

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

Dissertação de Mestrado

**Efeito do tratamento antirreumático na massa muscular em pacientes
com artrite reumatoide: uma revisão sistemática com meta-análise**

Thales Hein da Rosa

Porto Alegre
2021

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

**Efeito do tratamento antirreumático na massa muscular em pacientes
com artrite reumatoide: uma revisão sistemática com meta-análise**

Thales Hein da Rosa

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Machado
Xavier

Coorientadora: Dr. Rafaela Cavalheiro do
Espírito Santo

Dissertação apresentada como requisito
parcial para obtenção 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

da Rosa, Thales Hein

Efeito do tratamento antirreumático na massa muscular em pacientes com artrite reumatoide: uma revisão sistemática com meta-análise / Thales Hein da Rosa. -- 2021.

77 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. Reumatologia. 2. Artrite Reumatoide. 3. Terapêutica. 4. Sarcopenia. 5. Perda muscular. I. Xavier, Ricardo Machado, orient. II. Título.

Lista de figuras

Figura 1 - Mecanismos de patogenia da AR

Figura 2- Principais mediadores da perda muscular

Figura 3- Marco conceitual do trabalho

Lista de abreviaturas

AR- artrite reumatoide

SMD- do inglês *standardized mean difference*

MMCD- medicamento modificador do curso da doença

TNF- α - do inglês *tumor necrosis factor alpha*

IL-6- interleucina 6

IL-1 β - interleucina 1 beta

JAK- janus cinase

HLA - do inglês *Human Leukocyte Antigen*

MHC- complexo principal de histocompatibilidade

MMP- metaloproteinases

FLS- fibroblastos sinoviais

RANKL - ligante do receptor ativador do fator nuclear κ B

IFN- γ - interferon gama

IL-2- Interleucina 2

IL-7- Interleucina 7

IL-17- Interleucina 17

CD- células dendríticas

TC - tomografia computadorizada

DEXA - absorciometria de raios-x de energia dupla

BIA- bioimpedância

HAQ- do inglês Health Assessment Questionnaire

FR- fator Reumatoide

PCR- proteína C Reativa

MuRF1 - do inglês *muscle RING-finger protein 1*

IKB α / β - kappa B alfa/beta

IRS-1- receptor de insulina 1

TGF- β - do inglês *transforming growth factor beta*

JAK/STAT- janus quinase/sinal transdutor e ativador de transcrição

SM- do inglês *skeletal mass*

SMI- do inglês *skeletal mass index*

AINEs - anti-inflamatórios não esteroidais

GC- glicocorticoides

MTX- metotrexato

Resumo

Introdução: Artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, caracterizada por inflamação crônica e sistêmica a qual ataca principalmente articulações. Além disso, se sabe que os pacientes acometidos por essa doença podem apresentar comorbidades severas, como doenças cardiovasculares, síndrome metabólica e sarcopenia, uma condição onde os pacientes apresentam déficit importante de massa e qualidade muscular. O tratamento de AR é majoritariamente farmacológico e consiste em controlar a inflamação sistêmica e atividade da doença. Apesar de controlar esses aspectos, ainda não se sabe ao certo qual o efeito desses fármacos na massa muscular dos pacientes.

Objetivo: Realizar uma revisão sistemática com meta-análise para verificar os efeitos do tratamento farmacológico anti-reumático na massa muscular em pacientes com artrite reumatoide.

Métodos: Uma revisão sistemática com meta-análise com estudos observacionais publicados em inglês foi conduzida utilizando as bases MEDLINE (via PubMed), Embase, Cochrane Library, e Web of Science (WoS). Selecionamos estudos que analisaram parâmetros de massa muscular, como massa magra, massa livre de gordura, massa magra apendicular e massa de músculo esquelético. A qualidade metodológica foi medida através da Escala Newcastle-Ottawa de medida de qualidade. Diferença da média padronizada (SMD) e intervalo de confiança de 95% foram estipulados utilizando um modelo de efeitos randomizados. A meta análise foi feita utilizando o software R e considerando a estatística significativa quando $p < 0.05$.

Resultados: Cinco estudos foram incluídos nesta revisão sistemática. Após o tratamento com MMCDs, a massa magra dos pacientes não mostrou ter diferença positiva ($p=0.60$). De mesma forma, pacientes tratados com MMCDs mostraram massa magra apendicular semelhante à medida pré-tratamento. ($p=0.90$). Mesmo não apresentando diferença estatisticamente significativa,

na análise de subgrupos, a terapia anti-IL6 mostrou ter impacto mais positivo no ganho de massa magra ($p=0.95$), enquanto a terapia anti-TNF mostrou ter impacto mais negativo ($p=0.45$). Na medida de massa magra apendicular nossos resultados mostram que o tratamento com MMCD também não alterou de forma significativa o ganho de massa ($p=0.93$).

Conclusão: Analisando o efeito da terapia farmacológica com MMCD na massa muscular, nossos resultados mostram que essa abordagem não teve efeito positivo significativo, mas que essa associação deve ser investigada mais profundamente, uma vez que foram encontrados poucos estudos na literatura sobre o assunto.

Palavras-chave: Revisão sistemática; Artrite reumatoide; sarcopenia; perda muscular; massa magra; massa magra apendicular; tratamento; fármaco; MMCD.

Abstract

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease, characterized by chronic and systemic inflammation, which mainly attacks joints. Besides, it is known that these patients may present several comorbidities, such as cardiovascular disease, metabolic syndrome and sarcopenia, a condition where patients present both muscle mass and muscle quality impairment. RA treatment is mostly pharmacological and consists in controlling systemic inflammation and disease activity. Despite that, the effect of pharmacological treatment on sarcopenia is not well characterized. **Objective:** To perform a systematic review with meta-analysis to verify the effects of pharmacological anti-rheumatic treatment on skeletal muscle tissue in rheumatoid arthritis (RA) patients.

Methods: A systematic review with meta-analysis of observational studies, published in English, between 1996-2021, was conducted using MEDLINE(via PubMed), Embase, Cochrane Library and Web of Science (WoS) . We selected studies that analyzed muscle mass parameters such as lean mass, fat-free mass, appendicular lean mass, skeletal muscle mass. The methodological quality was assessed using Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale. Standardized mean difference (SMD) and 95% confidence intervals (CI) were pooled using a random-effects model. Meta-analysis was performed using R software and we considered significant statistics when $p < 0.05$.

Results: Five studies were included in this systematic review. After DMARD treatment, lean mass in RA patients had no positive difference ($p=0.60$). In the same way, patients treated with DMARDs showed appendicular lean mass similar to baseline ($p=0.90$). In sub-group analysis, anti-IL-6 showed a positive effect on lean mass ($p=0.95$) while anti-TNF therapy showed a negative effect ($p=0.45$) both without statistical difference. In the appendicular lean mass parameter our results showed that DMARD treatment did not have significant

changes between baseline and post treatment analysis ($p=0.93$).

Conclusion: Analysing the effect of DMARD on muscle mass in AR our results showed that DMARD therapy has no significant effect on muscle mass but that association should be investigated more deeply.

Key-words: Systematic review; rheumatoid arthritis; sarcopenia; muscle loss; lean mass; appendicular lean mass; treatment; drugs; DMARD.

Sumário

1 - Introdução.....	14
2- Revisão da literatura.....	15
2.1- Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	15
2.2 - Formato PICO/PICOS.....	16
2.3- Artrite reumatoide.....	16
2.3.1- Características clínicas.....	16
2.3.2- Etiologia e aspectos epidemiológicos.....	16
2.3.3- Fisiopatologia da artrite reumatoide.....	17
2.4 - Alterações na composição corporal na AR.....	20
2.4.1- Perda muscular na AR.....	22
2.4.2 - Métodos de avaliação de massa muscular	
2.4.2.1 - Bioimpedância.....	25
2.4.2.2 - Absorciometria de raios-x de dupla energia.....	26
2.5 – Manejo farmacológico da AR.....	27
2.6- Efeito do tratamento farmacológico na composição corporal em pacientes com AR.....	28
2.6.1- Glicocorticóides.....	28
2.6.2- MMCDsc.....	28
2.6.3- MMCDb.....	29
2.6.4 - Inibidores de JAK.....	31

3- Marco conceitual.....	32
4- Justificativa.....	33
5- Objetivos.....	34
6- Referências.....	35
7- Artigo científico.....	47
8- Considerações finais.....	75
9- Perspectivas futuras.....	76
10- Anexos.....	77
10.1-PRISMA checklist.....	78

1- Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune caracterizada por inflamação crônica e sistêmica, que acomete principalmente articulações (1,2). A AR é reconhecida por estar associada a comorbidades, como síndrome metabólica, osteoporose, doença cardiovascular, sarcopenia e caquexia (3,4). Muitos estudos indicam que pacientes com AR apresentam perfil de composição corporal alterado, principalmente em sua massa muscular. Essas alterações levam o paciente a um quadro de sarcopenia, onde o tecido muscular tem perda de massa associada com perda de função e desempenho (4,5,6,7). A fisiopatologia do acometimento muscular na AR está relacionada com diversos mecanismos que são ativados pela sinalização inflamatória (7). De fato, alguns mediadores como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 1 beta (IL-1 β) são apontados como ativadores do efeito catabólico no tecido muscular (7).

O tratamento para AR consiste em diminuir a atividade da doença, bloqueando rotas e reguladores inflamatórios (8). De fato, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDs, do inglês: *disease modifying anti-rheumatic drug*) são drogas que melhoram a atividade da doença e previnem danos nas articulações alvejando as principais rotas inflamatórias presentes na fisiopatologia da doença (9,10). Os MMCDs podem ser classificados quanto à sua origem, sendo eles: MMCDs sintéticos convencionais (MMCDsc), MMCDs biológicos (MMCDb) e MMCDs sintéticos alvo específico (MMCDsae) (11). Os MMCDsc compreendem uma classe mais antiga desses fármacos, sendo esses medicamentos conhecidos como metotrexato (MTX), sulfassalazina (SSZ) e leflunomida. Tais fármacos são responsáveis por bloquear rotas não tão específicas, mas que possuem influência no processo inflamatório, como a síntese do ácido fólico e inibição da síntese de ácidos nucleicos (11). De forma distinta, os MMCDb são fármacos que possuem ação mais direcionada. Eles consistem em anticorpos monoclonais usados para bloquear de forma específica os principais mediadores inflamatórios, como a IL-6 e o TNF- α (13). Por fim, os MMCDsae

são fármacos que possuem, como representantes principais, os inibidores da enzima Janus quinase (JAK). A ação sobre essa enzima se dá de forma intracelular e acaba inibindo diversas citocinas envolvidas nas principais vias de retroalimentação inflamatória (14).

Apesar dos MMCDs serem capazes de controlar a resposta inflamatória e controlar de forma eficaz a atividade da doença na AR, o efeito desses fármacos no tecido muscular dos pacientes com AR ainda permanece pouco claro. Desse modo, a pergunta norteadora da presente dissertação é: qual o efeito do tratamento com MMCDs na massa muscular de pacientes com AR ? Portanto, a dissertação segue a disposição de: uma revisão da literatura, seguida de um artigo de revisão sistemática com meta-análise, o qual busca responder à pergunta norteadora desta dissertação.

O objetivo desta revisão sistemática da literatura é investigar o efeito do tratamento com MMCDs sobre o músculo esquelético em pacientes com AR.

2- Revisão da literatura

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

A seguinte revisão da literatura focou as buscas em estudos que relacionam os aspectos musculares na artrite reumatoide com o efeito dos diversos tratamentos farmacológicos nesses aspectos. As bases de dados eletrônicas utilizadas foram: Pubmed, Cochrane Library e Embase. As buscas foram feitas através dos termos: “Rheumatoid arthritis”, “Antirheumatic agents”, “Methotrexate”, “Leflunomide”, “Sulfonamides”, “Hydroxychloroquine”, “Glucocorticoids”, “Tumor necrosis factor”, “Interleukin-6”, “Janus Kinases”, “Muscle”, “Skeletal”, “Body composition”, “Cachexia”, “Sarcopenia”.

2.2 – Formato PICO/PICOS

Revisões sistemáticas e/ou metas-análise são baseadas em uma questão determinada a responder um problema clínico, podendo essa questão ser descrita em formato PICO/PICOS. Portanto, esta revisão

sistemática com meta-análise foi baseada em uma questão focada descrita em um formato PICO/PICOS. A tabela 1 demonstra a estratégia estabelecida em nossa revisão.

2. 3- Artrite Reumatoide

2.3.1 Características clínicas

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, sistêmica, erosiva e simétrica e de caráter inflamatório (1). A AR tem como característica a inflamação crônica da membrana sinovial de articulações periféricas (1). Os principais sintomas clínicos articulares da doença incluem: dor e rigidez articular; e redução ou perda dos movimentos. Além das manifestações articulares, sabe-se que a AR causa diversas manifestações extra articulares como fraqueza muscular, uveíte, vasculite, doenças cutâneas e acometimento de órgãos como rins, coração e sistema nervoso (3). Essas condições podem vir a provocar comorbidades severas como distúrbios cardíacos, síndromes metabólicas, lesão pulmonar e renal junto ao acometimento articular, causando aumento do risco de mortalidade na doença (2). Além disso, as manifestações articulares e inflamação sistêmica acabam incapacitando os pacientes levando diminuição de massa muscular esquelética e função física, caracterizando o quadro de sarcopenia (15).

2.3.2- Etiologia e aspectos epidemiológicos

A AR possui prevalência mundial que varia entre 0,5% e 1% e uma prevalência de 0,46% no Brasil. Ela acomete duas vezes mais mulheres do que homens. (4,5) e sua incidência aumenta com a idade, atingindo um pico na quinta década de vida. Apesar de ser destacado o envolvimento de fatores genéticos e ambientais para o desenvolvimento da doença, a etiologia da AR não é totalmente conhecida. A predisposição à doença e a exposição aos fatores ambientais importantes, pode levar a ocorrência de um evento presente na doença chamado de quebra de tolerância, caracterizado pelo gatilho molecular que resultará na ativação da defesa contra o próprio e produção de autoanticorpos (6).

