (*Chair stand test*). A avaliação da qualidade ou quantidade muscular pode ser realizada pela densitometria por dupla emissão de raios-X (DEXA), bioimpedanciometria (BIA), ressonância nuclear magnética (RNM), tomografia computadorizada (TC). A performance física pode ser avaliada pelo teste de velocidade de marcha (*Gait speed*), pela bateria de desempenho funcional curto (SPPB – *Short physical performance battery*), pelo teste de caminhada de 400 metros (*TUG - Timed-up-and-go test*) (60).

Estudos reportam que a prevalência de sarcopenia na AR varia entre 11,0% a 57,1% (51), com descrição de 31% em uma revisão sistemática (63). Há muitos contribuintes para a sarcopenia e entre as condições que levam a perda de massa muscular em pacientes com AR cita-se o envelhecimento, dieta, sedentarismo, anormalidades metabólicas, ação de citocinas pró-inflamatórias, fatores hormonais (19–21). Esses fatores podem resultar em proteólise muscular acelerada, diminuição da ativação das células satélites (responsáveis pela regeneração muscular) e apoptose (morte celular programada) (21,64). Os glicocorticóides (GC) são importantes mediadores na perda de massa muscular, onde doses cumulativas estão associadas

à sarcopenia, o que pode levar a um maior risco de fraturas se queda (65,66). A sarcopenia está associada a perda muscular progressiva, estando relacionada a fratura por fragilidade (23).

Vários estudos relatam a associação entre inflamação e sarcopenia, onde citocinas inflamatórias têm efeito catabólico no músculo como TNF- α (fator de necrose tumoral) e IL-6 (interleucina 6) (22). Doğan et al (67) relataram que os níveis de PCR (proteína c-reativa) foram significativamente maiores em pacientes com AR com sarcopenia do que em pacientes sem sarcopenia. Li et al (63) identificaram que o DAS28 e o HAQ (marcadores de gravidade da AR) são preditores de sarcopenia reumatoide. Dao et al (68) relataram que pacientes com AR com csDMARDs (drogas antirreumáticas modificadoras da doença sintéticas convencionais) eram menos propensos a desenvolver sarcopenia no contexto de interferência na cascata inflamatória. Há um impacto na qualidade de vida dos pacientes com sarcopenia, sendo um determinante risco de quedas e fraturas, podendo levar a capacidade física reduzida e morte, bem como altos gastos com saúde (24–27). O envelhecimento leva a mudanças na composição corporal com aumento da gordura corporal e redução da massa muscular (69), porém o IMC (índice de massa corpórea) pode não se alterar. Apesar de muito se pensar apenas em pacientes emagrecidos, a sarcopenia também pode estar presente em pessoas obesas, onde tanto a baixa massa muscular quanto o aumento da adiposidade estão presentes (70). A sarcopenia está associada a redução da atividade física, com redução do gasto total de energia o que pode levar a ganho de peso (71). Por outro lado, a obesidade leva a um estado inflamatório metabólico com efeitos também no tecido muscular (72). Um estudo demonstrou que a obesidade visceral contribui para a futura perda de massa muscular esquelética (73).

A inatividade física está associada a perda de força e massa muscular, sendo o exercício físico um importante fator para o tratamento da sarcopenia (25). Os exercícios de resistência aumentam a síntese proteica muscular e contribuem para a melhora da força muscular (25). Há vários tratamentos para a sarcopenia em estudo, incluindo técnicas experimentais como CRISPR e terapia com células-tronco (74,75). Como a sarcopenia é causa de fragilidade física e quedas, orienta-se rastreamento em grupos de pacientes para detecção e tratamento precoce (74).

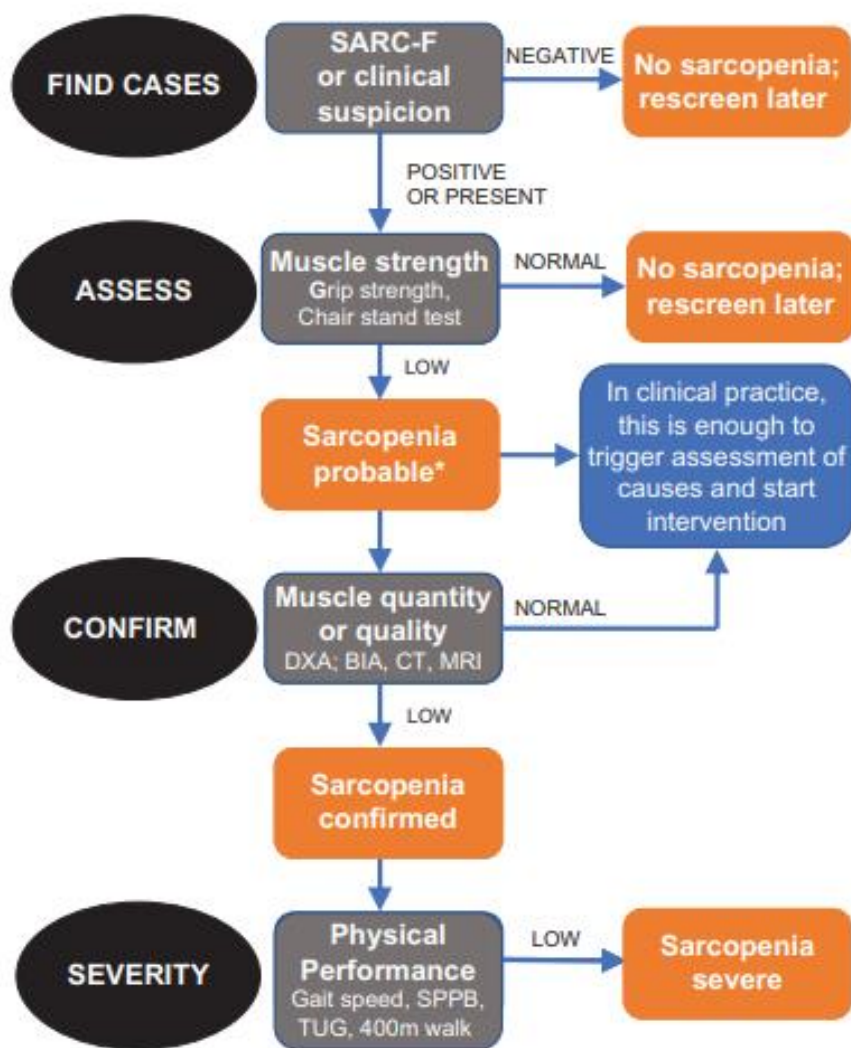


Figura 3: Sarcopenia: algoritmo EWGSOP2 para encontrar casos, fazer o diagnóstico e quantificar a gravidade na prática. As etapas do caminho são representadas como Find-Assess-Confirm-Severity (encontre-avaliar-confirme-gravidade) ou F-A-C-S. *Considere outras razões para baixa força muscular (por exemplo, depressão, AVC, distúrbios de equilíbrio, doenças vasculares periféricas). **Fonte:** 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.

2.4.FRATURAS EM AR:

A fratura osteoporótica afeta a sobrevivência e a qualidade de vida dos pacientes com AR, sendo a coluna vertebral o local mais comum de fratura em idosos com osteoporose (28,76,77). O risco de fratura vertebral e não vertebral é o dobro em pacientes com AR (29). Tong et al (28) relatam uma incidência de fratura vertebral osteoporótica em pacientes com AR de 19,2%, sendo 5,1 vezes maior que indivíduos saudáveis. Ghazi et al (78) demonstram uma incidência de fratura vertebral osteoporótica de 21,7% em mulheres com AR. Essa associação ocorre em pacientes mais velhos, com maior duração de doença e dose cumulativa de glicocorticóide (28,78).

