

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

**AVALIAÇÃO DE CAQUEXIA REUMATOIDE EM PACIENTES COM
ARTRITE REUMATOIDE E SUA RELAÇÃO COM DESFECHOS CLÍNICOS,
FUNCIONAIS E TERAPÊUTICOS**

ANA LAURA DIDONET MORO

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Machado Xavier

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

Porto Alegre

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Didonet Moro, Ana Laura

Avaliação de caquexia reumatoide em pacientes com artrite reumatoide e sua relação com desfechos clínicos, funcionais e terapêuticos / Ana Laura Didonet Moro. -- 2016.

79 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, 2016.

1. caquexia reumatoide. 2. composição corporal. 3. artrite reumatoide. I. Machado Xavier, Ricardo , orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Rafael Mendonça da Silva Chakr

Adriana Maria Kakehasi

Poli Mara Spritzer

Claiton Viegas Brenol

AGRADECIMENTOS

Ao professor Ricardo Machado Xavier, meu orientador, pelo qual tenho imensa admiração, agradeço pela confiança depositada em mim e por ser exemplo de liderança, de médico e de pesquisador para tantos reumatologistas já formados e em formação.

Aos professores João Carlos Tavares Brenol, Charles Lubianca Kohem, Claiton Viegas Brenol, Odirlei André Monticielo e Rafael Mendonça da Silva Chakr pelos ensinamentos e pelo incentivo de sempre nos tornarmos pessoas melhores. Aos médicos reumatologistas contratados, aos colegas de pós-graduação, aos alunos da iniciação científica, aos residentes e à secretária do serviço de Reumatologia, Vanesa Hax, Sandra Helena Machado, Penélope Esther Palominos, Andrese Aline Gasparin, Nicole Pamplona Bueno de Andrade, Patrícia Minuzzi da Motta, Daniela Viecceli, Rafaela Spirito Santo, Tayane Figueira Munhoz, Willian Kasaki, André Luis Morsch, Natália Sartori, Mariele Zardin, Manuela Fantinel Ferreira, Marcus Resmini, Ricardo Roitman Wolkind e Gabriela Ratkiewicz Taffarel pelo companheirismo, pelo inestimável apoio e por sempre se mostrarem dispostos a ajudar diante de qualquer dificuldade.

Aos meus pais Pedro Paulo Bottom Moro e Maria de Fátima Didonet Moro que sempre me deram a liberdade de escolher aquilo que, acima de tudo, me fizesse mais feliz e que me transmitiram, através dos seus atos, os valores da simplicidade, humildade e persistência, os quais me foram imprescindíveis para que eu concluísse esta etapa com ânimo e tranquilidade.

À minha irmã Ana Lúcia Didonet Moro, exemplo maior da busca incessante por novos desafios, e a quem devo grande parte do que me tornei hoje.

Meu namorado Guilherme Mafaccioli Gollin, pelo apoio incondicional, pela paciência e por ser meu amparo nos momentos de maior dificuldade ao longo desta jornada.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas pela oportunidade de qualificação.

Aos pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que despretensiosamente aceitaram participar deste projeto, contribuindo para a possibilidade de se gerar mais conhecimento.

RESUMO

Base Teórica: A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica e inflamatória que além de sintomas articulares pode levar à perda de massa muscular com peso estável ou aumentado, condição denominada caquexia reumatoide (CR). A CR está associada com pior prognóstico, mas ainda é negligenciada na prática clínica.

Objetivo: Avaliar a prevalência de CR em um hospital público terciário de Porto Alegre e determinar sua correlação com características da AR, com níveis de atividade física e com as medicações em uso.

Métodos: Estudo transversal com 91 pacientes com AR que foram submetidos à densitometria corporal total (DEXA) para medida total e regional de índice de massa gorda (IMG; Kg/m^2), índice de massa magra (IMM; Kg/m^2), conteúdo mineral ósseo (CMO) e índice de massa livre de gordura (IMLG; Kg/m^2) para avaliar a prevalência de CR pelas duas definições mais recentemente utilizadas na literatura: $\text{IMLG} < \text{percentil } 10$ com $\text{IMG} > \text{percentil } 25$ e $\text{IMLG} < \text{percentil } 25$ com $\text{IMG} > \text{percentil } 50$. Foram exploradas as medidas de associação dos parâmetros de composição corporal com características da AR – idade, duração da doença, atividade de doença (através do DAS 28), capacidade funcional (através do HAQ), atividade inflamatória (através da proteína C reativa – PCR – e velocidade de hemossedimentação – VHS), nível de atividade física (através do questionário IPAQ) e medicações em uso.