Dentre os indicadores de participação genética estudados destacam-se, além da herdabilidade (6), o envolvimento de mais de cem loci gênicos associados ao risco de desenvolver AR, sendo a maioria relacionados à expressão de componentes do sistema imune, como os loci do antígeno leucocitário humano (HLA)(6,7). A maioria dos genes presentes nessa região codificam moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) de classe II, molécula responsável por apresentar antígenos para células da resposta imune. Dessa forma, mutações nos genes dessa região (principalmente HLADR01/04) podem implicar em perda da tolerância e consequente apresentação de auto antígenos às células T (15). Junto a isso, fatores ambientais como tabagismo, agentes infecciosos, dieta e perfil alterado de microbiota estão relacionados com aumento no risco de AR (7,8,16). De fato, o tabagismo é o fator ambiental mais importante no desenvolvimento da AR, embora a principal associação seja em pacientes com fator reumatoide e anticorpos contra proteínas citrulinadas positivos (17, 18). Outro fator que está associado com o desenvolvimento de AR é a exposição a determinados agentes infecciosos, podendo estes levarem a uma reação exacerbada e a produção de autoanticorpos. Um desses agentes, com reconhecida capacidade de causar essa interação é o vírus Epstein-Barr, tendo esse uma composição antigênica similar a alguns antígenos importantes na AR (19). Esse vírus interage causando uma produção excessiva de anticorpos contra os antígenos similares, podendo, ocasionalmente, fazer com que a defesa do organismo se vire contra o próprio (20). Outro patógeno que age dessa forma e pode causar o aparecimento de AR é o Citomegalovírus (21). Ainda, um grande fator presente também na patogênese da AR são os hábitos nutricionais e dieta da população (22). Sabe-se que alguns alimentos induzem inflamação e expressão de fatores que participam dos processos inflamatórios (23). De fato, alguns alimentos como: carboidratos e gorduras atuam nesse sentido (24). Ainda, a dieta desbalanceada pode acarretar disbiose da microbiota intestinal (25), fator que também pode vir a estar atrelado ao desenvolvimento

da doença (26). Além desses fatores, a exposição à sílica (27), baixo índice econômico (28) e influência hormonal (29) são fatores de risco importantes.

2.3.3- Fisiopatologia da artrite reumatoide

A fisiopatologia da AR envolve mecanismos celulares, moleculares e epigenéticos alterados que resultam no estabelecimento de autoimunidade e inflamação persistente (1).

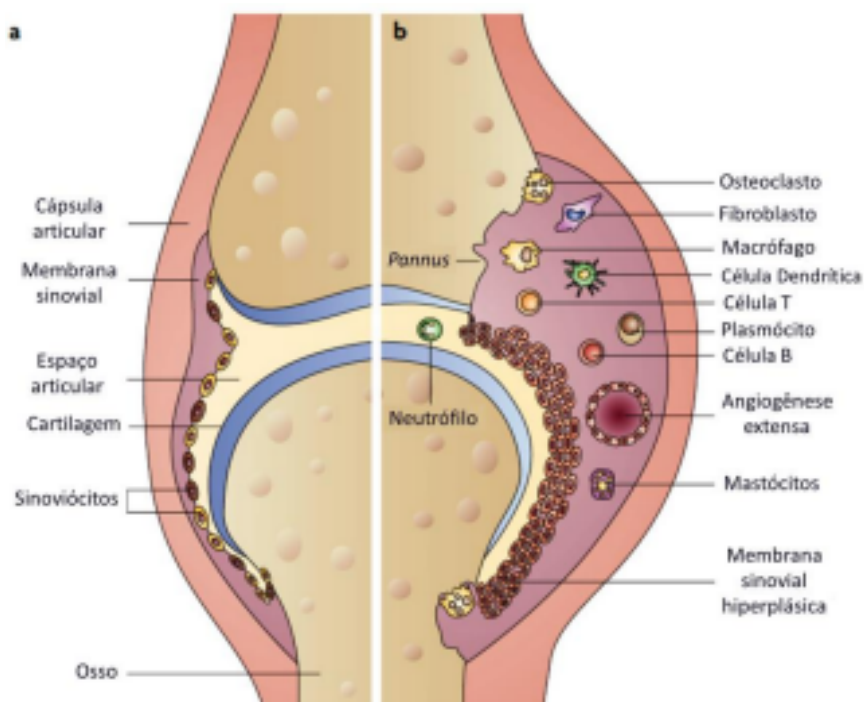


Figura 1. Desenho esquemático adaptado do corte transversal de uma articulação. De um lado são apresentados os principais aspectos de uma articulação normal (figura 1a). Ao lado da figura 1a, temos os aspectos de uma articulação com processo inflamatório característico de um paciente com artrite reumatoide (figura 1b). Fonte: Smolen J. S.; Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. Nat. Rev. Drug Discovery 2003 (94).

O evento inicial é um processo inflamatório na membrana sinovial, decorrente primeiramente da infiltração e acúmulo de leucócitos, principalmente neutrófilos atraídos por moléculas de adesão e quimiocinas expressas no endotélio de microvasos da sinóvia e, posteriormente, da infiltração e/ou ativação local de macrófagos, células T (principalmente CD4+) e B, plasmócitos, mastócitos e células dendríticas, que comumente formam estruturas parecidas com folículos linfóides (7, 8).

Os sinoviócitos (macrófagos e fibroblastos sinoviais) se tornam hipertróficos e aumentam sua proliferação, gerando hiperplasia da membrana sinovial. A membrana sinovial hiperplásica, juntamente com o infiltrado celular e a neoangiogênese, formam um tecido altamente invasivo conhecido como *pannus*, que invade o osso e degradam a cartilagem, levando à destruição progressiva da articulação (7, 8).

Muitas células estão envolvidas na fisiopatologia da AR (Figura 2). Os neutrófilos contribuem para a inflamação da membrana sinovial através da síntese de prostaglandinas, proteases e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, além de secretar fator de necrose tumoral (TNF) (6). Células B são precursoras de plasmócitos secretores de autoanticorpos, processam e apresentam antígenos promovendo a ativação de células T e secretam citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL)-6 e TNF- α (44). Macrófagos liberam TNF- α , IL-1 β , IL-6, espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e metaloproteinases (MMPs), além de realizarem fagocitose e apresentação de antígenos (7).

Os fibroblastos sinoviais (FLS) em pacientes com AR assumem um fenótipo agressivo e tumoral, com inibição por contato diminuído, resistência à apoptose e migração aumentada. Essas células secretam MMPs, moléculas de adesão e o ligante do receptor ativador do fator nuclear κ B (RANKL), que promove a diferenciação de osteoclastos, os quais promovem reabsorção óssea e dano ao osso subjacente à cartilagem articular (30). Adicionalmente, um estudo demonstrou que os FLS de pacientes com AR possuem a habilidade de migrar de uma articulação à outra, sugerindo como a poliartrite pode se desenvolver (31).

As células T CD4+ que produzem IL-2 e interferon gama (IFN- γ) apresentam uma polaridade de resposta Th1 (9). Embora a AR seja considerada uma doença mediada por células Th1, o papel das células Th17 no processo de destruição articular vem ganhando importância. Essas células produzem IL-17 e TNF- α que, sinergicamente, promovem a ativação de FLS e condrócitos (7).

Adicionalmente à inflamação e dano articular, ocorre o dano à cartilagem e ao osso subjacente à cartilagem articular. O dano da cartilagem ocorre através da secreção de MMPs por macrófagos e FLS constituintes do *pannus*, que desorganiza a rede de colágeno do tipo II, alterando o conteúdo de glicosaminoglicanos e a retenção de água, levando a degeneração do tecido. Adicionalmente, o potencial de regeneração do tecido está limitado, uma vez que citocinas presentes no ambiente articular doente, principalmente IL-1 e IL-17, e espécies reativas de nitrogênio promovem a apoptose dos condrócitos, tipo celular que regula a formação e clivagem da matriz cartilaginosa (7, 8). O dano ao tecido ósseo é mediado pelos osteoclastos, que tem sua diferenciação ativada por RANKL, TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-17 (32).

A inflamação na membrana sinovial é gerada como consequência da ativação da resposta imune (33). A sinovite na AR é caracterizada pela infiltração e proliferação leucocitária na membrana, sendo inicialmente composta por células da imunidade inata (neutrófilos, monócitos, macrófagos, células dendríticas (CD) e mastócitos) que posteriormente irão recrutar células da imunidade adaptativa (células T, células B e plasmócitos) (Figura 1) (33). Na presença de citocinas como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6), o perfil dos fibroblastos e macrófagos sinoviais se altera e culmina na secreção de moléculas como metaloproteinases e colagenases, que estimulam a invasão dos fibroblastos sinoviais (33). Junto a isso, a presença de espécies pró-inflamatórias também induz angiogênese e limita a regeneração dos condrócitos. Com isso, ocorre a formação de um tecido invasivo e agressivo, denominado *pannus*, que acaba por degradar e invadir os tecidos adjacentes como o tecido cartilaginoso e ósseo (34).

2.4 - Alterações na composição corporal na AR

Frequentemente são observadas condições de desequilíbrio de composição corporal na AR e em outras doenças reumáticas [15,16]. Dessa forma, inúmeros termos têm sido utilizados para descrever as alterações na

composição corporal em pacientes com AR, incluindo sarcopenia, sarcopenia obesa, caquexia reumatoide e caquexia clássica [17,18]. De acordo com Cruz-Jentoff (2019), sarcopenia é considerada uma doença muscular em que os indivíduos acometidos possuem diminuição da massa muscular associada com força e função muscular prejudicadas (13). Sarcopenia obesa, por sua vez, é a condição na qual o paciente apresenta junto com a sarcopenia também o aumento de massa gorda (14). Já a caquexia reumatoide ocorre quando o paciente apresenta perda de massa magra e aumento de massa gorda concomitante, decorrente da inflamação da doença (36,37). Existem diversos métodos usados para avaliar a composição corporal, sendo as mais comumente utilizadas a tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética nuclear, absorciometria de raios-X de energia dupla (DEXA), impedância bioelétrica (BIA) e medidas antropométricas (38,39).

Estudos recentes demonstram uma prevalência de sarcopenia de 17,1% a 37,1% em pacientes com AR [15,16]. Da mesma forma, a prevalência de caquexia reumatoide foi estimada em 19% a 32% [19]. Por outro lado, Tsai *et al*, 2020 em uma revisão sistemática com meta-análise, demonstraram que a prevalência de sarcopenia em pacientes com AR foi de 35%, dentre esses, 39.9% de mulheres e 33.3% de homens (40). Além disso, esse estudo mostrou vários fatores de risco significantes para o aparecimento de sarcopenia como idade, sexo feminino, proteína c reativa (PCR), questionário HAQ (HAQ) e fator reumatoide (FR) positivo (40). Por outro lado, nosso grupo mostrou que a caquexia reumatoide é bastante prevalente em pacientes com AR, mas que caquexia clássica não foi observada (41). Além disso, a caquexia reumatoide nos pacientes, bem como os fatores relacionados com esse acometimento, especialmente função física, podem ser influenciados pela atividade da doença (41).

Quanto às alterações na adiposidade dos pacientes com AR, eles apresentaram maior redistribuição de massa gorda no tronco do que pacientes saudáveis (42, 43), e pacientes com atividade de doença alta/moderada mostraram maior índice de massa gorda do que pacientes com atividade da doença baixa. Ainda, pacientes com AR tiveram média de índice

de massa gorda 4% maior quando comparado à pacientes sem AR (43). Analisando a presença de gordura intra e intermuscular, um estudo demonstrou que o acúmulo de gordura muscular em pacientes com AR é maior do que em pacientes saudáveis (44).

2.4.1- Perda muscular na AR

Estudos reportaram que mesmo pacientes com AR que recebem tratamento intensivo adequado têm 10% menos, proporcionalmente, massa magra apendicular comparado aos controles saudáveis (42,45). Da mesma forma, após ajustar a massa magra pela massa gorda, pacientes com AR mostraram ter menor índice de massa magra apendicular e menor densidade muscular quando comparados aos saudáveis (46,47). Quando analisada a arquitetura muscular de pacientes com AR, os estudos mostram que os pacientes acometidos apresentam menor espessura muscular e menor ângulo de penação, quando feita a comparação com controles saudáveis (48). Na contração, não foram observadas alterações na ativação muscular do quadríceps, medida por eletromiografia durante testes isométricos, e no comprimento fascicular (48).

Apesar de não serem completamente elucidados, diversos mecanismos são propostos para a perda muscular na AR. Dentre os mecanismos que recebem mais destaque está o envolvimento da liberação de citocinas inflamatórias como IL-6, TNF- α , interleucina 1 beta (IL1- β) e outras (49). A IL-6 tem um papel dualístico quanto sua ação no músculo, dependendo da célula que secreta essa em citocina e do tipo de liberação crônica ou aguda (49). Quando em situações de inflamação não resolvida, a liberação persistente de IL-6 pelas células imunes resulta um papel negativo no tecido muscular, induzindo principalmente catabolismo (50). Sua sinalização ocorre após ligação com seus receptores, esses podendo ser tanto o de membrana quanto o receptor solúvel. (51). A internalização do sinal e passagem do sinal para o núcleo é feito pela rota da JAK/STAT (52) induzindo, por fim, a expressão de genes como os de proteínas “*RING-finger*” de músculo 1 (MuRF1, do inglês *muscle RING-fingerprotein 1*, atrogina,

caspases, catépsinas e unidades do complexo ubiquitina-proteossomo (53). Já o TNF- α e a IL1- β destacam-se como principais mediadores da perda muscular em AR ao induzir catabolismo (49). Sabe-se do papel catabólico do TNF- α da ativação do sistema ubiquitina/proteossomo ao induzir a degradação de kappa B alfa/beta (IKB α/β) através da enzima I κ Bcinase e ativar o fator nuclear $\kappa\beta$ (Nf- $\kappa\beta$) e subsequente expressão das ligases de E3, MuRF1 e atroginina/MAFbx (54). Somando-se a isso, o TNF- α ainda atua na inibição da miogênese, e retroalimentação da inflamação levando também perda muscular (49). Ainda, o TNF- α causa perda muscular indiretamente por dessensibilizar os tecidos à insulina, sinalizando-os para a inibição da expressão de transportadores de glicose tipo 4 nos tecidos adiposo, muscular e cardíaco (55). Outro mecanismo pelo qual o TNF- α contribui com a dessensibilização à insulina é a fosforilação da serina no substrato do receptor de insulina 1 (IRS-1), levando à perda da sinalização a jusante (56).

Ademais, a via da miostatina está envolvida na indução da atrofia do músculo esquelético em muitas formas de doença (57). Essa é uma proteína da família TGF- β que regula de maneira negativa a massa muscular esquelética, é sintetizada pelo músculo na sua forma latente e secretada em associação a um propeptídeo. O complexo propeptídeo-miostatina sofre clivagens proteolíticas e dissociações para a liberação do componente ativo. A proteína na sua forma ativa é capaz de interagir com seu receptor de membrana (Activina IIB) e, assim, exercer seu efeito supressor sobre o crescimento muscular (58). Além disso, sabe-se que a miostatina também atua de modo a ativar o sistema ubiquitina-proteossomo (54). Uma das principais funções da miostatina é a regulação negativa da miogênese, por meio da inibição da proliferação de células-satélite durante a regeneração (59), sendo que este processo é regulado, dentre outros, pela expressão de MyoD, Myf5, miogenina e MRF4. Estudos sugerem que a MyoD e a Myf5 promovem a ativação das células e a sua diferenciação em mioblastos, enquanto a miogenina e o MRF4 promovem a maturação da fibra muscular (60).