Vários fatores associados a AR estão envolvidos na perda óssea generalizada e os pacientes têm um risco aumentado de fraturas osteoporóticas atribuído a inflamação sistêmica, idade avançada, sexo feminino, atividade de doença, duração de doença, uso de glicocorticóides, positividade do anti-CCP, redução da atividade física, risco aumentado de quedas (14,29–31). A AR é uma condição que aparece na ferramenta de avaliação de risco de fratura da Organização Mundial da Saúde (FRAX) (49).

Na doença em atividade os altos níveis de citocinas inflamatórias levam ao aumento da reabsorção óssea com marcadores de reabsorção óssea (concentração urinária de N-telopeptídeo do colágeno tipo 1 (NTX) e desoxipiridinolina (DPD)) aumentados e a redução da formação óssea com marcadores de formação óssea (osteocalcina) reduzidos em pacientes com AR (79). A osteoclastogênese é induzida na resposta inflamatória da AR (30). As células T sinoviais produzem citocinas inflamatórias como o ligante do receptor ativador nuclear kappa B (RANKL), que é membro da família de ligantes do TNF (80). O RANKL está envolvido na reabsorção e perda óssea na AR, estimulando a diferenciação e aumento da sobrevivência dos osteoclastos. Já a osteoprotegerina age como um receptor neutralizante impedindo a ligação do RANKL ao RANK e diminuindo a atividade osteoclástica (81,82). Citocinas inflamatórias como TNF α , IL-1, IL-6, IL-17 regulam o RANKL, estimulando os osteoclastos e consequentemente a reabsorção óssea (81,82). A via de sinalização Wnt controla a síntese dos osteoblastos, e na AR ativa a expressão dos inibidores da via de sinalização Wnt é induzida por fatores inflamatórios, o que leva a apoptose de osteoblastos e redução da formação óssea (31). O tratamento otimizado com controle adequado da doença parece preservar a qualidade óssea (31). Pacientes com doença em remissão têm um ganho na DMO comparado com pacientes com doença em alta atividade (83). Estudos encontraram melhora no metabolismo ósseo

durante o tratamento com DMARDs biológicos (bDMARDs), já que os efeitos antiinflamatórios dos biológicos podem ser úteis na preservação da massa óssea em pacientes com AR ativa (31). Como a AR em atividade está associada à perda óssea, o diagnóstico e o tratamento precoce da doença são importantes na prevenção da perda da DMO (31,45).

3. MARCO CONCEITUAL

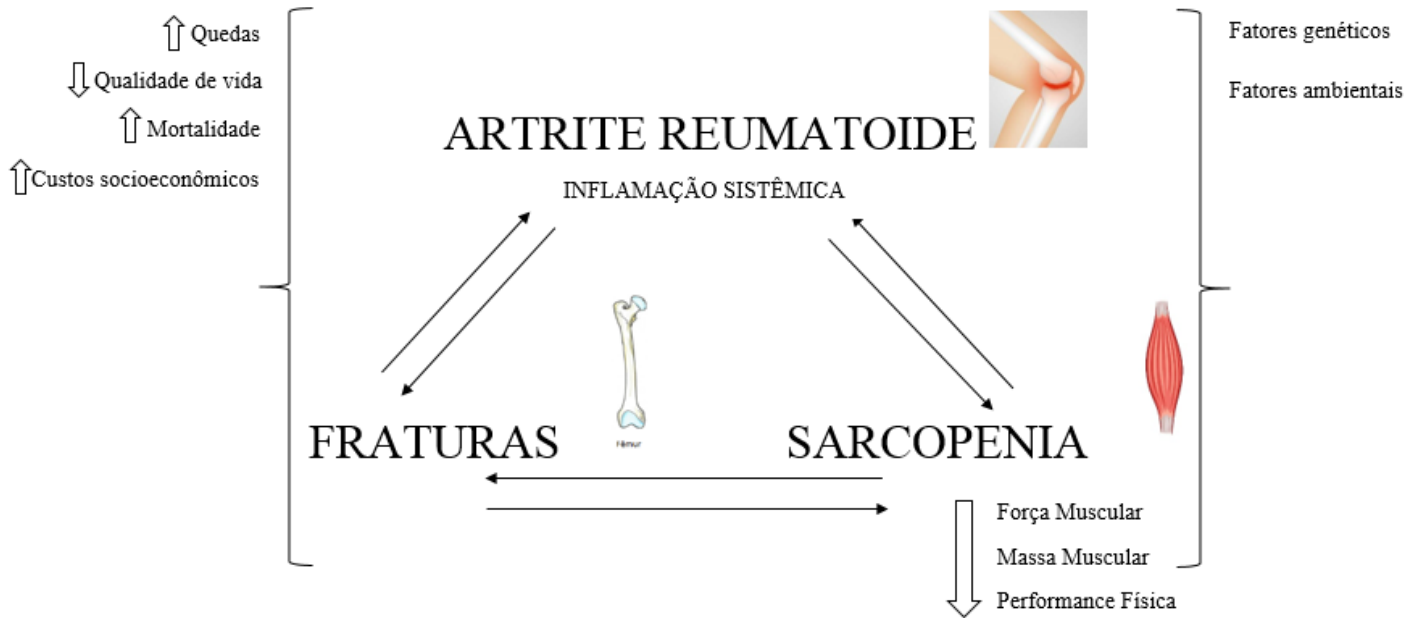


Figura 4: Marco Conceitual

4. JUSTIFICATIVA

A sarcopenia é prevalente em pacientes com AR tendo várias condições associadas, em especial o processo inflamatório relacionado a doença em atividade. A sarcopenia associa-se a perda muscular progressiva que está relacionada a fraturas. As fraturas podem ser muito debilitantes, têm grande impacto na qualidade de vida dos pacientes e estão associadas a um aumento da mortalidade. É, portanto, relevante a avaliação da prevalência de fraturas em pacientes com AR e sarcopenia e faz-se necessário a continuidade de estudos objetivando a identificação de fatores preveníveis e avaliação de tratamento desse quadro.

5. OBJETIVOS

5.1.OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a prevalência de fraturas em pacientes com artrite reumatoide e sarcopenia a partir de uma revisão sistemática da literatura

5.2.OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

Avaliar os potenciais fatores associados ao aumento de fraturas em pacientes com artrite reumatoide e sarcopenia com potencial questionamento sobre fatores preveníveis e perspectivas de tratamento desse quadro.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. outubro de 2016;388(10055):2023–38.
2. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 8 de dezembro de 2011;365(23):2205–19.
3. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. setembro de 2001;358(9285):903–11.
4. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. fevereiro de 2017;31(1):3–18.
5. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005;4(3):130–6.
6. Mota LMH da. Atualização em reumatologia: artrite reumatóide inicial. *Rev Bras Reumatol*. dezembro de 2008;48(6):360–5.
7. Usnayo MJG, Andrade LEC, Alarcon RT, Oliveira JC, Silva GMF, Bendet I, et al. Estudo da frequência dos alelos de HLA-DRB1 em pacientes brasileiros com artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(5):474–83.
8. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020;110(December 2019):102400.
9. Croia C, Bursi R, Sutera D, Petrelli F, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(3):347–57.
10. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*. 1 de janeiro de 2019;170(1):ITC1.
11. Miao C, Yang Y, He X, Li X, Huang C, Huang Y, et al. Wnt signaling pathway in rheumatoid arthritis, with special emphasis on the different roles in synovial inflammation and bone remodeling. *Cell Signal*. outubro de 2013;25(10):2069–78.
12. Ashai S, Harvey NC. Rheumatoid arthritis and bone health. *Clin Med (Northfield Il)*. 16 de novembro de 2020;20(6):565–7.
13. Baker JF, Long J, Mostoufi-Moab S, Denburg M, Jorgenson E, Sharma P, et al. Muscle Deficits in Rheumatoid Arthritis Contribute to Inferior Cortical Bone Structure and Trabecular Bone Mineral Density. *J Rheumatol*. dezembro de 2017;44(12):1777–85.
14. 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. *Osteoporos Int*. 15 de junho de 2018;29(6):1263–75.
15. Heinlen L, Humphrey MB. Skeletal complications of rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*. 4 de outubro de 2017;28(10):2801–12.
16. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. setembro de 2010;62(9):2569–81.
17. Woo J. Sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. agosto de 2017;33(3):305–14.
18. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenia – The search for emerging biomarkers. *Ageing Res Rev*. julho de 2015;22:58–71.
19. 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*. 4 de julho de 2019;29(4):589–95.
20. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European

- Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 1 de julho de 2010;39(4):412–23.
21. Teixeira V de ON, Filippin LI, Xavier RM. Mecanismos de perda muscular da sarcopenia. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(2):252–9.
 22. Vincent HK, Raiser SN, Vincent KR. The aging musculoskeletal system and obesity-related considerations with exercise. *Ageing Res Rev*. julho de 2012;11(3):361–73.
 23. Wong RMY, Wong H, Zhang N, Chow SKH, Chau WW, Wang J, et al. The relationship between sarcopenia and fragility fracture—a systematic review. *Osteoporos Int*. 4 de março de 2019;30(3):541–53.
 24. Marzetti E, Calvani R, Tosato M, Cesari M, Di Bari M, Cherubini A, et al. Sarcopenia: an overview. *Aging Clin Exp Res*. 2 de fevereiro de 2017;29(1):11–7.
 25. Dhillon RJS, Hasni S. Pathogenesis and Management of Sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. fevereiro de 2017;33(1):17–26.
 26. Chen L-K, Liu L-K, Woo J, Assantachai P, Auyeung T-W, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: Consensus Report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. fevereiro de 2014;15(2):95–101.
 27. Radkowski M, Sławiński P, Targowski T. Osteosarcopenia in rheumatoid arthritis treated with glucocorticosteroids – essence, significance, consequences. *Reumatologia/Rheumatology*. 2020;58(2):101–6.
 28. Tong J, Xu S, Zong H, Pan M, Teng Y, Xu J. Prevalence and risk factors associated with vertebral osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 5 de fevereiro de 2020;39(2):357–64.
 29. Staa TP Van, Geusens P, Bijlsma JWJ, Leufkens HGM, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. outubro de 2006;54(10):3104–12.
 30. Brennan SL, Toomey L, Kotowicz MA, Henry MJ, Griffiths H, Pasco JA. Rheumatoid arthritis and incident fracture in women: a case–control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 9 de dezembro de 2014;15(1):13.
 31. Raterman HG, Bultink IE, Lems WF. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: an update in epidemiology, pathogenesis, and fracture prevention. *Expert Opin Pharmacother*. 21 de setembro de 2020;21(14):1725–37.
 32. Stanmore EK, Oldham J, Skelton DA, O'Neill T, Pilling M, Campbell AJ, et al. Fall Incidence and Outcomes of Falls in a Prospective Study of Adults With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. maio de 2013;65(5):737–44.
 33. Mullen MB, Saag KG. Evaluating and mitigating fracture risk in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. agosto de 2015;29(4–5):614–27.
 34. Tada M, Yamada Y, Mandai K, Hidaka N. Relationships of the stand-up time to falls and fractures in patients with rheumatoid arthritis: Results from the CHIKARA study. *Int J Rheum Dis*. 26 de fevereiro de 2020;24(2):246–53.
 35. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. setembro de 2010;376(9746):1094–108.
 36. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *JAMA*. 2 de outubro de 2018;320(13):1360.
 37. Toledano E, Candelas G, Rosales Z, Martínez Prada C, León L, Abásolo L, et al. A meta-analysis of mortality in rheumatic diseases. *Reumatol Clínica*. novembro de 2012;8(6):334–41.
 38. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. junho de 2017;389(10086):2328–37.

39. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* abril de 2018;32(2):174–87.
40. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. *Arthritis Rheum.* março de 2009;60(3):661–8.
41. Arleevskaya MI, Larionova R V, Brooks WH, Bettacchioli E, Renaudineau Y. Toll-Like Receptors, Infections, and Rheumatoid Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 29 de abril de 2019;58(2):172–81.
42. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 25 de fevereiro de 2014;506(7488):376–81.
43. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* junho de 2007;7(6):429–42.
44. Allard-Chamard H, Boire G. Serologic Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Clin Lab Med.* 2019;39(4):525–37.
45. Lodder MC. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis.* 1 de dezembro de 2004;63(12):1576–80.
46. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *J Lab Clin Med.* abril de 2001;137(4):231–43.
47. Tournadre A, Pereira B, Dutheil F, Giraud C, Courteix D, Sapin V, et al. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* agosto de 2017;8(4):639–46.
48. Novikova DS, Udachkina H V., Markelova EI, Kirillova IG, Misiyuk AS, Demidova N V., et al. Dynamics of body mass index and visceral adiposity index in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib. *Rheumatol Int.* 2019;39(7):1181–9.
49. Kanis JA, McCloskey E V., Johansson H, Oden A, Ström O, Borgström F. Development and use of FRAX® in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2010;21(SUPPL. 2):407–13.
50. Greenmyer JR, Stacy JM, Sahmoun AE, Beal JR, Diri E. DAS28-CRP Cutoffs for High Disease Activity and Remission Are Lower Than DAS28-ESR in Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatol.* 29 de setembro de 2020;2(9):507–11.
51. Aletaha D, Smolen JS. Remission in rheumatoid arthritis: missing objectives by using inadequate DAS28 targets. *Nat Rev Rheumatol.* 19 de novembro de 2019;15(11):633–4.
52. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 SUPPL. 39).
53. Ferro F, Elefante E, Luciano N, Talarico R, Todoerti M. One year in review 2017: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(5):721–34.
54. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWW, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* junho de 2020;79(6):685–99.
55. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet.* junho de 2017;389(10086):2338–48.
56. Mota LMH da, Kakehasi AM, Gomides APM, Duarte ALBP, Cruz BA, Brenol CV, et al. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol.* 24 de dezembro de