Resultados: A idade média dos participantes foi $56,8 \pm 7,3$, a duração de doença foi 9 anos (3-18), o DAS 28 $3,65 \pm 1,32$, o HAQ 1,12 (0,25 – 1,87) e o tempo de uso entre os que usaram biológico foi de 25 meses (17,8 – 52,5). A CR foi evidenciada em 17,6% dos pacientes com AR de acordo com a definição mais rigorosa e em 33% de acordo com a classificação mais abrangente. O IMLG teve correlação negativa com idade ($r = -0,219$; $p = 0,037$) e duração da doença ($r_s = -0,214$; $p = 0,042$). O IMG teve correlação positiva com PCR ($r_s = 0,229$; $p = 0,029$), VHS ($r_s = 0,235$; $p = 0,025$), DAS 28 ($r_s = 0,273$; $p = 0,009$) e HAQ ($r_s = 0,297$; $p = 0,004$). Na comparação de pacientes com e sem CR, de acordo com a definição mais rigorosa, dos 26 pacientes usando biológico apenas 1 tinha CR (3,8%), enquanto dos que não usavam, 15 (23%) tinham CR ($p = 0,033$).

Conclusão: A prevalência de CR foi considerável e, portanto, merece estudos adicionais. A composição corporal neste estudo, especialmente o IMLG, teve associação inversa com idade e tempo de diagnóstico. Além disso, pacientes em uso de

biológico tiveram diferença significativa na prevalência de CR, sugerindo papel protetor do uso de biológico na CR.

Palavras-chave: Caquexia reumatoide, artrite reumatoide, composição corporal, atrofia muscular.

ABSTRACT

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic and inflammatory disease that besides articular symptoms leads to loss of muscle mass in presence of stable or increased fat mass (FM), condition defined as rheumatoid cachexia (RC). RC is associated with a worse prognosis, but it is still overlooked in clinical practice.

Objective: To evaluate the prevalence of rheumatoid cachexia (RC) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and determine its correlation with the features of RA, the level of physical activity and with the current therapy.

Methods: Ninety one RA patients in a cross-sectional study underwent total body dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) for measurement of total and regional fat mass index (FMI; Kg/m²), lean mass index (LMI; Kg/m²), bone mineral content (BMC; Kg/m²) and fat free mass index (FFMI; Kg/m²) to assess the prevalence of RC. The associations of measures of body composition with RA features - age, diagnosis time, Health Assessment Questionnaire (HAQ), Disease Activity Score in 28 joints (DAS 28), C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) -, level of physical activity (measured by International Physical Activity Questionnaire – IPAQ) and current therapy were explored.

Results: Mean age was $56,8 \pm 7,3$, disease duration 9 years (3 – 18), DAS28 $3,65 \pm 1,32$, HAQ 1,12 (0,25 – 1,87) and use duration of biological agents was 25 months (17,8 – 52,5). Seventeen per cent of the patients had FFMI below the 10th percentile and FMI above the 25th percentile of a reference population and 33% of the patients had FFMI below the 25th percentile and FMI above the 50th percentile, condition known as RC, according to the more recently used definitions. FFMI correlated negatively only with age ($r=-0,219$; $p=0,037$) and disease duration ($r_s=-0,214$; $p=0,042$). FMI correlated positively with CRP ($r_s=0,229$; $p=0,029$), ESR ($r_s=0,235$; $p=0,025$), DAS 28 ($r_s=0,273$; $p=0,009$) and HAQ ($r_s=0,297$; $p=0,004$). Of the 26 patients using biological therapy, 25 were non cachetic ($p=0,033$) according to the stricter definition of RC. In another words, 3,8% (n=1) and 23% (n=15) of the patients receiving and not receiving biological agents had RC, respectively ($p=0,033$).

Conclusion: The prevalence of RC was considerable and deserves additional research. Body composition, in this study, particularly FFMI is inversely associated with age and disease duration. Besides that, patients under biological therapy had lower prevalence of RC, suggesting a protective effect of biological agents.

Key Words: rheumatoid cachexia, rheumatoid arthritis, corporal composition, muscle atrophy.

LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1: Fluxograma da estratégia de busca para localizar e selecionar as informações da pesquisa	18
Figura 2: Mecanismos moleculares envolvidos na perda muscular	23
Figura 3: Rede de fatores interagindo e contribuindo para alterar a composição corporal na AR	27

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO

Figure 1: Prevalence of rheumatoid cachexia	63
---	----

LISTA DE TABELAS DA REVISÃO DE LITERATURA

Tabela 1: critérios clínicos de caquexia, caquexia reumatoide e sarcopenia21

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Table 1: Demographic and clinical characteristics of the RA patients 60

Table 2: Body composition assessed by DXA..... 61

Table 3: Correlations between demographic and clinical data with body composition..62

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIC	Artrite induzida por colágeno
AR	Artrite reumatoide
CMO	Conteúdo mineral ósseo
CR	Caquexia reumatoide
DAS 28	Disease activity score 28
DEXA	Densitometria corporal total
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
ETN	Etanercepte
FOXO3	Forkhead box O3
GH	hormônio do crescimento
HAQ	Health Assessment Questionnaire
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IFN- γ	Interferon gama
IL-1 β	Interleucina 1- β
IL-2	Interleucina-2
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
IMC	Índice de massa corporal
IMG	Índice de massa gorda
IMLG	Índice de massa livre de gordura
IMM	Índice de massa magra
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
MAF-bx	Muscle atrophy F-box
MI	Modelo de imobilização
mTor	Mammalian target of rapamycin

MTX	Metotrexato
MuRF-1	Muscle RING-finger protein-1
MyoD	Myogenic Differentiation
NF- κ B	Fator de transcrição nuclear Kappa-B
P	Percentil
PCR	Proteína C Reativa
RNM	Ressonância nuclear Magnética
TC	Tomografia Computadorizada
TNF- α	Tumor necrosis factor - α
VHS	Velocidade de hemossedimentação

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	16
2. REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	17
2.2. Conceitos de caquexia, sarcopenia e caquexia reumatoide	18
2.3. Prevalência de caquexia reumatoide.....	22
2.4. Patogênese da caquexia reumatoide	22
2.5. Associação de caquexia com características da AR	28
2.6. Diagnóstico: métodos para avaliação da composição corporal na AR.....	31
2.7. Tratamento.....	33
2.7.1. Tratamento medicamentoso.....	33
2.7.2 Tratamento com exercício	36
2.7.3. Tratamento com dieta	37
2.8. Prognóstico	39
3. MARCO TEÓRICO	41
4. JUSTIFICATIVA	42
5. OBJETIVOS	43
5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	43
5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	43
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
7. ARTIGO EM INGLÊS	51
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	66
9. PERSPECTIVAS FUTURAS	67
10. ANEXOS	68
Anexo I: Critérios do Colégio Americano de Reumatologia de 1987 para classificação da artrite reumatoide	68
Anexo II: Cálculo e valores do DAS 28	69

Anexo III: Versão brasileira do questionário de capacidade funcional (HAQ)	70
Anexo IV: Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)	72
Anexo V: Termo de consentimento livre e esclarecido.....	76
Anexo VI: Declaração STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)	78

1. INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma desordem inflamatória sistêmica que afeta 0,5-1% dos adultos e frequentemente leva à deformidade articular progressiva e à incapacidade funcional, o que eleva ainda mais os custos relacionados ao tratamento da doença.

Além da dor, edema e deformidades articulares que sabidamente levam à incapacidade funcional, mais recentemente tem-se percebido que muitos pacientes com AR evoluem com perda de massa muscular e manutenção ou mesmo aumento de gordura corporal, condição denominada caquexia reumatoide e que parece estar associada de forma independente com maiores níveis de incapacidade funcional.

Apesar da associação com um pior prognóstico nos pacientes com AR, a caquexia reumatoide é uma condição ainda negligenciada na prática clínica, seja pela dificuldade na sua identificação devido à falta de sintomas específicos, seja pela escassez de estudos abordando a importância do problema. Diferente da caquexia vista em pacientes com outras doenças, onde a mesma é reconhecida de imediato pela importante perda de peso, a caquexia reumatoide pode cursar com peso normal ou até aumentado, de modo que para seu diagnóstico são necessários exames que avaliem a composição corporal total.

Como a caquexia reumatoide vem sendo abordada apenas mais recentemente, a prevalência da mesma é ainda muito variada, pois os métodos de avaliação e pontos de corte para definição diagnóstica vêm sendo modificados à medida que se compreende mais esta condição.