Além dos mediadores TNF e IL-6, a via da Janus quinase/sinal transdutor e ativador de transcrição (JAK/STAT) está participando da sinalização intracelular de várias citocinas e vem sendo estudada recentemente e apontada como uma importante rota na patofisiologia muscular (61). A JAK/STAT é um complexo que ativa uma cascata intracelular e resulta no direcionamento das moléculas STAT para promover a transcrição de genes envolvidos em diversos processos biológicos, tais como diferenciação celular, migração, apoptose, inflamação, câncer, desenvolvimento do sistema imune e resposta celular (62). A ativação da rota é causada principalmente pela resposta à IFN- γ e IL-6 (63,64), apesar de estudos já mostrarem que o TNF- α é capaz de promover a fosforilação de STAT3 e, indiretamente, influenciar na ativação da via JAK/STAT (65). O principal desfecho da ativação da rota JAK/STAT no tecido muscular é a diferenciação de células satélites musculares, importantes células envolvidas no reparo e crescimento de fibras musculares (62,66). Esse mecanismo é importante na prática de exercícios, onde a liberação repentina e aguda de IL-6 induz a diferenciação de progenitores, a partir da STAT3, e regeneração do músculo lesado (67). Em um modelo de *Knockout* para STAT3, foi verificada uma diminuição na diferenciação de células progenitoras musculares e consequente déficit na regeneração muscular (68). O mesmo processo não ocorre frente a um estresse contínuo. De fato, a liberação de IL-6 em doenças inflamatórias crônicas como AR é elevada e constante, e estudos mostram que nesse contexto a ativação de STAT3 induz atrofia muscular (69). Em estudo de animais submetidos a super expressão de IL-6 foi vista atrofia do músculo esquelético, revertida com inibição do receptor de IL-6 (70). Em resumo, no processo de catabolismo presente na perda de massa muscular temos, simultaneamente, a ligação dos mediadores TNF, IL-6 e miostatina que ativam suas respectivas sinalizações. Essas ligações, em última instância, irão ativar a transcrição de genes responsáveis por degradação proteica, autofagia, apoptose e retroalimentação da inflamação, além da inibição das vias anabólicas (Figura 2).

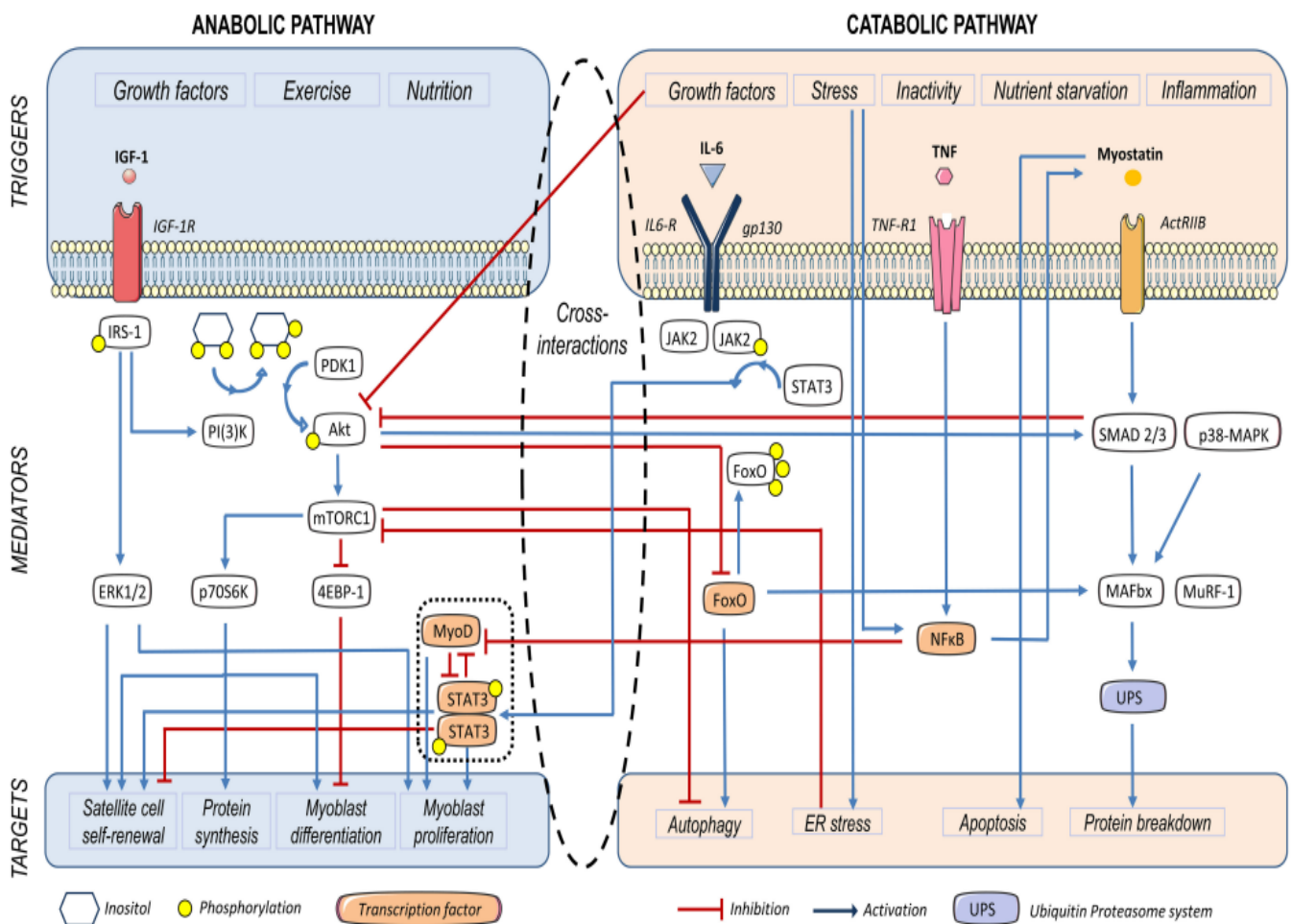


Fig.2 Principais mediadores moleculares da sarcopenia. Adaptado de Herrero-Beaumont et al, 2018 (50) IGF-1: insulin growth factor 1; IGF-1R: insulin growth factor 1 receptor; IRS-1: insulin receptor substrate 1; ERK: extracellular signal-regulated kinases; PI(3)K: phosphatidylinositol-3-kinase; PDK1: Phosphoinositide-dependent kinase-1; Akt: protein kinase B; mTORC1: mammalian target of rapamycin complex 1; FoxO: Forkhead O; UPS: ubiquitin proteasome system; MAPK: mitogen activated protein kinases; NFkB :nuclear factor κ ; MAFbx: Muscle Atrophy F-box.

2.4.2 - Métodos de avaliação de massa muscular

2.4.2.1 - Bioimpedância

Bioimpedância (BIA) é um método bastante comum empregado para avaliar a composição corporal de pacientes na prática clínica e em pesquisas científicas. O conceito da técnica se baseia em registrar a impedância a um impulso elétrico dos diferentes tecidos corporais (71). Nesse sentido, tecidos com maior conteúdo de água, como tecido muscular, apresentam impedância

diferente de tecidos com maior conteúdo de lipídios, por exemplo (71). Para a avaliação de sarcopenia, podemos utilizar o parâmetro gerado pela BIA de massa muscular esquelética (SM do inglês *skeletal mass*) em quilogramas. Esse parâmetro ainda pode ser ajustado para índice de massa esquelética (SMI do inglês *skeletal mass index*) dividindo o valor em quilogramas por metros (72). Outros parâmetros de massa muscular também podem ser gerados como massa magra apendicular, que considera somente a massa muscular de braços e pernas e se exclui a massa do tronco (72). Utilizando o consenso do Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em pessoas Idosas (EWGSOP, do inglês *European Working Group on Sarcopenia*) podemos definir como baixa massa muscular pacientes com SMI abaixo de 8.87 e 6.42kg/m² para homens e mulheres respectivamente (73). As vantagens da BIA são: o baixo custo, a facilidade de uso, a reprodutibilidade e a versatilidade. Além disso, seu uso já foi validado em populações multiétnicas, de diferentes idades e para diferenciação entre gêneros (73). Como desvantagens temos que os resultados da BIA podem ser apresentar confundidores, dependendo da condição do paciente, como retenção de líquido e condição inflamatória (74).

2.4.2.2 - Absorciometria de raios-x de dupla energia

A Absorciometria de raio x de dupla energia (*DEXA*, do inglês *dual energy x-ray absorptiometry*) é a técnica mais popular de medição de composição corporal. Essa técnica se baseia na emissão de raios-x e em como os diferentes tecidos absorvem esses raios-x. Ao contato com o corpo, dependendo do tecido, os fótons interagem e sua contagem é atenuada. Tecidos moles como músculo e gordura, restringem menos a passagem de fótons do que tecidos duros como o tecido ósseo, por exemplo (75). A principal vantagem da DEXA é poder estimar e separar a medida dos três compartimentos de composição corporal (músculo, gordura e osso), bem como a separação por região do corpo (76). A grande desvantagem é que a DEXA não é um equipamento portátil, sendo seu uso restrito ao local onde está instalado (76). Assim como na BIA, podemos medir pela DEXA,

parâmetros musculares como massa magra, massa magra apendicular e as medidas geradas pelos métodos são comparáveis e validadas (77) .

2.5 – Manejo farmacológico da AR

O tratamento para AR deve levar em conta a severidade da doença e tem como objetivo diminuir sua atividade e retardar a destruição das articulações. Nesse contexto, as drogas mais utilizadas para controle de AR são os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), glicocorticóides e os medicamentos antirreumáticos modificadores do curso da doença (MMCDs) (78); outras intervenções como prática de exercícios físicos e dietas também podem ser importantes para a melhora do quadro da doença (80,81). Os glicocorticóides (GC) são uma classe de medicamentos utilizados para tratar pacientes de várias doenças e são a classe de medicamentos imunossupressores mais utilizados globalmente (82). Em AR, GC não apenas têm potente efeito anti-inflamatório como também possuem propriedades de modificadores do curso da doença, com marcantes benefícios na progressão radiológica dos pacientes (83). Esses fármacos são recomendados como escolha de tratamento inicial de curto prazo ou terapia de transição ao iniciar ou trocar outros fármacos antirreumáticos (84). MMCDs são fármacos que possuem a capacidade de melhorar a atividade da doença e prevenir o dano articular na AR. São classificados como: MMCDs sintéticos convencionais (MMCDsc), subclasse que compreende principalmente o metotrexato (MTX), mas também a leflunomida, sulfassalazina e hidroxiclороquina (1); MMCDs biológicos (MMCDb) e MMCDs sintéticos alvo-específicos (MMCDsae), sendo a primeira etapa de tratamento composta pelos MMCDsc, com os MMCDsae e MMCDb reservados para etapas seguintes caso não-resposta pelo paciente. Apesar de sabermos o efeito benéfico dessas classes de fármacos na atividade da doença, ainda há a necessidade de se estudar e verificar o efeito de cada grande classe na composição corporal e principalmente na massa muscular de pacientes com AR.

2.6- Efeito do tratamento farmacológico na composição corporal em pacientes com AR

2.6.1- Glicocorticóides

Os glicocorticóides, outra classe de fármacos utilizados no tratamento da AR, também são capazes de diminuir a atividade de células do sistema imune e reduzir a inflamação. É descrito que essas moléculas, assim como seus análogos endógenos, são capazes de sinalizar a expressão de genes que regulam a resposta imune de forma anti-inflamatória. Sabe-se que os glicocorticóides agem inibindo a secreção de uma gama de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-17, IL-11 e TNF- α . Da mesma forma, atuam inibindo a apresentação de antígenos, a co-estimulação do linfócito T, a expressão de receptor de célula T e a produção de anticorpos. Assim como os outros fármacos, o uso de glicocorticóides pode causar efeitos indesejáveis como a síndrome de Cushing, na qual o paciente pode apresentar sintomas como ulceração gastrointestinal, retenção de líquidos, hipertensão, imunossupressão, complicações glicêmicas, distúrbios de humor, entre outros (85).

Sobre o efeito dos GCs no músculo, os autores descrevem que uma dose de 120mg intramuscular desenvolve perda muscular substancial após 4 semanas (86). Além disso, outro estudo verificando o efeito dessa classe de fármaco na composição corporal de pacientes com AR que utilizam uma dose maior ou igual a 3,25 mg/dia, verificou-se um aumento do risco para desenvolvimento de sarcopenia (87). Ainda, em estudo com 620 pacientes com AR foi observado que a utilização prévia de GCs está relacionada com uma diminuição de massa livre de gordura e de indicadores musculares como massa muscular apendicular quando comparado com pacientes que utilizaram previamente unicamente MMCDs (88);. Por fim, o uso de GCs também está associado com uma deterioração dos parâmetros de qualidade e função muscular, indicando desenvolvimento de sarcopenia (89).

2.6.2- MMCDsc

Comumente a primeira escolha para o tratamento de AR, os MMCDsc agem bloqueando rotas críticas da patofisiologia da AR, como a síntese de folato, sinalização de citocinas como IL-2 e IL-6 e bloqueando a ativação do fator de transcrição NF- κ B (90). Apesar disso, sua ação no tecido muscular ainda é debatida e apenas alguns estudos avaliando essa ação estão disponíveis.

Referente ao metotrexato, sua ação no músculo foi indicada como benéfica em potencial, baseada em alguns estudos. De fato, um estudo com células mioblastos mostrou efeito deste fármaco em melhorar o metabolismo energético dessas células pela ativação indireta de AMPk, levando à oxidação lipídica e indução de captação de glicose (90). Além disso, o tratamento com MTX foi capaz de reduzir significativamente a perda de tibial anterior, músculo extensor dos dedos e gastrocnêmio em modelo murino de artrite (91). Em respeito a ensaios clínicos, o uso de MTX não mostrou ser superior ao tratamento com etanercepte, um inibidor de TNF- α , nos parâmetros de massa magra e massa gorda. (92).

A utilização de leflunomida parece também ter certo efeito no tecido muscular. Em modelo animal de miastenia Gravis, uma doença autoimune que interfere na contração muscular, a leflunomida foi capaz de bloquear o desenvolvimento da doença e melhorar a fraqueza muscular causada pela doença (93). Ainda no mesmo estudo, foi avaliado também o efeito do metabólito da leflunomida a771726 em células miotubulares. O metabólito em questão foi capaz de aumentar a captação de glicose nessas células em cultura. Baseado nisso, a leflunomida pode também ter efeito positivo no metabolismo energético de células musculares (93).