- 2018;58(1):2.
57. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *J Nutr.* 1 de maio de 1997;127(5):990S-991S.
 58. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* maio de 2011;12(4):249–56.
 59. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH Sarcopenia Project: Rationale, Study Description, Conference Recommendations, and Final Estimates. *Journals Gerontol Ser A.* maio de 2014;69(5):547–58.
 60. 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.* 1 de janeiro de 2019;48(1):16–31.
 61. Chen L-K, Woo J, Assantachai P, Auyeung T-W, Chou M-Y, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc.* março de 2019;21(3):300-307.e2.
 62. Cao L, Morley JE. Sarcopenia Is Recognized as an Independent Condition by an International Classification of Disease, Tenth Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM) Code. *J Am Med Dir Assoc.* agosto de 2016;17(8):675–7.
 63. Li T-H, Chang Y-S, Liu C-W, Su C-F, Tsai H-C, Tsao Y-P, et al. The prevalence and risk factors of sarcopenia in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-regression analysis. *Semin Arthritis Rheum.* fevereiro de 2021;51(1):236–45.
 64. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of Muscle Wasting — The Role of the Ubiquitin–Proteasome Pathway. Epstein FH, organizador. *N Engl J Med.* 19 de dezembro de 1996;335(25):1897–905.
 65. Brance ML, Di Gregorio S, Pons-Estel BA, Quagliato NJ, Jorfen M, Berbotto G, et al. Prevalence of Sarcopenia and Whole-Body Composition in Rheumatoid Arthritis. *JCR J Clin Rheumatol.* setembro de 2021;27(6S):S153–60.
 66. Hasselgren P-O, Alamdari N, Aversa Z, Gonnella P, Smith IJ, Tizio S. Corticosteroids and muscle wasting: role of transcription factors, nuclear cofactors, and hyperacetylation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* julho de 2010;13(4):423–8.
 67. Ceyhan Dogan S, Hizmetli S, Hayta E, Kaptanoglu E, Erselcan T, Guler E. Sarcopenia in women with rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol.* 4 de junho de 2015;2(2):57–61.
 68. Dao T, Kirk B, Phu S, Vogrin S, Duque G. Prevalence of Sarcopenia and its Association with Antirheumatic Drugs in Middle-Aged and Older Adults with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 16 de novembro de 2021;109(5):475–89.
 69. Choi KM. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J Intern Med.* 1 de novembro de 2016;31(6):1054–60.
 70. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet.* junho de 2019;393(10191):2636–46.
 71. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Di Francesco V. Sarcopenic obesity: A new category of obesity in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* junho de 2008;18(5):388–95.
 72. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory Mechanisms in Obesity. *Annu Rev Immunol.* 23 de abril de 2011;29(1):415–45.
 73. Kim TN, Park MS, Ryu JY, Choi HY, Hong HC, Yoo HJ, et al. Impact of Visceral Fat on Skeletal Muscle Mass and Vice Versa in a Prospective Cohort Study: The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). Anderson RM, organizador. *PLoS One.* 17 de

- dezembro de 2014;9(12):e115407.
74. Morley JE. Treatment of sarcopenia: the road to the future. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. dezembro de 2018;9(7):1196–9.
 75. Tompkins BA, DiFede DL, Khan A, Landin AM, Schulman IH, Pujol M V., et al. Allogeneic Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Aging Frailty: A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journals Gerontol Ser A*. 12 de outubro de 2017;72(11):1513–22.
 76. Ochi K, Inoue E, Furuya T, Ikari K, Toyama Y, Taniguchi A, et al. Ten-year incidences of self-reported non-vertebral fractures in Japanese patients with rheumatoid arthritis: discrepancy between disease activity control and the incidence of non-vertebral fracture. *Osteoporos Int*. 8 de março de 2015;26(3):961–8.
 77. Wijbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MGW, Gerlag DM, Van Eck-Smit BLF, Tak PP. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: Arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):373–6.
 78. Ghazi M, Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J, Paternotte S, Roux C. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteoporos Int*. 25 de fevereiro de 2012;23(2):581–7.
 79. SERIOLO B, FERRETTI V, SULLI A, CARATTO E, FASCIOLO D, CUTOLO M. Serum Osteocalcin Levels in Premenopausal Rheumatoid Arthritis Patients. *Ann N Y Acad Sci*. junho de 2002;966(1):502–7.
 80. Yeo L, Toellner KM, Salmon M, Filer A, Buckley CD, Raza K, et al. Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):2022–8.
 81. Vis M, Güler-Yüksel M, Lems WF. Can bone loss in rheumatoid arthritis be prevented? *Osteoporos Int*. 18 de outubro de 2013;24(10):2541–53.
 82. Hofbauer LC, Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J Mol Med*. 2001;79(5–6):243–53.
 83. Dirven L, Güler-Yüksel M, de Beus WM, Roday HK, Speyer I, Huizinga TWJ, et al. Changes in hand bone mineral density and the association with the level of disease activity in patients with rheumatoid arthritis: Bone mineral density measurements in a multicenter randomized clinical trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. dezembro de 2011;63(12):1691–9.

7. ARTIGO

O artigo será submetido na revista: JOURNAL OF CLINICAL RHEUMATOLOGY: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases.

Prevalence of fractures in rheumatoid sarcopenia: a systematic review

Luiza Rossi^{1,2}, Rafaela Cavalheiro do Espírito Santo³, Émerson Pena³, Fernando Schmidt Fernandes², Leonardo Peterson dos Santos³, Lucas Denardi Dória³ and Ricardo Machado Xavier^{1,2,3*}.

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Porto Alegre, Brazil;

² Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Reumatologia, Porto Alegre, Brazil;

³ Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Laboratório de Doenças Autoimunes, Porto Alegre, Brazil

*Correspondence to: Ricardo M. Xavier, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, R. Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, 90035-003, Brazil. Phone: +55 51 3359 8837, Fax: +55 51 3359 8340, email: rxavier10@gmail.com

ABSTRACT:

-Background: RA patients can develop several musculoskeletal complications such as muscle wasting, falls and fracture. The risk of vertebral and non-vertebral fracture is doubled in patients with RA. Sarcopenia is a muscle disease that is associated with progressive muscle loss and is related to fragility fracture which can be very debilitating.

-Objectives: The aim of the current study was to perform a systematic review to estimate the prevalence of fractures in RA patients with sarcopenia.

-Design and Setting: A systematic review of observational studies was conducted using MEDLINE (via PubMed) and other relevant databases. Search strategies were based on predefined keywords and medical subject headings. The methodological quality of included

studies was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale. Studies were included independently of the methodological quality calculated.

-Results: Were identified 968 potentially relevant articles, 59 articles were included for full-text screening and 2 relevant full articles were included in the systematic review whereas 57 articles were excluded in accordance with inclusion/exclusion criteria. The prevalence of fractures in RA patients with sarcopenia in the selected studies ranges from 12.5% to 25.9%.

-Conclusions: The results of this systematic review indicate that most of the fractures in RA patients occurred in the sarcopenic patients in both included articles.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Sarcopenia; Fractures.

INTRODUCTION:

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease that leads to joint damage and disability (1,2). Is characterized by autoantibodies, synovial inflammation, cartilage damage and bone erosions, clinically demonstrated by pain, stiffness and joint edema, which may be associated with decreased physical capacity and quality of life (2,3). It is a multifactorial disease in which its occurrence and expression results from the interaction of environmental and genetic factors, which are associated with greater susceptibility and severity (4–8). RA is associated with increased mortality and socioeconomic costs (2). Early RA diagnosis is essential for therapeutic success, particularly in patients with well-characterized risk factors for unfavorable outcomes (1) and therapeutic intervention enables better results decreasing the risk of joint damage and disability (9). Patients with RA can develop several musculoskeletal complications such as muscle wasting, periarticular osteopenia, subchondral bone erosion, osteoporosis, falls and fragility fracture (10–13).

Sarcopenia was first described in 1988 by Rosenberg when relating the decline in muscle mass with advancing age (14). It is a muscle disease that, according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP), is diagnosed when low muscle strength is associated with low muscle quantity or quality and is considered serious when related to poor physical performance (15). It is associated with genetic and environmental factors, dependent

on positive and negative muscle growth regulators (16,17). Studies report that the prevalence of sarcopenia in RA ranges from 11.0% to 57.1% (18) with a description of 31% in a systematic review (19). Sarcopenia has an impact on quality of life, being a determinant risk of falls and fractures, which can lead to reduced physical capacity and death, as well as high health expenses (20–23).