Sendo assim, faz-se importante ter estudos abordando a prevalência da caquexia reumatoide em nosso meio, usando as definições diagnósticas mais recentes, e sua relação com as terapias em uso e com as características da AR para que se entenda melhor quem são esses pacientes e avaliar perspectivas futuras de tratamento para essa condição.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações

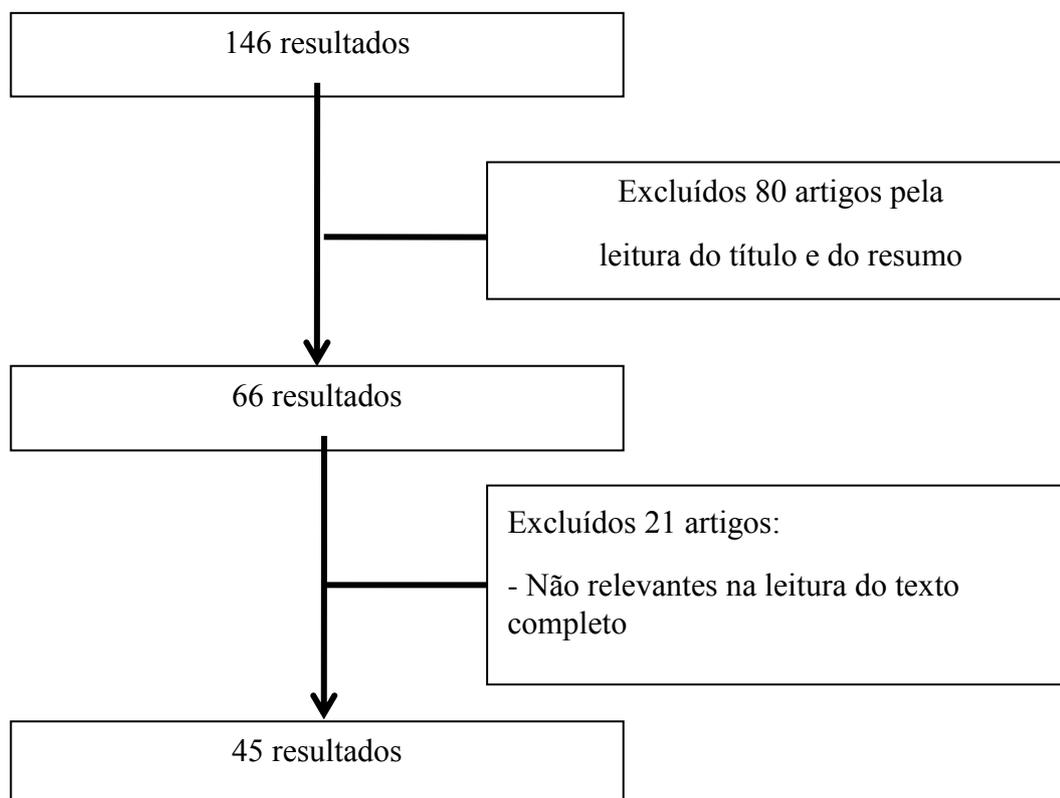
Na revisão de literatura pretende-se apresentar os principais aspectos relacionados à caquexia reumatoide. A estratégia de busca incluiu a base de dados MEDLINE (Pubmed) até junho de 2016, sem restrição de datas ou língua do artigo. Foi realizada também revisão das referências bibliográficas dos artigos citados com a finalidade de localizar estudos não contemplados na busca e utilizados também resumos de congressos recentes. Foram utilizados os seguintes termos e seus descritores correlacionados:

(((((Cachexia) OR (corporal composition) OR (body composition) OR (cachexia rheumatoid) OR (Muscle Weaknesses) OR (Weakness, Muscle) OR (Weaknesses, Muscle) OR (Muscular Weakness) OR (Muscular Weaknesses) OR (Weakness, Muscular) OR (Weaknesses, Muscular) OR (Atrophies, Muscular) OR (Atrophy, Muscular) OR (Muscular Atrophies) OR (Atrophy, Muscle) OR (Atrophies, Muscle) OR (Muscle Atrophies) OR (Muscle Atrophy) OR (Sarcopenia) OR (Sarcopenias)) AND ((Rheumatoid Arthritis) OR (Arthritis, Rheumatoid) OR (Caplan Syndrome) OR (Felty Syndrome) OR (Rheumatoid Vasculitis)) AND ((Prevalences) OR (Prevalence) OR (Incidences) OR (incidence) OR (frequency) OR (epidemiology) OR (epidemics) OR (occurrence) OR (epidemic) OR (morbidity) OR (surveillance) OR (outbreaks))))))

Foram encontrados 146 artigos, os quais foram avaliados de acordo com a relevância do questionamento proposto, sendo excluídos relatos de caso. No total, 12 estudos foram considerados relevantes, conforme fluxograma exemplificado na **figura**

1.