2.6.3- MMCDb

Alternativas mais recentes para o tratamento de AR e outras doenças reumáticas, os MMCDb possuem também, destacada eficácia no tratamento dessas doenças. Devido à sua ação mais direcionada, se discute também, sobre o efeito desses fármacos no tecido muscular. De fato, um estudo

recente sugeriu a capacidade do tratamento por 12 meses com MMCDb de reduzir o risco de quedas, aumentar a força muscular e agilidade de pacientes mostrando uma possível ação desses fármacos na função muscular (94). Por outro lado, em estudo recente de nosso grupo, o uso de 12 meses de MMCDb foi associado a nenhuma diferença na composição corporal de pacientes com AR (22).

Entre os mais promissores e eficazes MMCDb estão os direcionados ao bloqueio do TNF- α e incluem, por exemplo, os fármacos: infliximabe, etanercepte, adalimumabe, certolizumabe e golimumabe. Apesar de seu grande potencial em tratar a atividade de AR, o seu efeito no mesmo ainda necessita de investigação. No entanto, temos certa evidência da ação de anti-TNFs no músculo. Por exemplo, em estudo com animais submetidos a exercício físico, verificou-se que o infliximabe foi capaz de reduzir a expressão de citocinas inflamatórias no tecido muscular, além de aumentar a expressão de fatores relacionados com a regeneração muscular como M-caderina e myf-6 (95). Já em seres humanos, em estudo com etanercept, a terapia com o anti-TNF foi associada com ganho de peso e aumento na massa gorda com impacto limitado na massa muscular (92). Da mesma forma, o tratamento com infliximabe em pacientes não responsivos ao MTX, resultou no aumento de massa gorda sem alterações na massa magra (93). Ainda, Toussirot et al. (2020) (96) e Metsios et al. (2007) (97) mostraram em seus estudos mais evidências da relação da terapia de anti-TNF com o aumento na massa gorda combinado com nenhuma alteração na massa magra.

Outra subclasse de MMCDb são os inibidores de IL-6, tendo como representantes fármacos como tocilizumabe. Quanto à sua ação na composição corporal, alguns estudos destacam esses fármacos de forma positiva. De fato, foi demonstrado que após um ano de tratamento com tocilizumabe, pacientes com AR apresentaram aumento de peso, aumento significativo de massa livre de gordura e massa magra apendicular (98). Corroborando com esses resultados, outro estudo recente também associou

o tratamento com tocilizumabe com ganho de massa magra, sem alterações na massa gorda em pacientes com AR (99).

2.6.4 - Inibidores de JAK

A família JAK consiste de quatro proteínas tirosinas quinases não receptoras: JAK1, JAK2, JAK3 e tirosina quinase 2 (TYK2). A família de fatores de transcrição STAT consiste de sete proteínas: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b e STAT6. Cada proteína JAK tem especificidade para um conjunto diferente de receptores de citocinas e, além disso, cada receptor de citocina requer pelo menos duas JAKs associadas para sinalizar. A ligação de citocinas promove a ativação das JAKs associadas ao receptor. Com isso, as JAKs passam a atuar como locais de ancoragem para as STATs, as quais, após serem fosforiladas pelas JAKs, dissociam-se das unidades receptoras, formam homodímeros e são translocadas para o núcleo celular, onde regulam a transcrição gênica (61). O tofacitinibe, por exemplo, age de forma seletiva sobre JAK1, JAK2, JAK3 e, em menor extensão, TYK2. A inibição de JAK3 e JAK1 por este medicamento bloqueia a sinalização de várias citocinas, incluindo IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21, que são citocinas importantes para a ativação, desenvolvimento, homeostase, proliferação e função de linfócitos (61). A inibição de sua sinalização pode resultar em modulação de múltiplos aspectos da resposta imune. Além disso, a inibição da JAK1 resulta na atenuação da sinalização por citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6 e IFN- γ (61). Dessa maneira, já foi reportado que o tratamento com tofacitinibe promove, na articulação, restrição no recrutamento de células T e de outros leucócitos reduzindo a inflamação sinovial e o dano articular estrutural em pacientes com AR (100).

Quanto a sua ação na composição corporal, assim como os outros MMCDb, ainda temos poucos estudos que sugerem algum efeito. Em um desses estudos, pacientes com AR que utilizaram tofacitinibe apresentaram 4,2% de incremento de peso (100). A respeito da ação no músculo, um único estudo comparou 4 pacientes que utilizaram tofacitinibe com outros 4 que

utilizaram outros MMCDs e mostrou que os pacientes que receberam tofacitinibe tiveram ganho de massa gorda, enquanto os outros pacientes não tiveram alteração em sua composição corporal (101).

3- Marco conceitual

A artrite reumatóide (AR) é uma doença autoimune, inflamatória, crônica e erosiva. O processo inflamatório da AR provoca alterações no metabolismo energético e proteico, desencadeando diversas comorbidades como doença cardiovascular, síndrome metabólica, perda de massa muscular, fraqueza e incapacidade física. Estas comorbidades têm efeito direto na piora da qualidade de vida dos pacientes e aumento da mortalidade. As drogas modificadoras do curso da doença (MMCDs) tanto sintéticas quanto biológicas são utilizadas como tratamento para a AR no controle dos principais aspectos clínicos relacionados à inflamação. Apesar disto, quando o assunto é o efeito desses fármacos no tecido muscular, ainda não há consenso na literatura.

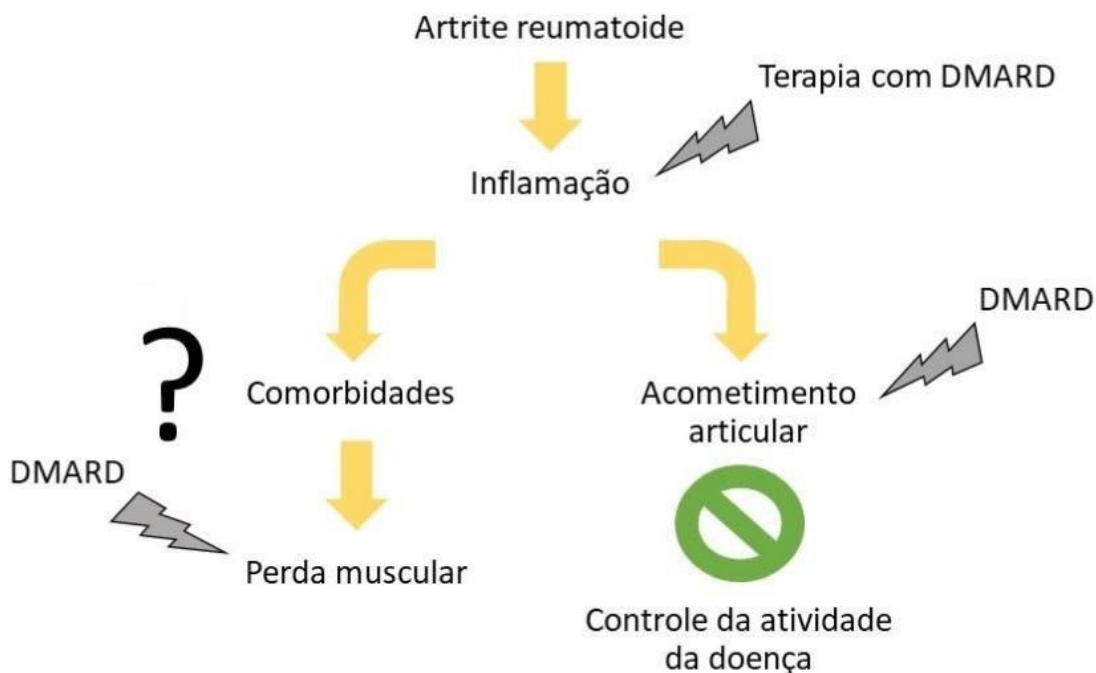


Fig. 3- Marco conceitual do trabalho

4- Justificativa

Em função do característico ambiente inflamatório sistêmico presente na artrite reumatoide, os pacientes acometidos por essas doenças estão sujeitos a manifestações extra articulares, como o acometimento muscular esquelético. Esse acometimento pode levar à perda de massa muscular e diminuição da função e desempenho do músculo, caracterizando a condição de sarcopenia. Pacientes com sarcopenia tendem a apresentar altos índices de incapacidade física, o que impacta consideravelmente em sua qualidade de vida, além de comprovado aumento na mortalidade. Os tratamentos para a

AR são eficazes em tratar a atividade da doença dos pacientes, porém seu efeito na condição de sarcopenia permanece não elucidado.

5- Objetivo

5.1- Objetivo Principal

O principal objetivo desta revisão sistemática com meta-análise é avaliar o efeito do tratamento com MMCDs sobre os parâmetros musculares de pacientes com Artrite Reumatoide.

5.2- Objetivos Secundários

- Comparar o efeito dos diferentes tipos de MMCDs nos parâmetros musculares de pacientes com AR.

6- Referências

- 1- Smolen, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B. (2016). *Rheumatoid Arthritis. The Lancet*, 388(10055), 2023–2038.doi:10.1016/s0140-6736(16)30173-8
- 2- Scott, D. L., Wolfe, F., & Huizinga, T. W. (2010). *Rheumatoid Arthritis. The Lancet*, 376(9746), 1094–1108.doi:10.1016/s0140-6736(10)60826-4
- 3- Dougados, M. (2016). *Comorbidities in rheumatoid arthritis. Current Opinion in Rheumatology*, 28(3), 282–288.doi:10.1097/bor.0000000000000267
- 4- Alamanos, Y., Voulgari, P. V., Drosos, A. A. (2006). *Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based On The 1987 American College of Rheumatology Criteria: A Systematic Review. Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 36(3), 182–188.
- 5- SENNA, Erika Rodrigues et al. Prevalence Of Rheumatic Diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *The Journal of rheumatology*, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 594–7, 2004.
- 6- Silman AJ, Pearson JE, Pincus T, et al. Epidemiology And Genetics Of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4 (suppl 3): S265–72.
- 7- Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results From a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 732–35.
- 8- Sabharwal UK, Vaughan JH, Fong S, Bennett PH, Carson DA, Curd JG. Activation of the classical pathway of complement by rheumatoid factors. Assessment by radioimmunoassay for C4. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 161–67.
- 9- Anquetil F, Clavel C, Offer G, Serre G, Sebbag M. IgM and IgA rheumatoid factors purified from rheumatoid arthritis sera boost the Fc receptor- and complement-dependent effector functions of the disease-specific anti-citrullinated protein autoantibodies. *J Immunol* 2015; 194: 3664–74.
- 10- 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 [Internet]*. 2019;29(4):589–95.
- 11- Vlietstra L, Stebbings S, Meredith-Jones K, Abbott JH, Treharne GJ, et al. (2019) Sarcopenia in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The association with self-reported fatigue, physical function and obesity. *PLOS ONE* 14(6): e0217462.

- 12- 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;
- 13- 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;48(1):16–31.
- 14- Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev*. 2017 May;35:200-221. doi: 10.1016/j.arr.2016.09.008. Epub 2016 Oct 1. PMID: 27702700.
- 15- Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility rheumatoid arthritis. *ArthritisRheum*. 1987 Nov;30(11):1205-13. doi: 10.1002/art.1780301102. PMID: 2446635.
- 16- Ebringer A, Wilson C. HLA molecules, bacteria and autoimmunity. *J Med Microbiol* 2000; 49: 305–11.
- 17- Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, et al. Quantification Of The Influence Of Cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann RheumDis*. 2003; 62: 835-41.
- 18- Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for and etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *ArthritisRheum*. 2006; 54: 38-46.
- 19- Balandraud N, Roudier J. Epstein-Barr Virus And Rheumatoid Arthritis. *Joint BoneSpine*. 2018 Mar;85(2):165-170. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.04.011. Epub 2017 May 9. PMID: 28499895
- 20- Alsbaugh MA, Henle G, Lennette ET, et al. Elevated levels of antibodies to Epstein Barr virus antigens in sera and synovial fluids patients with rheumatoid arthritis. *J ClinInvest*1981;67:1134–40.

- 21- Davignon JL, Combe B, Cantagrel A. Cytomegalovirus Infection: friend or foe in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther.* 2021 Jan 7;23(1):16. doi: 10.1186/s13075-020-02398-3. PMID: 33413603; PMCID: PMC7792325.
- 22- Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG, Iannuccelli C, Di Franco M. Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? *Nutrients.* 2020 May 18;12(5):1456. doi: 10.3390/nu12051456. PMID: 32443535; PMCID: PMC7284442.
- 23- Galland, L. Diet and inflammation. *Nutr. Clin. Pract.* 2010, 25, 634–640. [CrossRef] [PubMed]
- 24- Ma, Y.; Hébert, J.R.; Li, W.; Bertone-Johnson, E.R.; Olendzki, B.; Pagoto, S.L.; Tinker, L.; Rosal, M.C.; Ockene, I.S.; Ockene, J.K. Association between dietary fiber and markers of systemic inflammation in the Women’s Health Initiative Observational Study. *Nutrition* 2008, 24, 941–949. [CrossRef] [PubMed]
- 25- De Santis, S.; Cavalcanti, E.; Mastronardi, M.; Jirillo, E.; Chieppa, M. Nutritional Keys for intestinal barrier modulation. *Front. Immunol.* 2015, 6, 612. [CrossRef] [PubMed]
- 26- Zhong, D.; Wu, C.; Zeng, X.; Wang, Q. The role of gut microbiota in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Clin. Rheum.* 2018, 37, 25–34. [CrossRef]
- 27- Stolt P, Källberg H, Lundberg I, et al. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 582-6.
- 28- Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, et al. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 1588-94.
- 29- Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009; 21: 279-83.
- 30- Bottini N, Firestein G. Duality of fibroblast-like synoviocytes in RA: passive responders and imprinted aggressors. *Nat Rev Rheumatol.* 2013; 9: 10.
- 31- Lefèvre S, Knedla A, Tennie C, et al. Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints. *Nat Med.* 2009; 15: 1414-20.