Fractures can be very debilitating, especially in elderly patients (24). There is an increased risk of osteoporotic fractures in RA patients and this risk is attributed to systemic inflammation, older age, female gender, disease duration, glucocorticoid use, autoantibody positivity, reduced physical activity, increased risk of falls (12,25–27). Patients with RA have muscle weakness which can lead to falls (28). Osteoporotic fractures affect survival and quality of life of patients with RA, and the spine is the most common fracture site in elderly patients with osteoporosis (29). It is important to assess muscle function since one of the main factors associated with fragility fractures are falls (30). The aim of this study was to systematically review the literature and estimate the prevalence of fractures in RA patients with sarcopenia.

METHODS

We conducted this systematic review in accordance with PRISMA (31) guidelines after registering the protocol with PROSPERO (CRD42021287819).

Data Sources:

An electronic search was performed using MEDLINE (via PubMed) and other relevant databases. For each database a search strategy was tailored.

Search terms

Keywords and medical subject headings for the terms were selected:

-PubMed:

(Sarcopenia[mh] OR Muscle Strength[mh] OR Muscular atrophy[mh] OR Muscle Weakness[mh] OR Sarcopeni*[tw] OR Muscle Strength[tw] OR Muscle mass[tw] OR Muscle loss*[tw] OR Muscle weakness[tw] OR Muscle Inhibition*[tw] OR Muscular atroph*[tw] OR Muscle atroph*[tw] OR Muscle wasting[tw])

AND

(Arthritis, Rheumatoid[mh] OR Rheumatoid Arthritis[tw] OR (Inflammat*[tw] AND (synovial[tw] OR articula*[tw])) OR ((Fibrinoid[tw] OR Fiber[tw] OR Fibers[tw]) AND Degenerat*[tw]) OR ((Bone[tw] OR Bones[tw] OR Bony[tw]) AND (Atroph*[tw] OR Rarefact*[tw])))

AND

(Accidental Falls[mh] OR Fractures, Bone[mh] OR Fall[tw] OR Falls[tw] OR Falling[tw] OR Broken Bone*[tw] OR Fracture*[tw])

-Embase:

'muscle atrophy'/exp OR 'muscle strength'/exp OR 'muscle weakness'/de OR (Sarcopeni* OR 'Muscle Strength' OR 'Muscle mass' OR 'Muscle loss*' OR 'Muscle weakness' OR 'Muscle Inhibition*' OR 'Muscular atroph*' OR 'Muscle atroph*' OR 'Muscle wasting'):ti,ab,kw

'rheumatoid arthritis'/exp OR ('Rheumatoid Arthritis' OR ((Inflammat* AND (synovial OR articula*)) OR ((Fibrinoid OR Fiber OR Fibers) AND Degenerat*) OR ((Bone OR Bones OR Bony) AND (Atroph* OR Rarefact*)))):ti,ab,kw

'falling'/exp OR 'fracture'/exp OR (Fall OR Falls OR Falling OR Broken Bone* OR Fracture*):ti,ab,kw

AND ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim))

-Lilacs:

(mh:(Sarcopenia OR "Muscle Strength" OR "Muscular atrophy" OR "Muscle Weakness") OR tw:(Sarcopeni* OR "Muscle Strength" OR "Muscle mass" OR "Muscle loss" OR "Muscle weakness" OR "Muscle Inhibition" OR "Muscular atrophy" OR "Muscle atrophy" OR "Muscle

wasting" OR "Forca muscular" OR "Fuerza Muscular" OR "Inibição Muscular" OR "Inhibición Muscular" OR "Atrofia Muscular" OR "Atrofias Musculares" OR "Massa muscular" OR "Perda muscular" OR "Fraqueza muscular" OR "Masa muscular" OR "Perdida muscular" OR "Fraqueza Muscular" OR "Debilidade Muscular" OR "Debilidad Muscular"))

AND

(mh:"Arthritis, Rheumatoid" OR tw:"Rheumatoid Arthritis" OR (tw:(Inflamat* OR Inflamat*) AND tw:(synovial OR articula* OR sinovia*)) OR (tw:(Fibrinoid* OR Fiber OR Fibers OR fibra*) AND tw:Degenerat*) OR (tw:(Bone OR Bones OR Bony OR osso* OR osseo* OR Hueso* OR oseo*) AND tw:(Atroph* OR Rarefact* OR Atrofia)))

AND

(mh:("Accidental Falls" OR "Fractures, Bone") OR tw:(Fall OR Falls OR Falling OR "Broken Bone" OR "Broken Bones" OR Fracture* OR "Acidentes por Quedas" OR "Acidente por Queda" OR "Queda accidental" OR "Quedas acidentais" OR "Accidentes por Caídas" OR "Accidente por Caída" OR "Caida accidental" OR "Caidas accidentales" OR Fratura* OR Fractura* OR "Osso quebrado" OR "Ossos quebrados"))

-Web of Science:

(TS=(Sarcopeni* OR "Muscle Strength" OR "Muscle mass" OR "Muscle loss" OR "Muscle weakness" OR "Muscle Inhibition" OR "Muscular atrophy" OR "Muscle atrophy" OR "Muscle wasting"))

AND

(TS=((Inflamat* AND (synovial OR articula*)) OR ((Fibrinoid* OR Fiber OR Fibers) AND Degenerat*) OR ((Bone OR Bones OR Bony) AND (Atroph* OR Rarefact*))))

AND

(TS=(Fall OR Falls OR Falling OR "Broken Bone" OR "Broken Bones" OR Fracture*))

Inclusion/exclusion criteria

Studies that assessed the incidence/prevalence of fractures in patients with RA and sarcopenia; cross-sectional and cohort studies were included in this systematic review. Studies on experimental models, randomized controlled trials, and reviews; studies on other diseases or topics were excluded.

Data extraction

Title, abstract, and full-text screening were performed in duplicate by two independent reviewers (LR and EP). The reviewers independently extracted data from the studies using a pre-established data extraction form, which is available upon request. All study data were recorded using a bibliographic management program (Zotero®, version 5.0). Disagreements about data abstraction were resolved by discussion between the two reviewers. If no agreement could be reached, a third and fourth reviewers (RCES and LPS) provided the final decision. Information extracted during data abstraction included author names, date of publication, number of study participants, age range of population, type of population, definition of sarcopenia (with methods of body composition assessment, cut-off points, and reference population), and percentage or number of participants with fractures.

Strategy for data synthesis

The Newcastle-Ottawa Scale adapted for cross-sectional studies was used to assess methodological quality of sampling, selection, exposure, and clinical outcomes of the studies selected. Using the Newcastle-Ottawa Scale each study was judged on seven items categorized into three groups: selection of study groups; comparability of groups; and ascertainment of either the exposure or outcome of interest. The maximum possible score was 10 stars, which represented the highest methodological quality (32). Studies awarded 7–10 stars were rated as having high quality; 5–6 stars as having moderate quality; and <5 stars as having low quality (33). Studies were included independently of the methodological quality calculated.

RESULTS

Search strategy

We identified 968 potentially relevant articles (three hundred and seven duplicate publications) based on the search strategy described at the initial search stage. *Figure 1* shows the flow diagram of study selection. After title and abstract screening were performed, 59 articles were included for full-text screening and among those 57 articles were excluded in accordance with inclusion/exclusion criteria (4 reviews; 8 does not correlate sarcopenia and fractures and 45 were abstracts: the authors have been contacted and amongst those who replied, 3 have the full article but none fulfilled the inclusion criteria). Therefore, two relevant full articles were included in the systematic review.