- 32- Deal C. Bone loss in rheumatoid arthritis: systemic, periarticular, and focal. *Curr Rheumatol Rep.* 2012; 14: 231-7.
- 33- CHOY, Ernest. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, [s. l.], v. 51, n. suppl 5, p. v3–v11, 2012.
- 34- MCINNES, Iain B. ..Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine*, [s. l.], v. 365, n. 23, p. 2205–19, 2011. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1004965>>. Acesso em: 21 jul. 2018.
- 35- Zhao X, Okeke NL, Sharpe O, et al. Circulating immune complexes contain citrullinated fibrinogen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R94.
- 36- Summers GD, Deighton CM, Rennie MJ, Booth AH. Rheumatoid cachexia: a clinical perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Aug;47(8):1124-31. doi: 10.1093/rheumatology/ken146. Epub 2008 Apr 30. PMID: 18448480.
- 37- Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med.* 2000 Oct 17;133(8):622-34. doi: 10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00015. PMID: 11033592.
- 38- Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr [Internet]*. 2016;16(1):1–10.
- 39- Treviño-Aguirre E, López-Teros T, Gutiérrez-Robledo L, Vandewoude M, Pérez-Zepeda M. Availability and use of dual energy X-ray absorptiometry (DXA) and bio-impedance analysis (BIA) for the evaluation of sarcopenia by Belgian and Latin American geriatricians. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5(1):79–81.
- 40- Li TH, Chang YS, Liu CW, Su CF, Tsai HC, Tsao YP, Liao HT, Chen MH, Chuang CC, Yang YY, Tsai CY. The prevalence and risk factors of sarcopenia in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-regression analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2021 Feb;51(1):236-245. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.10.002. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33385864.
- 41- Santo RC, Silva JM, Lora PS, Moro ALD, Freitas EC, Bartikoski BJ, et al. Cachexia in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. *ClinRheumatol*. 2020;
- 42- Reina D, Gómez-Vaquero C, Díaz-Torné C, Solé JMN; Rheumatology Service. Hospital Moisès Broggi. Assessment of nutritional status by dual X-Ray

absorptiometry in women with rheumatoid arthritis: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Feb;98(6):e14361.

43- Turk SA, Van Schaardenburg D, Boers M, De Boer S, Fokker C, Lems WF, et al. Unfavorable body composition is common in early arthritis patients: A case control study. *PLoS One*. 2018;13(3):1–12.

44- Khoja SS, Patterson CG, Goodpaster BH, Delitto A, Piva SR. Skeletal muscle fat in individuals with rheumatoid arthritis compared to healthy adults. *Exp Gerontol [Internet]*. 2020;129(June 2019):110768.

45- Lemmey AB, Wilkinson TJ, Clayton RJ, Sheikh F, Whale J, Jones HSJ, et al. Tight Control Disease Activity Fails To improve body composition or physical function in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology*. 2016;55(10):1736–45.

46- Bryant R. England., Joshua F. Baker, Harlan Sayles, Kaleb Michaud, Liron Caplan, Lisa A. Davis. Body Mass Index, Weight Loss, and Cause-Specific Mortality in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(1):11–8.

47- 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*. 2017;44(12):1777–85.

48- Blum D, Rodrigues R, Geremia JM, Brenol CV, Vaz MA, Xavier RM. Quadriceps Muscle Properties in rheumatoid arthritis: Insights about muscle morphology, activation and functional capacity. *Adv Rheumatol*. 2020;60(1).

49- Thoma, A., & Lightfoot, A. P. (2018). *NF- κ B and Inflammatory Cytokine Signalling: Role in Skeletal Muscle Atrophy*. *Muscle Atrophy*, 267–279. doi:10.1007/978-981-13-1435-3_12

50- Thoma A, Lightfoot AP. NF- κ Band Inflammatory Cytokine Signalling: Role in Skeletal Muscle Atrophy. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1088:267-279. doi: 10.1007/978-981-13-1435-3_12. PMID: 30390256.

51- Tsujinaka T, Fujita J, Ebisui C, Yano M, Kominami E, Suzuki K, Tanaka K, Katsume A, Ohsugi Y, Shiozaki H et al. (1996) Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice. *J Clin Invest* 97, 244–249.

52- Bonetto A, Aydogdu T, Jin X, Zhang Z, Zhan R, Puzis L, Koniaris LG & Zimmers

TA (2012) JAK/STAT3 pathway inhibition blocks skeletal muscle wasting downstream of IL-6 and in experimental cancer cachexia. *Am J PhysiolEndocrinolMetab*303,E410–E421

53- Llovera M, Carbo N, Lopez-Soriano J, Garcia-Martinez C, Busquets S, Alvarez B, Agell N, CostelliP, Lopez-Soriano FJ, Celada A et al. (1998) Different Cytokines Modulate Ubiquitin gene expression in rat skeletal muscle. *CancerLett* 133,83–87.

54- Lecker SH, Solomon V, Mitch WE, Goldberg AL. Muscle protein References breakdown and the critical role of the ubiquitin–proteasome pathway in normal and diseased states. *J Nutr*1999;129:227S–37S.

55- Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. 2008. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol CellBiol* 9:367-77.

56- Fasshauer M, Paschke R. Regulation Of Adipocytokines And Insulin Resistance. *Diabetologia*. 2003 Dec;46(12):1594-603. doi: 10.1007/s00125-003-1228-z. Epub 2003 Nov 6. PMID: 14605806.

57- Murphy KT, Cobani V, Ryall JG, Ibebunjo C, Lynch GS. Acute antibody-directed myostatin inhibition attenuates disuse muscle atrophy and weakness in mice. *J Appl Physiol* (1985). 2011;110(4):1065-72.

58- Bialek P, Parkington J, Li X, Gavin D, Wallace C, Zhang J, et al. A myostatin and activin decoy receptor enhances bone formation in mice. *Bone*. 2014;60:162-71.

59- Langley B, Thomas M, Bishop A, Sharma M, Gilmour S, Kambadur R. Myostatin inhibits myoblast differentiation by down-regulating MyoD expression. *J Biol Chem*. 2002;277(51):49831-40.

60- Yamamoto M, Legendre NP, Biswas AA, Lawton A, Yamamoto S, Tajbakhsh S, Kardon G, Goldhamer DJ. Loss of MyoD and Myf5 in Skeletal Muscle Stem Cells Results in Altered Myogenic Programming and Failed Regeneration. *StemCellReports*. 2018 Mar 13;10(3):956-969. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.01.027. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29478898; PMCID: PMC5918368.

61- Moresi V, Adamo S, Berghella L. The JAK/STAT Pathway in Skeletal Muscle Pathophysiology. *Front Physiol*. 2019 Apr30;10:500. doi: 10.3389/fphys.2019.00500. PMID: 31114509; PMCID: PMC6502894.

- 62- Serrano A. L., Baeza-Raja B., Perdiguero E., Jardí M., Muñoz-Cánoves P. (2008). Interleukin-6 is an essential regulator to satellite cell-mediated skeletal muscle hypertrophy. *CellMetab.* 7, 33–44. 10.1016/j.cmet.2007.11.011
- 63- Heim MH. The JAK-STAT pathway: signaling from the receptor to nucleus. *J ReceptSignalTransduction Res* 1999; 19: 75–120
- 64- Malemud CJ. Recent Advances in neutralizing the IL-6 pathway in arthritis. *Open Access Rheumatol* 2009; 1: 133–150.
- 65- Malemud CJ, Sun Y, Pearlman E, et al. Monosodium Urate And tumor necrosis factor- α increased apoptosis in human chondrocyte cultures. *Rheumatology (Sunnyvale)* 2012; 2: 113.
- 65- Toth K. G., McKay B. R., De Lisio M., Little J. P., Tarnopolsky M. A., Parise G. (2011). IL-6 induced STAT3 signalling is associated with the proliferation of human muscle satellite cells following acute muscle damage. *PLoSOne* 6:e17392. 10.1371/journal.pone.0017392
- 66- Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2005 Apr;98(4):1154-62. doi: 10.1152/jappphysiol.00164.2004. PMID: 15772055.
- 67- Silva KA, Dong J, Dong Y, Dong Y, Schor N, Twardy DJ, et al. Inhibition of Stat3 activation suppresses caspase-3 and the ubiquitin-proteasome system, leading to preservation of muscle mass in cancer cachexia. *J Biol Chem.* 2015; 290:11177–87.10.1074/jbc.M115.641514 [PubMed:25787076]
- 68- Zimmers TA, Fishel ML, Bonetto A. STAT3 in the systemic inflammation of cancer cachexia. *SeminCellDev Biol.* 2016 Jun;54:28-41. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.02.009. Epub 2016 Feb 6. PMID: 26860754; PMCID: PMC4867234.
- 69- Tsujinaka T, Fujita J, Ebisui C, Yano M, Kominami E, Suzuki K, Tanaka K, Katsume A, Ohsugi Y, Shiozaki H, Monden M. Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice. *J Clin Invest.* 1996 Jan 1;97(1):244-9. doi: 10.1172/JCI118398. PMID: 8550842; PMCID: PMC507086.
- 70- Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI (1985) Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr* 41:810–817

- 71- Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R (2004) Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol* 159:413–421
- 72- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People (2010) Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39:412–423.
- 73- Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, Cederholm T, Coats AJ, Cummings SR, Evans WJ, Fearon K, Ferrucci L, Fielding RA, Guralnik JM, Harris TB, Inui A, Kalantar-Zadeh K, Kirwan BA, Mantovani G, Muscaritoli M, Newman AB, Rossi-Fanelli F, Rosano GM, Roubenoff R, Schambelan M, Sokol GH, Storer TW, Vellas B, von Haehling S, Yeh SS, Anker SD; Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders Trialist Workshop (2011) Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc* 12:403–409. doi:10.1016/j.jamda.2011.04.014
- 74- Lustgarten MS, Fielding RA (2011) Assessment of analytical methods used to measure changes in body composition in the elderly and recommendations for their use in phase II clinical trials. *J Nutr Health Aging* 15:368–375. doi:10.1007/s12603-011-0049-x
- 75- Heymsfield SB, Adamek M, Gonzalez MC, Jia G, Thomas DM (2014) Assessing skeletal muscle mass: historical overview and state of the art. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 5:9–18. doi:10.1007/s13539-014-0130-5
- 76- Proctor DN, O'Brien PC, Atkinson EJ, Nair KS (1999) Comparison of techniques to estimate total body skeletal muscle mass in people of different age groups. *Am J Physiol* 277:E489–E495
- 78- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, 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 RheumDis*. 2020;79(6):S685–99.
- 79- Pérez-Baos S, Prieto-Potin I, Román-Blas JA, Sánchez-Pernaute O, Largo R, Herrero-Baumont G. Mediators and Patterns of Muscle Loss in Chronic Systemic Inflammation. *Front Physiol*. 2018;9:409. Published 2018 Apr 24.

doi:10.3389/fphys.2018.00409

- 80- Brodin N, Eurenus E, Jensen I, Nisell R, Opava CH; PARA Study Group. Coaching patients with early rheumatoid arthritis to healthy physical activity: a multicenter, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum.* 2008 Mar 15;59(3):325-31. doi: 10.1002/art.23327. PMID: 18311770.
- 81- Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L, et al. Dietary Interventions for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;21(1):CD006400
- 82- Buttgerit F. Views On Glucocorticoid Therapy in rheumatology: the age of convergence. *Nat Rev Rheumatol [Internet].* 2020;16(4):239–46.
- 83- Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects Of Glucocorticoids On Radiological Progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;2007(1):CD006356.
- 84- Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LSR, Bertolo MB, et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. *Rev Bras Reum.* 2011;51(3):199–219.
- 85- Hua C, Buttgerit F, Combe B. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: current status and future studies. *RMD Open.* 2020 Jan;6(1):e000536. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000536. PMID: 31958273; PMCID: PMC7046968.
- 86- Lemmey AB, Wilkinson TJ, Perkins CM, Nixon LA, Sheikh F, Jones JG, et al. Muscle Loss Following a single high-dose intramuscular injection corticosteroids to treat disease flare in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol.* 2018;5(3):160–4.
- 87- Yamada Y, Tada M, Mandai K, Hidaka N, Inui K, Nakamura H. Glucocorticoid use is an independent risk factor for developing sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis: from the CHIKARA study. *Clin Rheumatol.* 2020;
- 88- Yang LJ, Ouyang ZM, Yang KM, Xu YH, Li HG, Chen C, et al. Glucocorticoid treatment is associated with lower extremity muscle wasting in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis [Internet].* 2020 Jun 1;79(Suppl 1):591 LP – 591.
- 89- Yamada Y, Tada M, Mandai K, Hidaka N, Inui K, Nakamura H. Glucocorticoid use is associated with deterioration of muscle quality and function: From The

CHIKARA study. *Ann RheumDis* [Internet]. 2020 Jun 1;79(Suppl 1):618 LP – 619.

90 Pirkmajer S, Kulkarni SS, Tom RZ, Ross FA, Hawley SA, Hardie DG, et al. Methotrexate promotes glucose uptake and lipid oxidation in skeletal muscle via AMPK activation. *Diabetes*. 2015;64(2):360–9.

91- Hartog A, Hulsman J, Garssen J. Locomotion and muscle mass measures in a murine model of collagen-induced arthritis. *BMC MusculoskeletDisord*. 2009;10(1):1–7.

92 Marcora SM, Chester KR, Mittal G, Lemmey AB, Maddison PJ. Randomized Phase 2 trial of anti-tumor necrosis factor therapy for cachexia in patients with early rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(6):1463–72.

93- Chen J, Sun J, Doscas ME, Ye J, Williamson AJ, Li Y, et al. Control of hyperglycemia in male mice by leflunomide: Mechanisms Of Action. *J Endocrinol*. 2019;237(1):43–58.

94- Hirano Y, Morisaka A, Kosugiyama H, Inuzuka S, Kamiya T, Mori H, et al. Effects Biological Disease-modifying antirheumatic drug treatment on physical activity, muscle power, agility and inhibition of fall in patients with rheumatoid arthritis -The 2-year results. *Ann RheumDis* [Internet]. 2020 Jun 1;79(Suppl 1):627 LP – 628.

95- Domínguez-Álvarez M, Sabaté-Brescó M, Vilà-Ubach M, Gáldiz JB, Alvarez FJ, Casadevall C, et al. Molecular and physiological events in respiratory muscles and blood of rats exposed to inspiratory threshold loading. *Transl Res*. 2014;163(5):478–93.

96- Toussiro E, Mouro L, Dehecq B, Wendling D, Grandclément E, Dumoulin G. TNF α blockade for inflammatory rheumatic diseases is associated with a significant gain in android fat mass and has varying effects on adipokines: a 2-year prospective study. *Eur J Nutr*. 2014;53:951–61.

97- Metsios GS, Stavropoulos-kalinoglou A, Douglas KMJ, Koutedakis Y, Nevill AM, Panoulas VF, et al. Blockade Of Tumor Necrosis Factor- α in rheumatoid arthritis: Effects On Components Of Rheumatoid Cachexia. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Dec;46(12):1824–7.

98- 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*. 2017;8(4):639–46.

99- Toussiro, E., Marotte, H., Mulleman, D. et al. Increased high molecular weight adiponectin and lean mass during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: a 12-month multicenter study. *Arthritis Res Ther* 22, 224 (2020).

100- Chikugo M, Sebe M, Tsutsumi R, Iuchi M, Klshi J, Kuroda M, Harada N, Nishioka Y, Sakaue H. Effect of Janus kinase inhibition by tofacitinib on body composition and glucose metabolism. *J Med Invest*. 2018;65(3.4):166-170.