Characteristics of the studies

The included articles were published in 2018 (34) and 2021 (35). Sample sizes ranged from 238 to 388 patients, with a female predominance. Mean age ranged from 58 to 65 years. Disease duration ranged from 6 to 9 years. The characteristics of the studies included are summarized in *Table 1*. The studies had a cross-sectional design. One study was conducted in China and the other in Japan.

Diagnostic Criteria for Sarcopenia

Sarcopenia was diagnosed in the studies when patients met 2 of the following three criteria: low skeletal muscle mass index (SMI), low muscle strength, and low physical performance, according to the diagnostic algorithm of the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) 2010 (36) and the Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) 2014 (22). Both studies assessed muscle mass using bioimpedance analysis (BIA) and a cutoff value of low muscle mass of 7.0 kg/m² for men and 5.7 kg/m² for women were defined. Torii *et al* defined low muscle strength using a grip strength cutoff value of <26 kg for men and <18 kg for women and low physical performance using a gait speed cutoff value of <0.8 m/s. The cutoff values of AWGS 2014 (22) that are based on Asian studies were used.

Fractures

Chen *et al* reported a prevalence of 19.3% (n=46) vertebral osteoporotic fractures (VOPF) in RA patients, 78.3% of all fractures (n=36) occurred in RA patients with sarcopenia and the prevalence of fractures in RA patients with sarcopenia was 25.9%. The prevalence rate of sarcopenia in RA patients was 58.4% and of osteoporosis was 18.5%. RA patients with sarcopenia had a higher incidence of VOPF, higher disease activity, higher median HAQ score and a higher median Sharp score compared with RA patients without sarcopenia ($P<0.05$). Logistic regression indicated that higher SMI value was a protective factor while age was a risk factor for VOPF in RA patients ($P<0.0001$).

Torii *et al* reported a prevalence of 5.4% (n=21) fractures in RA patients and 85.7% (n=18) of all fractures occurred in RA patients with sarcopenia. The prevalence of fractures in RA patients with sarcopenia was 12.5%. The prevalence rate of osteoporosis in RA patients was 53.8%. Sarcopenic patients experienced about two-fold higher incidence of falls ($p=0.004$) and an approximately ten-fold higher incidence of fractures than non-sarcopenic patients ($p<0.001$). The prevalence of sarcopenia was 37.1%. Sarcopenic patients were more frequently treated with GCs ($p<0.001$) and were less frequently treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) ($p=0.002$) compared with non-sarcopenic patients. And sarcopenic patients had lower bone mineral density than patients without sarcopenia ($p<0.001$). Age, disease duration, joint destruction and malnutrition were positively associated with sarcopenia. The use of bDMARDs was negatively associated with sarcopenia.

Methodological quality of the studies

The methodological quality of the included studies is described in *Table 2*. Two independent reviewers (RCES and LPS) evaluated the articles and both agreed on the methodological quality. The studies were rated as having moderate quality.

Figure 1: Flow diagram of search results and study selection.

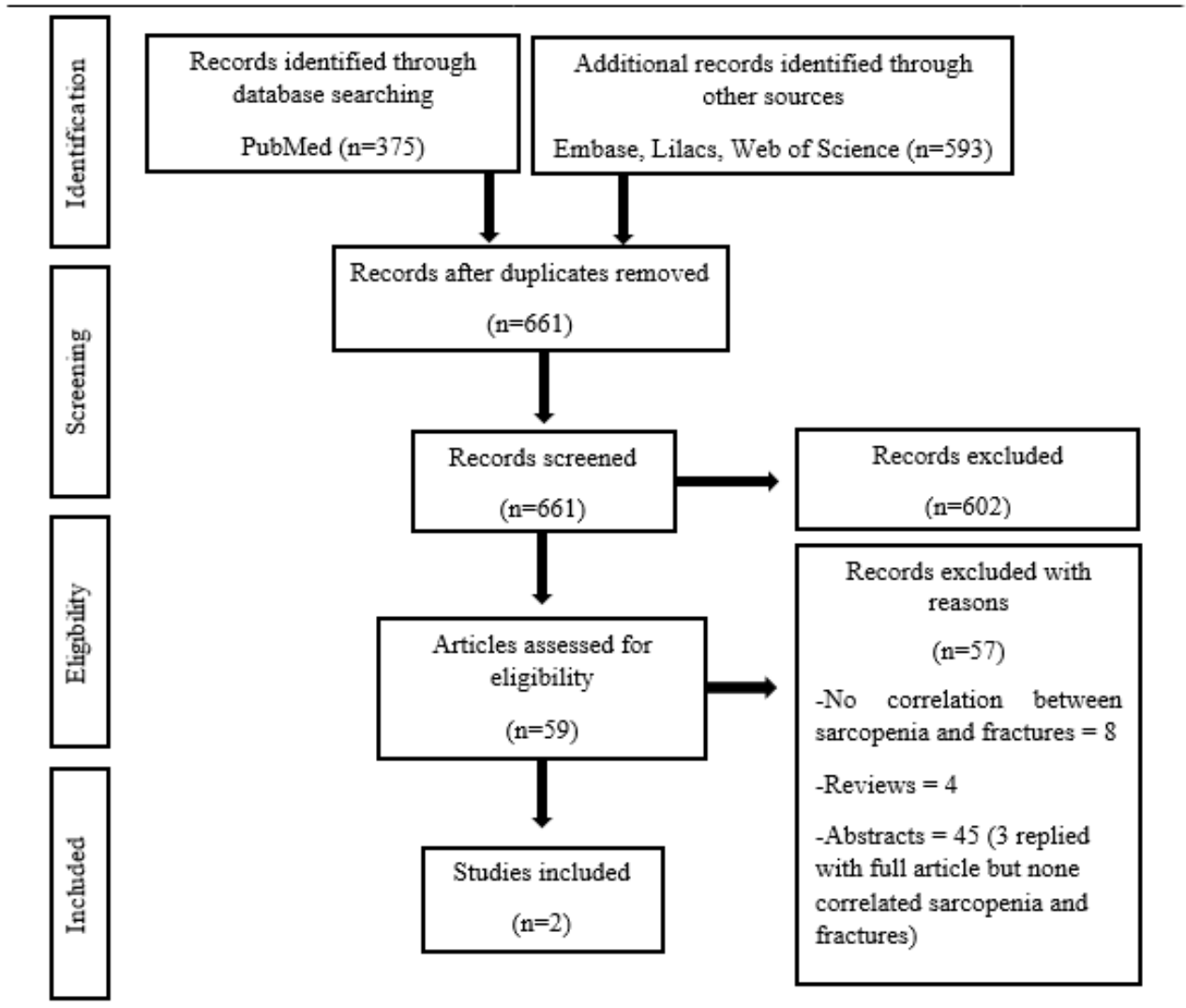


Table 1: Characteristics of included studies

First author name	Year of publication	Country	Sample Size	Mean age (years)	Disease duration (years)	Fractures in RA patients	Sarcopenia	Osteoporosis	DAS28 DAS28 Sarcopenia	Diagnostic criteria	Muscle Mass	Fractures in Sarcopenic RA Patients
Chen, <i>et al.</i> ³⁵	2021	China	238	58 (29.8-66.0)	6 (1.0-14.25)	46 (19.3%)	139 (58.4%)	44 (18.5%)	NA 5.3 (4.1-6.5)	EWGSOP / AWGS	BIA	36 (25.9%)
			W: 195 (81.9%) M: 43 (18.1%)									
Torii, <i>et al.</i> ³⁴	2018	Japão	388	65 (54.3-72.0)	9 (4.0-21.0)	21 (5.4%)	144 (37.1%)	209 (53.8%)	2.7 (2.0-3.5) 3.2 (2.5-3.9)	EWGSOP / AWGS	BIA	18 (12.5%)
			W: 388 (100%)									

EWGSOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People (21); AWGS: Asian working group for sarcopenia (22); BIA: bioimpedance analysis; NA: not available

34. Torii et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2019;29(4):589-95.

35. Chen et al. Synergistic effect of sarcopenia and poor balance on osteoporotic vertebral fracture in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2021;40(9):3627

Table 2: Description of quality assessment using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

First author name	Year of publication	Country	Selection (1-5 stars)	Comparability (1-2 stars)	Outcome (0-3 stars)	Overall NOS (1-10 stars)
Chen, <i>et al.</i> ³⁵	2021	China	***	0	***	6
Torii, <i>et al.</i> ³⁴	2018	Japão	***	0	***	6

Asterisks (*) represent the number of "stars" of quality Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

34. Torii et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2019;29(4):589–95.

35. Chen et al. Synergistic effect of sarcopenia and poor balance on osteoporotic vertebral fracture in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2021;40(9):3627

DISCUSSION

RA is a chronic inflammatory disease with local and systemic symptoms related to the inflammatory process (37). Sarcopenia is a multifactorial condition with several associated causes, its etiology involves genetic and environmental factors dependent on positive and negative regulators of muscle growth (16,17). Sarcopenia is associated with progressive muscle loss and is related to fragility fracture (38). To our knowledge, this is the first systematic review to evaluate the prevalence of fractures in RA patients with sarcopenia. Both articles included in our study diagnosed sarcopenia according to the diagnostic algorithm of the EWGSOP 2010 (36) and the AWGS 2014 (22). They assessed muscle mass using BIA. The cutoff values of AWGS that are based on Asian studies were used.

The risk of vertebral and non-vertebral fracture is doubled in patients with RA (25). Tourinho et al (49) report that premenopausal women with RA have lower bone mass than healthy women in the same menopausal period. Tong et al (29) report an incidence of osteoporotic vertebral fracture in patients with RA of 19.2%, 5.1 times higher than that of healthy individuals. Ghazi et al (39) report an incidence of osteoporotic vertebral fracture of 21.7% in women with RA. This association occurs in older patients, with longer disease duration and cumulative glucocorticoid dose (29,39). Most of the fractures in RA patients occurred in the sarcopenic ones in both articles that were included in the systematic review (34,35).

There are many contributors to sarcopenia in patients with RA like aging, diet, sedentary lifestyle, metabolic abnormalities, pro-inflammatory cytokines (36,40). These factors can result in accelerated muscle proteolysis, decreased activation of satellite cells (responsible for muscle

regeneration) and apoptosis (programmed cell death) (40,41). Several studies have reported the association between inflammation and sarcopenia, where inflammatory cytokines have a catabolic effect on muscle like TNF- α (tumor necrosis factor) and IL-6 (interleukin 6) (42). Doğan *et al* (43) reported that CRP (c-reactive protein) levels were significantly higher in RA patients with sarcopenia than in patients without sarcopenia. Li *et al* (19) identified that DAS28 and HAQ (markers of RA severity) are predictors for rheumatoid sarcopenia. Dao *et al* (44) reported that RA patients with csDMARDs (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs) were less likely to develop sarcopenia in the context of interference in inflammatory cascade.

Osteoclastogenesis is induced in RA inflammatory response (26). In RA active disease high levels of inflammatory cytokines lead to increased bone reabsorption (increased spot urine concentrations of crosslinked N-telopeptidases of type 1 collagen (NTX) and deoxypyridinoline (DPD) and decreased bone formation (reduced osteocalcin) (45). Synovial T cells produce inflammatory cytokines like receptor activator nuclear factor kappa B ligand (RANKL) which is a TNF ligand family member (46). RANKL is involved in bone loss and bone resorption in RA and it stimulates osteoclasts differentiation and increased survival, whereas osteoprotegerin acts as a neutralizing receptor preventing the binding of RANKL to RANK and decreasing osteoclastic activity (47,48). Inflammatory cytokines such TNF α , IL-1, IL-6, IL-17 regulate RANKL by stimulating osteoclast and bone resorption (47,48). The Wnt signaling pathway regulates osteoblast synthesis and in active RA, inflammatory factors that inhibit the Wnt signaling pathway are upregulated, leading to osteoblast apoptosis and reduced bone formation (27).

The main limitation of this study is the small number of articles, where only two studies were included in the systematic review. Meta-analysis was not performed in the context of the small number of selected articles. Most of the articles that have been included for full-text screening were abstracts where the ongoing studies haven't been published yet. The term osteosarcopenia was not included in the search terms. One study did not mention biological and DMARDs use and the studies did not explain how the diagnosis of fractures were made.

In conclusion the results of this systematic review indicate that the prevalence of fractures in RA patients with sarcopenia ranges from 12.5% to 25.9% and that most of the fractures in RA patients occurred in the sarcopenic ones in both publications, demonstrating the effect that sarcopenia has in RA patients. Therefore, there is a great need for continuing publication, including prospective studies to evaluate the impact of fractures in sarcopenic RA patients from different populations and the relationship with RA available treatment options since this is an increasing topic of relevance.

ACKNOWLEDGMENTS AND FUNDING:

The authors would like to thank the Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Faculdade de Medicina, the Service of Rheumatology of HCPA and the Service of Biostatistics of HCPA by financial and scientific support.

REFERENCES:

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. outubro de 2016;388(10055):2023–38.
2. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 8 de dezembro de 2011;365(23):2205–19.
3. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*. 1 de janeiro de 2019;170(1):ITC1.
4. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. fevereiro de 2017;31(1):3–18.
5. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005;4(3):130–6.
6. Mota LMH da. Atualização em reumatologia: artrite reumatóide inicial. *Rev Bras Reumatol*. dezembro de 2008;48(6):360–5.
7. Usnayo MJG, Andrade LEC, Alarcon RT, Oliveira JC, Silva GMF, Bendet I, et al. Estudo da frequência dos alelos de HLA-DRB1 em pacientes brasileiros com artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(5):474–83.
8. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020;110(December 2019):102400.

9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* setembro de 2010;62(9):2569–81.
10. Ashai S, Harvey NC. Rheumatoid arthritis and bone health. *Clin Med (Northfield Il).* 16 de novembro de 2020;20(6):565–7.
11. Baker JF, Long J, Mostoufi-Moab S, Denburg M, Jorgenson E, Sharma P, et al. Muscle Deficits in Rheumatoid Arthritis Contribute to Inferior Cortical Bone Structure and Trabecular Bone Mineral Density. *J Rheumatol.* dezembro de 2017;44(12):1777–85.
12. 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. *Osteoporos Int.* 15 de junho de 2018;29(6):1263–75.
13. Heinlen L, Humphrey MB. Skeletal complications of rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int.* 4 de outubro de 2017;28(10):2801–12.
14. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *J Nutr.* 1 de maio de 1997;127(5):990S-991S.
15. 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.* 1 de janeiro de 2019;48(1):16–31.
16. Woo J. Sarcopenia. *Clin Geriatr Med.* agosto de 2017;33(3):305–14.
17. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenia – The search for emerging biomarkers. *Ageing Res Rev.* julho de 2015;22:58–71.
18. Santo RCE, Fernandes KZ, Lora PS, Filippin LI, Xavier RM. Prevalence of rheumatoid cachexia in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(5):816–25.
19. Li T-H, Chang Y-S, Liu C-W, Su C-F, Tsai H-C, Tsao Y-P, et al. The prevalence and risk factors of sarcopenia in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-regression analysis. *Semin Arthritis Rheum.* fevereiro de 2021;51(1):236–45.
20. Marzetti E, Calvani R, Tosato M, Cesari M, Di Bari M, Cherubini A, et al. Sarcopenia: an overview. *Aging Clin Exp Res.* 2 de fevereiro de 2017;29(1):11–7.
21. Dhillon RJS, Hasni S. Pathogenesis and Management of Sarcopenia. *Clin Geriatr Med.* fevereiro de 2017;33(1):17–26.
22. Chen L-K, Liu L-K, Woo J, Assantachai P, Auyeung T-W, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: Consensus Report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* fevereiro de 2014;15(2):95–101.