101- Novikova, DS, Udachkina H, Markelova E, Kirillova I, Misiyuk A, Demidova N, et al. Dynamics of body mass index and visceral adiposity index in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib. *Rheumatol Int*. 2019;39:1181–1189.

7- Artigo científico

Artigo

The effect of disease modifying anti-rheumatic drugs on skeletal muscle mass in rheumatoid arthritis patients: a systematic review with meta-analysis

Periódico a ser submetido

PLOS ONE

Autores

Thales Hein da Rosa

Leonardo Peterson

Barbara Jonson Bartikoski

Juliana Portes

Rafaela Cavalheiro do Espírito Santo

Ricardo Machado Xavier

Autor Correspondente

Thales Hein da Rosa - thaleshein@gmail.com

+55 51 995236400

Situação

Elaboração de Manuscrito em andamento

Abstract

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease, characterized by chronic and systemic inflammation, which mainly attacks joints. Besides, it is known that these patients may present several comorbidities, such as cardiovascular disease, metabolic syndrome and sarcopenia, a condition where patients present both muscle mass and muscle quality impairment. RA treatment is mostly pharmacological and consists in controlling systemic inflammation and disease activity. Despite that, the effect of pharmacological treatment on sarcopenia is not well characterized. **Objective:** To perform a systematic review with meta-analysis to verify the effects of disease modifying anti-rheumatic drugs on skeletal muscle tissue in rheumatoid arthritis (RA) patients.

Methods: A systematic review with meta-analysis of observational studies, published in English, between 1996-2021, was conducted using MEDLINE(via PubMed), Embase, Cochrane Library and Web of Science (WoS) . We selected studies that analyzed muscle mass parameters such as lean mass, fat-free mass, appendicular lean mass, skeletal muscle mass. The methodological quality was assessed using Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale. Standardized mean difference (SMD) and 95% confidence intervals (CI) were pooled using a random-effects model. Meta-analysis was performed using R software and we considered significant statistics when $p < 0.05$.

Results: Five studies were included in this systematic review. After DMARD treatment, lean mass in RA patients had no positive difference ($p=0.60$). In the same way, patients treated with DMARDs showed appendicular lean mass similar to baseline ($p=0.90$). In sub-group analysis, anti-IL-6 showed a positive effect on lean mass ($p=0.95$) while anti-TNF therapy showed a negative effect ($p=0.45$) both without statistical difference. In the appendicular lean mass parameter our results showed that DMARD treatment did not have significant changes between baseline and post treatment analysis ($p=0.93$).

Conclusion: Analyzing the effect of DMARD on muscle mass in AR our results showed that DMARD therapy has no significant effect on muscle mass but that association should be investigated with more studies

Key-words: Systematic review; rheumatoid arthritis; sarcopenia; muscle loss; lean mass; appendicular lean mass; treatment; drugs; DMARD.

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease characterized by chronicity and systemic inflammatory manifestations inflicting mainly joints [1,2]. In addition, this disease also leads to several comorbidities such as cardiovascular disease, metabolic syndrome, sarcopenia, and cachexia [3,4]. RA patients often have changes in body composition [4], such as reduced skeletal muscle mass [5], decreased muscle strength [6] and physical function [4,5,7,8]. Muscle impairment in RA is associated with several mechanisms that are activated by inflammatory signaling [7]. In fact, some mediators, such as tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukin 1 β (IL-1 β), are pointed out as triggers catabolic effect in muscle tissue [7]. In the same way, interleukin 6 (IL-6) is also responsible for driving catabolism in muscle mass and anabolism in fat mass [11,12].

RA treatment aims to decrease disease activity by blocking inflammatory mediators and their signaling or inducing anti-inflammatory and regulatory pathways [13]. Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) are drugs that have been shown to improve disease activity and prevent the joint damage seen in RA by aiming these routes [14,15]. These drugs are classified as: conventional synthetic DMARDs (csDMARDs), that comprehend drugs such as methotrexate, leflunomide, sulfasalazine and hydroxychloroquine, biological DMARDs (bDMARDs) and targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs) [16,17]. bDMARDs include targeting monoclonal antibodies against TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab and golimumab) and IL-6 (tocilizumab and sarilumab), soluble receptor for TNF (etanercept), inhibitor of T-cell co-stimulation (abatacept) and anti-CD20 B-cell depleting monoclonal antibody (rituximab). The tsDMARDs include inhibitors of Janus tyrosine kinase (JAK), which target intracellular signaling of type I and II cytokines (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib and filgotinib) inducing reduction in T cell and other leukocytes recruitment and, consequently, reducing synovial inflammation and articular damage in RA

patients [18] 19]. In a recent narrative review published by our group [8], we found that both synthetic DMARDs (sDMARDs), which consist of csDMARDs and tsDMARDs, as well as bDMARDs have shown no benefits on muscle mass when used to treat RA patients. On the other hand, an IL-6 inhibitor tocilizumab may improve muscle mass parameters, such as appendicular lean mass and lean mass [8].

Besides drugs like glucocorticoids that can control disease activity and have known negative effects on skeletal muscle, sDMARDs and bDMARDs can control disease activity by blocking inflammatory signaling, but their effect on skeletal muscle tissue in RA patients remains unclear. Therefore, this systematic review aims to summarize current evidence on the effect of pharmacological treatment on skeletal muscle tissue in RA patients.

Materials and methods

We conducted this systematic review in accordance with PRISMA [20] guidelines after registering the protocol with the PROSPERO platform (CRD42021279386).

PICOS/PECOS format

This systematic review with meta-analysis was based on a focused question described in a PICO/PECO format [21]. We established: Patient/Problem/Population= Rheumatoid arthritis patients, Intervention/Exposure= Chronic treatment with biological and synthetic DMARD and glucocorticoids, Comparison= Baseline and post treatment, Outcomes= Muscle mass parameters, such as muscle mass, fat-free mass, appendicular lean mass and lean mass; and Study= Randomized clinical trials and Observational studies.

Data sources

The electronic databases used were Cochrane Library, PubMed, Embase

and Web of Science (DATA). We used a comprehensive search strategy tailored to each database. We contacted the authors, when necessary, for more information on the statistical methodology of the articles chosen as a reference. However, in some cases we have not received any feedback.

Search terms

Keywords and medical subject headings (MeSH) for the terms , “Rheumatoid arthritis”, “Antirheumatic agents”, “Methotrexate”, “Leflunomide”, “Sulfonamides”, “Hydroxychloroquine”, “Glucocorticoids”, “Tumor necrosis factor”, “Interleukin-6”, “Janus Kinases”, “Muscle”, “Skeletal”, “Body composition”, “Cachexia”, “Sarcopenia” and related terms were selected. The term OR was used for Union of MeSH terms and "entry terms", and the term AND was used to attach the terms. Complete search is available below.

(Arthritis, Rheumatoid[mh] OR Rheumatoid Arthritis[all fields] OR RA[all fields]) AND (Antirheumatic Agents[mh] OR Antirheumatic*[all fields] OR Anti-rheumatic*[all fields] OR DMARD[all fields] OR Methotrexate[mh] OR Methotrexate[all fields] OR Leflunomide[mh] OR Leflunomide[all fields] OR Sulfonamides[mh] OR Abatacept [all fields] OR rituximab [all fields] OR Sulfonamides[all fields] OR Hydroxychloroquine[mh] OR Hydroxychloroquine[all fields] OR Glucocorticoids[mh] OR Glucocorticoid*[all fields] OR Tumor Necrosis Factor-alpha[mh] OR Tumor Necrosis Factor-alpha[all fields] OR TNFalpha[all fields] OR TNF-alpha[all fields] OR Interleukin-6[mh] OR Interleukin-6[all fields] OR Janus Kinases[mh] OR Janus Kinases[all fields]) AND (Muscle, Skeletal[mh] OR Muscle mass[all fields] OR Body Composition[mh] OR Body Composition[all fields] OR Cachexia[mh] OR Cachexia[all fields] OR Sarcopenia[mh] OR Sarcopenia[all fields])

Inclusion/exclusion criteria

Randomized clinical trials and observational studies with patients diagnosed

with RA that were treated with, bDMARD, tsDMARD and csDMARD that analyzed muscular parameters, and articles which were written in English language were included. No restrictions about year of the studies were applied. Articles that reported data from RA patients <18 years old, clinical trial, experimental studies, reviews, meta-analysis, studies of patients without RA and studies who proposed acute treatment were excluded.

Study selection and data extraction

Title, abstract, and full-text screening were performed in pairs by two independent reviewers (Hein, TR and Bartikoski, BJ). The reviewers extracted the data from the studies independently, using a pre-established data sheet, which is available upon request. All data from the study were screened using a bibliographic management program (Mendeley®, version 1.17.9). Disagreements about data abstraction were resolved by discussion between the two reviewers. If no agreement could be reached, a third reviewer (Santo, RCE) provided the final decision. The information extracted during the data abstraction, included authors' names, date of publication, journal of publication, number of participants in the study, the age group of the population, type of population, type of treatment, duration of treatment, treatment posology, results obtained for lean mass and appendicular lean mass. After the authors agreement, nine studies were included in this review. Baseline mean and after treatment mean were extracted and converted and delta of the mean (difference of final mean and baseline mean) for meta-analysis. In one study (26) we estimated the baseline mean from graph bars with ImageJ software.

Methodological quality assessment

Methodological quality was assessed by Newcastle-Ottawa Scale (28) by two independent reviewers (Santos, LP and Portes, JKS). In this scale each study was judged by questions about three major groups of criteria: selection of

cohort, comparability of the study and ascertainment of the outcomes. For each item in the selection and outcome groups a maximum of one star can be assigned and for the comparability group a maximum of two stars can be assigned. So, the maximum possible score was 9 stars. Based on the scale, studies with score 3 or 4 in selection, and 1 or 2 score in comparability and 2 or 3 in outcomes were classified as a good quality study. On the other hand, studies with 2 stars in selection, 1 or 2 stars in comparability and 2 or 3 stars in outcomes were classified as a fair quality study. Finally, studies with score 0 or 1 in selection or 0 score in comparability or 0 or 1 score in outcomes were classified as a poor-quality study.

Risk of bias assessment

Statistical analysis

The meta-analysis was conducted using $\text{mean}_{\text{change}}$ and $\text{SD}_{\text{change}}$ from each study. All outcome measures were continuous variables. A meta-analysis, representing the effects of interventions, was performed: the random-effects model with the mean difference (MD) MD was performed when studies reported outcomes using the same assessment scale or assessment instrument.

The 95% confidence intervals (CI) were used and the heterogeneity of the studies included in the meta-analysis was assessed using the inconsistency test (I^2). We considered low, moderate and high inconsistency the approximated values to 25%, 50% and 75%, respectively [42,49]. The software used for statistical analysis was RevMan (Review Manager 5.4.1, The Cochrane Collaboration, 2020), and we considered it significant statistically when $P < 0.05$.

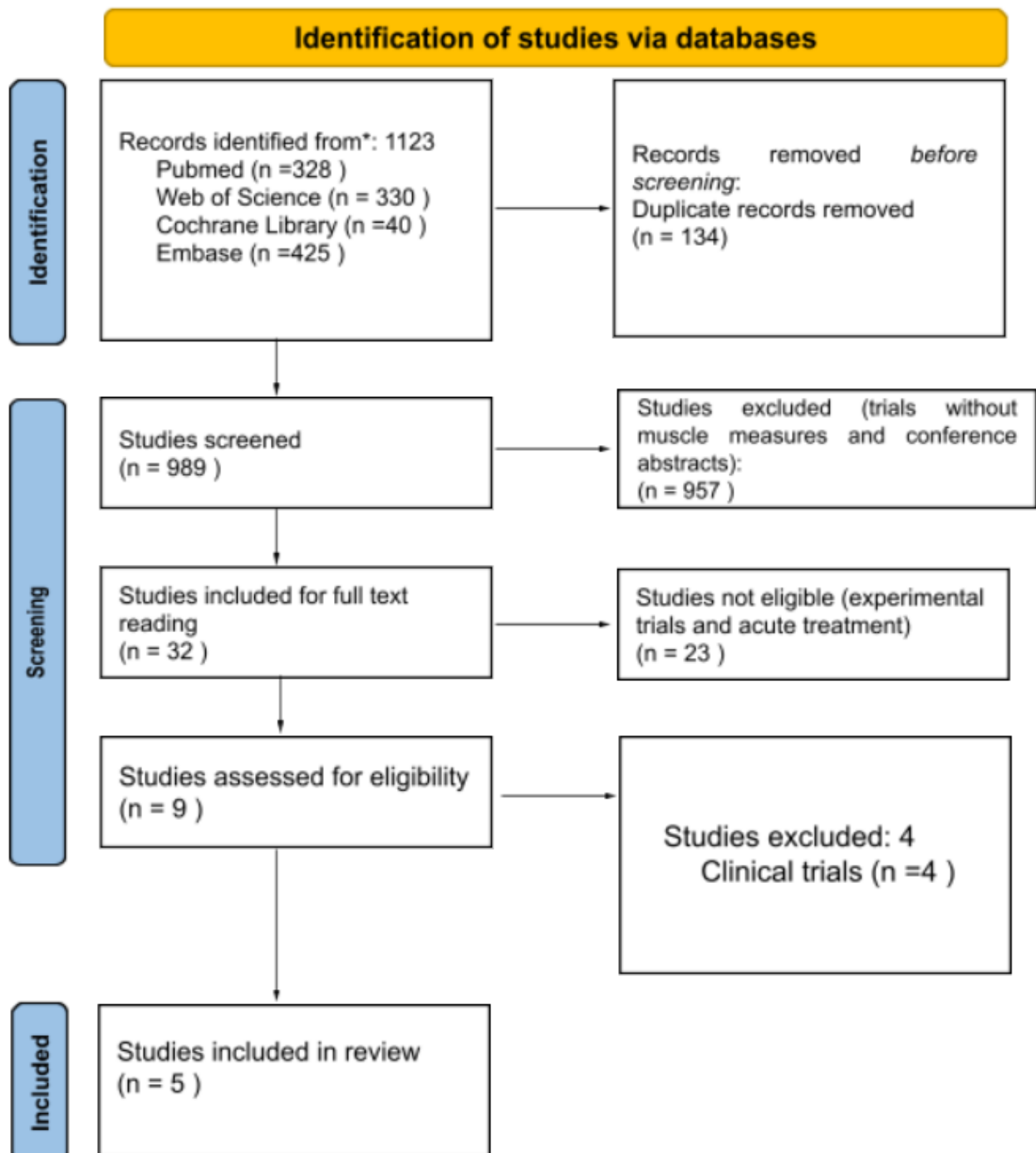
Results

Search strategy

We identified 1123 possible studies (134 duplicate publications) based on

our search items. First, the title and abstract of the 1244 studies were screened. After this process, 32 articles were included for the full text screening. Finally, after full text reading, only nine studies, Engvall 2010 (x), Marcora (x), Al Khayyad 2021 (x), Vial 2021 (x) Tournadre 2017 (23), Toussirot 2020 (22), Ferraz-Amaro 2011 (24), Metsios 2007 (25) and Chikugo 2018 (26), were included in the review. Search and inclusion/exclusion criteria are described in Figure 1

Fig. 1. PRISMA. Flow diagram of search results and study selection

PRISMA 2020 flow diagram

Characteristics of the studies

From the five studies included, two of them were performed in France [22,23], one of them in the United Kingdom [25], one in Spain [24] and one in Japan [26]. Studies included were published between 2007 and 2020. Only one study was performed using female patients [26] while the other four were performed with male and female patients [22,23,24,25]. Included papers reported sample size ranged from 8 to 146 subjects, patients' age means from 50 to 61 years. Studies also showed baseline DAS-28 ranged from 3.0 to 6.1 [22,23,24,25,26]. Characteristics of the included studies are described in table 1.

Table 1. Characteristics of the observational studies included in systematic review with meta-analysis.

First Author Name	Country	Gender	Year	Sample Size	Mean Age	Treatment	Treatment duration	Measure	Lean mass mean (kg)	App. lean mass mean (kg)	Method of Assay	Pre DAS28	Post DAS28
Tournadre (23)	France	Male /Female	2017	21	57.8 ± 10.5	Tocilizumab NI	12 months	Lean mass, App. lean mass	Baseline: 42.1(±11.1) Final: 43.2(±11.3)	Baseline: 17.7(±5.4) Final:18.7 (±5.6)	DEXA	4.94 ± 1.25	2.8 ± 1.5
Toussirost (22)	France	Male /Female	2020	107	56.6 ± 13.5	Tocilizumab 8mg/kg (monthly)	12 months	Lean mass	Baseline: 40.76(±8.4) Final: 42.11(±8.9)	-	DEXA	4.93 ± 1.3	2.3 ± 1.3
Ferraz-Amaro (24)	Spain	Male /Female	2011	16	50.8 ± 14.6	Anti-TNF Varied	12 months	Lean mass	Baseline: 53.7(NI) Final: 50.5 (NI)	-	BIA	5.58 ± 0.87	2.89 ± 1.37
Metsios (25)	United Kingdom	Male /Female	2007	20	61.1 ± 6.8	Anti-TNF NI	3 months	Lean mass	Baseline: 50.9(±12.7) Final: 51.1(±12.5)	-	BIA	5.66 ± 0.7	3.59 ± 0.7

Chikugo (26)	Japan	Female	2018	4	55.3 ± 19.5	Tofacitinib NI	6 months	App. lean mass	-	Baseline: NI Final: 20.4(±4.0)	BIA	5.1 ± 0.8	NI
-----------------	-------	--------	------	---	----------------	-------------------	----------	-------------------	---	---	-----	--------------	----

BIA: bioimpedance; DEXA: dual-energy x-ray absorptiometry; NI: not infermed; TNF: tumor necrosis factor

Characteristics of treatments

Among the five papers included, the treatments used in the studies were: tocilizumab (2)[22,23], anti-TNF (2) [24,25] and JAKi (1) [26]. Only one study informed the treatment dose: 8mg/kg of tocilizumab administered monthly [22]. Three studies used a period of 12 months of treatment [22,23,24], one used 3 months of treatment [25] and one used 6 months of treatment [26].

Methods of assessment of the muscle mass and treatment effect

Three of five studies (60%) used bioimpedance as a measurement method [24,25,26] , while the other two (40%) used dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA)[22,23]. Toussirot et al. (2020) used lean mass and the proposed treatment showed significant improvement in this parameter (3.3%) [22]. Tournadre et al. (2017) analysed as a parameter lean mass and appendicular lean mass showing significant benefits in both parameters after one year of treatment with tocilizumab (2.6% in lean mass and 5.6% in appendicular lean mass) [23]. Ferraz-Amaro et al. (2011) (5.9%) and Metsios et al. (2007) (0.39%) used lean mass as a parameter but both showed no significant improvement after anti-TNF treatment [24, 25]. Chikugo et al. (2018) used appendicular lean mass as a parameter and showed no significant changes in this parameter after JAKi treatment (0.49%) [26].

Meta-analysis of Lean Mass

Four out five studies performed lean mass measures (22,23,24,25). About this outcome, we performed two different methods in our meta-analysis,: a general analysis comparing the four studies, and a subgroup analysis comparing types of treatment. Two studies used tocilizumab as treatment and the other two used anti-TNF therapy. Despite the lack of significant difference, in the general analysis, three (22,23,25) of four studies have shown positive delta of lean mass and one study shown negative delta. In general analysis the treatment with

DMARD was not able to increase lean mass in patients (mean= 0.84; 95% CI [-1.19 to 2.86]; I^2 , 0% $p=0,60$) (Fig. 2). In subgroup analysis tocilizumab treatment had more positive mean (mean= 1.32; 95% CI [-0.87 to 3.52]; I^2 , 0% ; $p=0,95$) (Fig. 3) when compared with anti-TNF therapy (mean=-1.99; [-7.27 to 3.29]; I^2 , 0%; $p=0,46$) (Fig. 4) despite no statistical difference was showed.

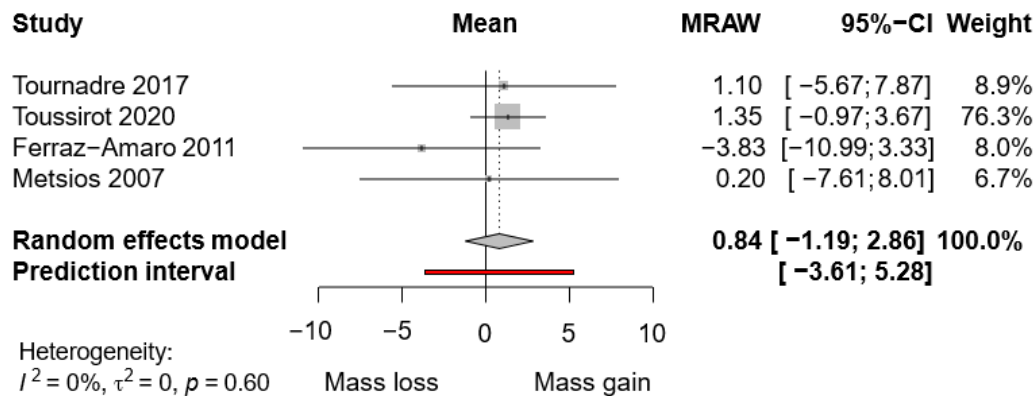


Fig. 2 - Forest plot of the DMARD treatment effect on lean mass (n= 4 studies); I^2 : Heterogeneity of studies; MRAW: standardized mean change by software R; 95% CI: 95% confidence interval. Risk of bias was expressed for each study.

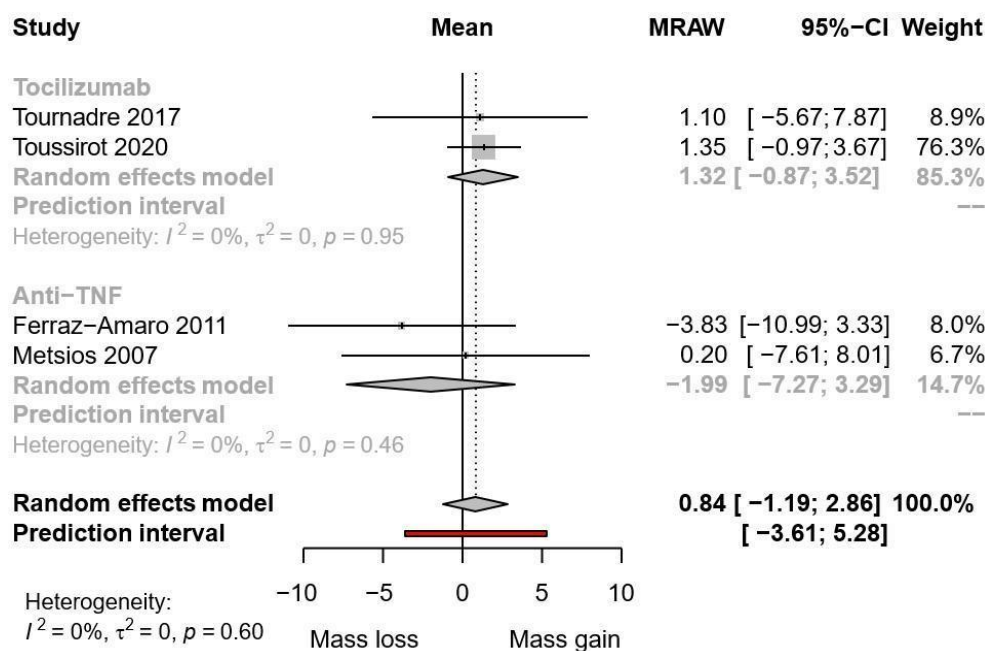


Fig.3- Fig. 2 - Forest plot of the subgrouped anti-IL6 and anti-TNF treatment effect on lean mass (n= 4 studies); I^2 : Heterogeneity of studies; MRAW: standardized

mean change by software R; 95% CI: 95% confidence interval. Risk of bias was expressed for each study.

Appendicular Lean Mass Outcome

Regarding appendicular lean mass, two studies have measured this outcome. Still, one of these studies has performed a trial with two groups of treatment: one group treated with tofacitinib and one group treated with other bDMARDs. In meta-analysis, treatment with DMARD showed no significant change in appendicular lean mass delta (mean=0.56; 95% CI [-1.85 to 2.97]; I^2 , 0%; $p=0.93$)(Fig.4).

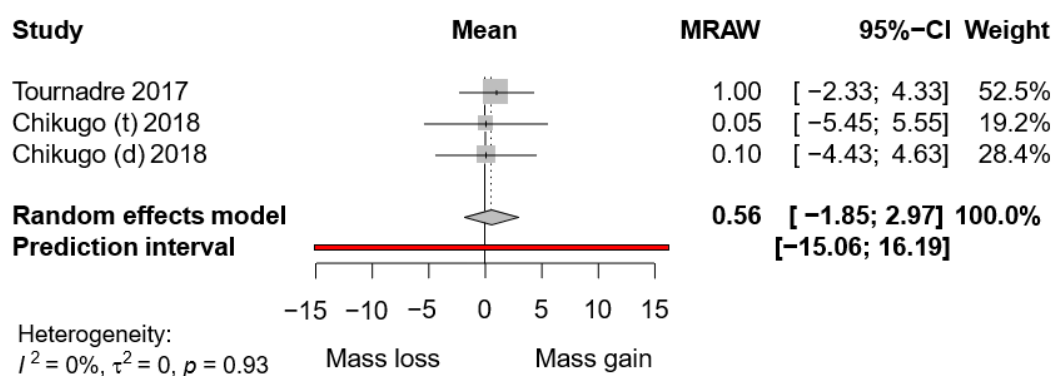


Fig.4- Fig. 2 - Forest plot of the DMARD treatment effect on appendicular lean mass (n= 2 studies); Chikugo (t): tofacitinib treated group; Chikugo (d) other DMARD treated group; I^2 : Heterogeneity of studies; MRAW: standardized mean change by software R; 95% CI: 95% confidence interval. Risk of bias was expressed for each study.

Methodological quality of the studies

In methodological quality assessment of the five studies, four studies (23, 24, 25, 26) were classified as good quality studies and one was classified as a poor quality study (22). Data were described in table 2.

Table 2. Methodological quality of the studies

Author	Year	Cohort selection				Comparability			Outcome ascertainment			Total score	Quality
		1	2	3	4	1a	1b	1c	1	2	3		
Chikugo M et al.	2018	-	★	★	★	★			★	★	★	7	Good quality
Ferraz Amaro et al.	2011	★	★	★	★	★★			★	★	No	8	Good quality
Metsios et al.	2007	★	★	★	★	★			★	★	No	7	Good quality
Tournadre et al.	2017	★	-	★	★	★			★	★	No	6	Good quality
Toussirot et al.	2020	★	-	★	★	-			★	★	No	5	Poor quality

Discussion

As a result from this systematic review with meta-analysis we found that DMARD treatment did not change muscle mass in RA patients. Still, regarding lean mass measurement, we describe in subgrouped analysis that tocilizumab, an IL-6 inhibitor, was more related to lean mass gain than anti-TNF therapy. Besides, considering the slight mass gain in both lean mass and appendicular lean mass and the small number of studies we cannot exclude the possibility of a beneficial effect, particularly in anti-IL6 therapy. This systematic review with meta analysis is the first to verify the effect of DMARD treatment and its subclasses in muscle mass parameters.

Considering the muscle mass loss present in AR sarcopenia, DMARD treatment not only prevented this, but also showed a slight gain of muscle mass in analysed parameters. Dao *et al* (2021) investigated the associations between RA treatment and sarcopenia prevalence. Interestingly, the authors showed that RA patients on csDMARDS treatment had lower prevalence of sarcopenia compared to RA patients on bDMARD. tsDMARD treatment had no association with sarcopenia. As we also saw in our review, Dao et al emphasized the small

number of papers in literature and pointed out that it could be the reason for the lack of associations.

In our study, the IL-6 inhibition appears to be related to lean mass gain. IL-6 can bind the membrane IL-6 receptor (IL-6R) and induce intracellular signals (30). Still, IL-6 can also bind in soluble receptors (sIL-6R) creating a complex able to stimulate cells that don't have the membrane receptor (30). Due to these mechanisms the IL-6 effect in cells can be dualistic, being either inflammatory or anti-inflammatory (31). Indeed, in an acute exercise setting, IL-6 secreted by muscle cells can drive muscle growth signaling, muscular regeneration and activation of muscle stem cells (32). On the other hand, chronic expression of IL-6 by inflammatory and immune cells is related to induction of muscle atrophy and protein degradation (33, 34). These effects occur by IL-6R binding leading to activation of JAK/STAT complex (35) and signaling the increased expression of catabolic genes, such as: Muscle RING-finger protein-1 (MURF1), ubiquitin proteasome subunits, caspases and cathepsins (36). Thus, we consider that anti-IL6 therapy could have a positive effect on muscle mass in conditions of chronic inflammation based on its influence on important routes of inflammatory signaling and on its role as a locally secreted myokine (31). Differently from other proinflammatory cytokines, such as TNF- α , that are mostly secreted by inflammatory cells and its action is generally systemic, IL-6 is secreted by muscle cells for paracrine communication leading to a potent local signaling (31).