23. Radkowski M, Sławiński P, Targowski T. Osteosarcopenia in rheumatoid arthritis treated with glucocorticosteroids – essence, significance, consequences. *Reumatologia/Rheumatology*. 2020;58(2):101–6.
24. Mullen MB, Saag KG. Evaluating and mitigating fracture risk in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. agosto de 2015;29(4–5):614–27.
25. Staa TP Van, Geusens P, Bijlsma JWJ, Leufkens HGM, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. outubro de 2006;54(10):3104–12.
26. Brennan SL, Toomey L, Kotowicz MA, Henry MJ, Griffiths H, Pasco JA. Rheumatoid arthritis and incident fracture in women: a case–control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 9 de dezembro de 2014;15(1):13.
27. Raterman HG, Bultink IE, Lems WF. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: an update in epidemiology, pathogenesis, and fracture prevention. *Expert Opin Pharmacother*. 21 de setembro de 2020;21(14):1725–37.
28. Stanmore EK, Oldham J, Skelton DA, O’Neill T, Pilling M, Campbell AJ, et al. Fall Incidence and Outcomes of Falls in a Prospective Study of Adults With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. maio de 2013;65(5):737–44.
29. Tong J, Xu S, Zong H, Pan M, Teng Y, Xu J. Prevalence and risk factors associated with vertebral osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 5 de fevereiro de 2020;39(2):357–64.
30. Tada M, Yamada Y, Mandai K, Hidaka N. Relationships of the stand-up time to falls and fractures in patients with rheumatoid arthritis: Results from the CHIKARA study. *Int J Rheum Dis*. 26 de fevereiro de 2020;24(2):246–53.
31. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 21 de julho de 2009;6(7):e1000097.
32. Modesti PA, Reboldi G, Cappuccio FP, Agyemang C, Remuzzi G, Rapi S, et al. Panethnic Differences in Blood Pressure in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fuchs FD, organizador. PLoS One*. 25 de janeiro de 2016;11(1):e0147601.
33. Toledano E, Candelas G, Rosales Z, Martínez Prada C, León L, Abásolo L, et al. A meta-analysis of mortality in rheumatic diseases. *Reumatol Clinica*. novembro de 2012;8(6):334–41.
34. 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*. 4 de julho de 2019;29(4):589–95.
35. Chen Y, Zong H, Xu S, Chu Y, Wang J, Li W, et al. Synergistic effect of sarcopenia and poor balance on osteoporotic vertebral fracture in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 27 de setembro de 2021;40(9):3627–37.

36. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 1 de julho de 2010;39(4):412–23.
37. Miao C, Yang Y, He X, Li X, Huang C, Huang Y, et al. Wnt signaling pathway in rheumatoid arthritis, with special emphasis on the different roles in synovial inflammation and bone remodeling. *Cell Signal*. outubro de 2013;25(10):2069–78.
38. Wong RMY, Wong H, Zhang N, Chow SKH, Chau WW, Wang J, et al. The relationship between sarcopenia and fragility fracture—a systematic review. *Osteoporos Int*. 4 de março de 2019;30(3):541–53.
39. Ghazi M, Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J, Paternotte S, Roux C. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteoporos Int*. 25 de fevereiro de 2012;23(2):581–7.
40. Teixeira V de ON, Filippin LI, Xavier RM. Mecanismos de perda muscular da sarcopenia. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(2):252–9.
41. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of Muscle Wasting — The Role of the Ubiquitin–Proteasome Pathway. Epstein FH, organizador. *N Engl J Med*. 19 de dezembro de 1996;335(25):1897–905.
42. Vincent HK, Raiser SN, Vincent KR. The aging musculoskeletal system and obesity-related considerations with exercise. *Ageing Res Rev*. julho de 2012;11(3):361–73.
43. Ceyhan Dogan S, Hizmetli S, Hayta E, Kaptanoglu E, Erselcan T, Guler E. Sarcopenia in women with rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol*. 4 de junho de 2015;2(2):57–61.
44. Dao T, Kirk B, Phu S, Vogrin S, Duque G. Prevalence of Sarcopenia and its Association with Antirheumatic Drugs in Middle-Aged and Older Adults with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 16 de novembro de 2021;109(5):475–89.
45. SERIOLO B, FERRETTI V, SULLI A, CARATTO E, FASCIOLO D, CUTOLO M. Serum Osteocalcin Levels in Premenopausal Rheumatoid Arthritis Patients. *Ann N Y Acad Sci*. junho de 2002;966(1):502–7.
46. Yeo L, Toellner KM, Salmon M, Filer A, Buckley CD, Raza K, et al. Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):2022–8.
47. Vis M, Güler-Yüksel M, Lems WF. Can bone loss in rheumatoid arthritis be prevented? *Osteoporos Int*. 18 de outubro de 2013;24(10):2541–53.
48. Hofbauer LC, Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J Mol Med*. 2001;79(5–6):243–53.

49. Tourinho TF, Stein A, Castro JAS, Brenol JCT. Rheumatoid Arthritis: Evidence for Bone Loss in Premenopausal Women. *J Rheumatol*. 2005;32(6):1020–5.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos achados, a revisão sistemática mostrou uma prevalência de fraturas em pacientes com artrite reumatoide com sarcopenia que varia entre 12,5% a 25,9%. A maior parte das fraturas nos pacientes com artrite reumatoide ocorreu nos pacientes com sarcopenia. Em um estudo os pacientes sarcopênicos apresentaram uma incidência cerca de duas vezes maior de quedas e de dez vezes maior de fraturas do que os pacientes não sarcopênicos. A sarcopenia é prevalente em pacientes com AR, a perda muscular progressiva está relacionada a fraturas e as fraturas podem ser muito debilitantes, tendo grande impacto na qualidade de vida dos pacientes e estando associadas a um aumento na mortalidade.

Considera-se o pequeno número de estudos avaliados, não sendo realizado meta-análise nesse contexto. Apenas dois estudos foram incluídos na revisão sistemática e ambos realizados em uma população. A maior parte dos artigos incluídos para triagem de texto completo eram resumos em que os estudos em andamento ainda não foram publicados, sendo um assunto com grande potencial de publicações futuras.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

A presente dissertação de mestrado gerou as seguintes perspectivas futuras, que serão avaliadas e desenvolvidas pelo grupo de pesquisa do Serviço de Reumatologia juntamente com o Laboratório de Doenças Autoimunes do HCPA:

- a) Avaliar a relação das opções de tratamento disponíveis para AR em pacientes com artrite reumatoide e sarcopenia
- b) Avaliar os potenciais tratamentos preventivos nessa população
- c) Avaliar perspectivas de tratamentos da sarcopenia

10. ANEXOS

10.1. ANEXO 1: PRISMA CHECKLIST



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (Item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist Item	Location where Item is reported
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;[372:n71](https://doi.org/10.1136/bmj.n71). doi:10.1136/bmj.n71