TNF- α is another key factor to muscle impairment in AR (46). TNF- α inhibition therapy seemed to have a negative effect on lean mass in AR patients. At molecular level, TNF- α is the main responsible for NF κ B activation pathway (41), a transcription factor known to drive the subsequent expression of inflammatory mechanisms (42). With our results we speculate that despite its approved effect against RA disease activity, blocking systemic inflammation, anti-TNF treatment had no substantial local effect to block TNF downstream in muscle being unable to prevent AR muscle loss. Corroborating with our results, in a randomized clinical trial, Marcora et al (2006) showed that anti-TNF treatment with etanercept was not able to increase lean mass gain in RA patients (54). In another clinical trial, Engvall et al (2010) did not present, in their results, significant change in

both lean mass and appendicular lean mass, when patients were treated with infliximab, an anti-TNF drug (55).

JAKi treatment, a more recent approach, has been demonstrated to be effective against RA inflammation (53). The JAK/STAT pathway is known by acting together with cytokine receptors carrying the intracellular signalling through phosphorylation of STATs (46). For example, JAK/STATs are attached to IL-6 membrane receptors and are responsible for activating the transcription of inflammatory genes (47). In our review, we showed that JAKi treatment did not present a significant effect on appendicular lean mass. Still, its effect was similar to DMARD treatment performed in the same study. We believe that JAKi analysis was limited by the lack of studies and the study sample size.

In our study, we used Newcastle Ottawa to describe the quality of each study included in our systematic review with meta-analysis. The majority of studies were identified with good quality. Finally, this systematic review with meta-analysis has some limitations. First, there was a small number of studies included. Furthermore, the studies included were performed by enrolling both male and female patients. and it is known that men have higher muscle mass than women.

We conclude that this review is a path to better understand the treatment of RA muscle loss, being the first to systematically analyze the literature about it. We showed that DMARD treatment in RA was not able to have a positive effect both in patients lean mass and appendicular lean mass, results that coincide with clinical trials available in literature. We believe that the limitations found in our study, such as the small number of studies and sample size, may have been relevant for not having found differences in our analyses. Emphasizing this, is important to drive and induce researchers to develop investigations about it.

Conflicts of interest

None.

Acknowledgments

We thank the Coordination for the Improvement of Higher Level Personnel(Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior,CAPES) and the Rio Grande do Sul State Research Foundation(Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul, FAPERGS) for granting scholarships to the students that contributed to this study. Additionally, we thank the HCPA Department of Rheumatology and Biostatistics Service for scientific support.

Funding details

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

1. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4:18001.
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023–38.
3. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2205–19.
4. Roubenoff R, Roubenoff RA, Ward LM, Holland SM, Hellmann DB. Rheumatoid cachexia: depletion of lean body mass in rheumatoid arthritis. Possible association with tumor necrosis factor. *J Rheumatol.* 1992;19(10):1505–10.
5. Giles JT, Bartlett SJ, Andersen RE, Fontaine KR, Bathon JM. Association of Body Composition with Disability in Rheumatoid Arthritis: Impact of

Appendicular Fat and Lean Tissue Mass. *Arthritis Care Res.* 2008;59:1407–15.

6. Weber D, Long J, Leonard MB, Zemel B, Baker JF. Development of Novel Methods to Define Deficits in Appendicular Lean Mass Relative to Fat Mass. *PLoS One.* 2016;11:1– 16.

7. Roubenoff R, Rall LC. Humoral Mediation of Changing Body Composition During Aging and Chronic Inflammation. *Nutr. Rev.* 1993;51:1–11.

8. Cavalheiro, Rafaela & Hein da Rosa, Thales & Xavier, Ricardo. (2021). The effect of pharmacological treatment on rheumatoid arthritis related sarcopenia: A integrative review. 5-11.

9. Torii M, Hashimoto M, Hanai A, Fujii T, Furu M, Ito H, Uozumi R, Hamaguchi M, Terao C, Yamamoto W, Uda M, Nin K, Morita S, Arai H, Mimori T. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2019 Jul;29(4):589-595. doi: 10.1080/14397595.2018.1510565. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30092163.

10. Krajewska-Włodarczyk M. [Sarcopenia in rheumatoid arthritis]. *Wiad Lek.* 2016;69(3 pt 2):542-547. Polish. PMID: 27717942.

11. Muñoz-Cánoves P, Scheele C, Pedersen BK, Serrano AL. Interleukin-6 myokine

signaling in skeletal muscle: A double-edged sword? *FEBS J.*

2013;280(17):4131–48.

12. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle- derived interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008;88(4):1379–406.

13. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, 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*. 2020;79(6):S685–99.
14. Buttgereit F. Views on glucocorticoid therapy in rheumatology: the age of convergence. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2020;16(4):239–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0370-z>
15. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, 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*. 2020;79(6):S685–99.
16. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, 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*. 2020;79(6):S685–99.
17. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LSR, Bertolo MB, et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide Licia. *Rev Bras Reum*. 2011;51(3):199–219.
18. Lundquist LM, Cole SW, Sikes ML. Efficacy and safety of tofacitinib for treatment of rheumatoid arthritis. *World J Orthop*. 2014;5(4):504–11.

19. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell CA, French JL, Gomez-Reino J, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):970–81.
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J. Clin. Epidemiol.* 2009;62:1006–12.
21. Mattos CT, Ruellas AC de O. Systematic Review and Meta-Analysis: What are the Implications in Clinical Practice? *Dental Press J. Orthod.* 2015;20:17–9.
22. Toussirot E, Marotte H, Mulleman D, Cormier G, Coury F, Gaudin P, Dernis E, Bonnet C, Damade R, Grauer JL, Abdesselam TA, Guillibert-Karras C, Lioté F, Hilliquin P, Sacchi A, Wendling D, Le Goff B, Puyraveau M, Dumoulin G. Increased high molecular weight adiponectin and lean mass during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: a 12-month multicentre study. *Arthritis Res Ther.* 2020 Sep 29;22(1):224.
23. Tournadre A, Pereira B, Dutheil F, Giraud C, Courteix D, Sapin V, Frayssac T, Mathieu S, Malochet-Guinamand S, Soubrier M. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017 Aug;8(4):639-646.
24. Ferraz-Amaro I, Arce-Franco M, Muñiz J, López-Fernández J, Hernández-Hernández V, Franco A, Quevedo J, Martínez-Martín J, Díaz-González F. Systemic blockade of TNF- α does not improve insulin resistance in humans. *Horm Metab Res.* 2011 Oct;43(11):801-8.

25. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Douglas KM, Koutedakis Y, Nevill AM, Panoulas VF, Kita M, Kitas GD. Blockade of tumour necrosis factor-alpha in rheumatoid arthritis: effects on components of rheumatoid cachexia. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Dec;46(12):1824-7.
26. Chikugo M, Sebe M, Tsutsumi R, Iuchi M, Kishi J, Kuroda M, Harada N, Nishioka Y, Sakaue H. Effect of Janus kinase inhibition by tofacitinib on body composition and glucose metabolism. *J Med Invest*. 2018;65(3.4):166-170.
27. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I et al. RoB 2: A Revised Tool for Assessing Risk of Bias in Randomised Trials. *BMJ*. 2019;366:1–8.
28. Wells, George & Shea, Beverley & O'Connell, D & Peterson, je & Welch, Vivian & Losos, M & Tugwell, Peter. (2000). The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Non-Randomized Studies in Meta-Analysis
- 29- Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev*. 2009 Apr;89(2):381-410. doi: 10.1152/physrev.00016.2008. PMID: 19342610.
- 30- Scheller J & Rose-John S (2006) Interleukin-6 and its receptor: from bench to bedside. *Med Microbiol Immunol* 195, 173–183.
- 31- Muñoz-Cánoves P, Scheele C, Pedersen BK, Serrano AL. Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? *FEBS J*. 2013 Sep;280(17):4131-48. doi: 10.1111/febs.12338. Epub 2013 Jun 18. PMID: 23663276; PMCID: PMC4163639.
- 32- Serrano AL, Baeza-Raja B, Perdiguero E, Jardí M & Muñoz-Canoves P

(2008) Interleukin-6 is an essential regulator of satellite cell-mediated skeletal muscle hypertrophy. *Cell Metab* 7,33–44

33- Goodman MN (1994) Interleukin-6 induces skeletal muscle protein breakdown in rats. *Proc Soc Exp BiolMed* 205, 182–185.

34- Llovera M, Carbo N, Lopez-Soriano J, Garcia-Martinez C, Busquets S, Alvarez B, Agell N, Costelli P, Lopez-Soriano FJ, Celada A et al. (1998) Different cytokines modulate ubiquitin gene expression in rat skeletal muscle. *Cancer Lett* 133,83–87.

35- Bonetto A, Aydogdu T, Jin X, Zhang Z, Zhan R, Puzis L, Koniaris LG & Zimmers TA (2012) JAK/STAT3 pathway inhibition blocks skeletal muscle wasting downstream of IL-6 and in experimental cancer cachexia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 303,E410–E421

36- Yin H, Price F, Rudnicki MA. Satellite cells and the muscle stem cell niche. *Physiol Rev.* 2013 Jan;93(1):23-67. doi: 10.1152/physrev.00043.2011. PMID: 23303905; PMCID: PMC4073943.

37- Tsujinaka T, Ebisui C, Fujita J, Kishibuchi M, Morimoto T, Ogawa A, Katsume A, Ohsugi Y, Kominami E & Monden M (1995) Muscle undergoes atrophy in association with increase of lysosomal cathepsin activity in interleukin-6 transgenic mouse.

38- Tsujinaka T, Fujita J, Ebisui C, Yano M, Kominami E, Suzuki K, Tanaka K, Katsume A, Ohsugi Y, Shiozaki H et al. (1996) Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice. *J Clin Invest* 97, 244– 249.

- 39- Thoma A, Lightfoot AP. NF- κ B and Inflammatory Cytokine Signalling: Role in Skeletal Muscle Atrophy. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1088:267-279. doi: 10.1007/978-981-13-1435-3_12. PMID: 30390256.
- 40- Patel HJ, Patel BM. TNF- α and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications. *Life Sci.* 2017 Feb 1;170:56-63. doi: 10.1016/j.lfs.2016.11.033. Epub 2016 Dec 3. PMID: 27919820.
- 41- Ashall L, Horton CA, Nelson DE, Paszek P, Harper CV, Sillitoe K, Ryan S, Spiller DG, Unitt JF, Broomhead DS, Kell DB, Rand DA, See V, White MR (2009) Pulsatile stimulation determines timing and specificity of NF- κ B-dependent transcription. *Science* 324(5924):242–246. doi:324/5924/242 [pii].
- 42- Hayden MS, Ghosh S (2011) NF- κ B in immunobiology. *Cell Res* 21(2):223–244. doi:cr201113 [pii].
- 43- Guttridge DC, Mayo MW, Madrid LV, Wang CY, Baldwin AS Jr (2000) NF- κ B-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and cachexia. *Science* 289(5488):2363–2366
- 44- Bodine SC, Baehr LM (2014) Skeletal muscle atrophy and the E3 ubiquitin ligases MuRF1 and MAFbx/atrogen-1. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 307(6):E469–E484. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00204.2014>
- 45- Lightfoot AP, Sakellariou GK, Nye GA, McArdle F, Jackson MJ, Griffiths RD, McArdle A (2015) SS-31 attenuates TNF- α induced cytokine release from C2C12 myotubes. *Redox Biol* 6:253–259.
- 46- Cohen S, Nathan JA, Goldberg AL. Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies. *Nat Rev Drug Discov.* 2015 Jan;14(1):58-74. doi: 10.1038/nrd4467. PMID: 25549588.
- 47- Moresi V, Adamo S, Berghella L. The JAK/STAT Pathway in Skeletal

Muscle Pathophysiology. *Front Physiol.* 2019 Apr 30;10:500. doi: 10.3389/fphys.2019.00500. PMID: 31114509; PMCID: PMC6502894.

48- Heim MH. The JAK-STAT pathway: signaling from the receptor to nucleus. *J Recept Signal Transduction Res* 1999; 19: 75–120

49- Bonetto A, Aydogdu T, Jin X, Zhang Z, Zhan R, Puzis L, Koniaris LG & Zimmers TA (2012) JAK/STAT3 pathway inhibition blocks skeletal muscle wasting downstream of IL-6 and in experimental cancer cachexia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 303,E410–E421

50- Jang YN, Baik EJ. JAK-STAT pathway and myogenic differentiation. *JAKSTAT.* 2013 Apr 1;2(2):e23282. doi: 10.4161/jkst.23282. PMID: 24058805; PMCID: PMC3710318.

51- Tierney, M. T., Aydogdu, T., Sala, D., Malecova, B., Gatto, S., Puri, P. L., et al. (2014). STAT3 signaling controls satellite cell expansion and skeletal muscle repair. *Nat. Med.* 20, 1182– 1186. doi: 10.1038/nm.3656

52- Zimmers TA, Fishel ML, Bonetto A. STAT3 in the systemic inflammation of cancer cachexia. *Semin Cell Dev Biol.* 2016 Jun;54:28-41. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.02.009. Epub 2016 Feb 6. PMID: 26860754; PMCID: PMC4867234.

53- Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, Clark JD, Telliez JB, Dowty ME, Menon S, Lamba M, Zwillich S. The mechanism of action of tofacitinib - an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 Mar-Apr;34(2):318-28. Epub 2016 Mar 10. PMID: 26966791.

8- Considerações Finais

Concluimos a partir deste trabalho, que a presente revisão sistemática é um caminho para melhor entender o tratamento da perda de massa muscular decorrente da AR, sendo esse o primeiro estudo a analisar sistematicamente a literatura sobre a relação entre perda de massa muscular e tratamento com medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD). Mostramos que o tratamento com MMCD não foi capaz de ter um efeito positivo na massa magra e na massa magra apendicular de pacientes com AR. Esses resultados coincidem com os estudos clínicos randomizados apresentados na literatura. Acreditamos que as limitações de nossa revisão, como o número pequeno de estudos incluídos e o número amostral de alguns estudos, podem ter sido relevantes para a falta de diferenças significativas na análise.

Nossa revisão sistemática, então, mostra um contexto e revela a importância de estudos que avaliem a interação entre o tratamento farmacológico e a perda muscular presente na AR. Esse panorama deve ser avaliado para o surgimento e o desenho de novos estudos a fim de preencher essa lacuna e de prover opções para o tratamento da condição de perda muscular.

9- Perspectivas Futuras

A presente dissertação de mestrado gerou as seguintes perspectivas futuras, que já estão sendo desenvolvidas pelo grupo de pesquisa do Laboratório de Doenças Autoimunes em conjunto com o Serviço de Reumatologia do HCPA:

a) Realizar uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados que avaliam a associação entre medicamentos modificadores do curso da doença e perda de massa muscular decorrente de AR.

b) Elaborar estudos de cunho experimentais e clínicos que investiguem a relação de utilização de medicamentos modificadores do curso da doença e sua ação na massa muscular.

10- Anexos

10.1 - PRISMA Checklist