Figura 1. Fluxograma da estratégia de busca para localizar e selecionar as informações da pesquisa



2.2. Conceitos de caquexia, sarcopenia e caquexia reumatoide

A caquexia (na sua forma clássica) pode ser definida como uma síndrome multifatorial caracterizada por importante perda de peso, de massa muscular e de gordura, assim como um aumento no catabolismo proteico devido à doença subjacente (1). Geralmente, ocorre em pacientes com câncer avançado, insuficiência cardíaca crônica, insuficiência renal crônica, doença pulmonar obstrutiva, SIDA e outras doenças crônicas, incluindo AR (2).

A sarcopenia é uma síndrome caracterizada por progressiva e generalizada perda de massa musculoesquelética e força com risco de incapacidade funcional, piora na qualidade de vida e morte. A sarcopenia primária geralmente ocorre pela idade, enquanto que a sarcopenia secundária ocorre devido a doenças crônicas, imobilidade ou desnutrição. O European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)

desenvolveu uma definição clínica e consenso diagnóstico para a sarcopenia conforme pode ser visto na **tabela 1** e, de acordo com essa definição, a maioria dos pacientes caquéticos são sarcopênicos, mas pacientes sarcopênicos não necessariamente são caquéticos **(3)**.

Pacientes com AR refratária ou em estágio avançado tem sido reconhecidos como pacientes de risco para desenvolver caquexia. No entanto, foi estimado que a forma clássica de caquexia estaria presente em aproximadamente 1% dos pacientes com AR **(4)**. Acontece que pacientes com AR não necessariamente perdem peso e frequentemente estão em uma faixa normal de índice de massa corporal (IMC), de modo que não se enquadram nos critérios diagnósticos de caquexia. Sendo assim, foi proposto o conceito de caquexia reumatoide (CR) **(2)**.

Especificamente, nos primeiros estudos, Roubenoff et al, ainda na década de 90, documentaram uma redução na massa celular corporal com aumento do gasto energético de repouso em pacientes com AR, sugerindo envolvimento de hiper-metabolismo mediado por citocinas. Os autores concluíram que a produção de citocinas na AR está associada com metabolismo e consumo de energia alterados, apesar de uma dieta teoricamente adequada, e definiram a condição de redução de massa celular corporal sem uma perda óbvia de gordura como caquexia reumatoide **(5)**.

A massa celular corporal consiste primariamente de massa muscular, com massa visceral (fígado, rins, pâncreas e coração) e massa celular imune (granulócitos, linfócitos). A massa gorda, água extracelular, tecido conjuntivo (cartilagem, tecido fibroso e tecido esquelético) e osso contabilizam os componentes restantes **(6)**. A massa celular corporal é clinicamente relevante à medida que 40% ou mais de sua perda está associada com morte **(7)**. Com pelo menos 5% de perda já há aumento demonstrável na morbidade, incluindo perda de força muscular, metabolismo alterado e aumento da suscetibilidade a infecções **(8)**. A média de perda de massa celular corporal entre pacientes com AR é de 13-15%, usando o método de potássio corporal total **(5)**.

Ainda não existe um consenso de critérios clínicos para o diagnóstico de caquexia reumatoide. Van Bokhorst-de van der Schueren et al avaliaram a viabilidade de usar as definições de ESPEN SIG (Society for Clinical Nutrition and Metabolism – Special Interest Groups) de caquexia clássica em uma amostra de 103 pacientes com AR e concluíram que a definição era inapropriada, já que reduções no peso corporal e no apetite não eram aparentes na AR **(4)**. Sendo assim, o conceito atual de caquexia

reumatoide envolve perda de massa livre de gordura e ganho ou manutenção de massa gorda (9).

Os pontos de corte atualmente mais usados são do grupo de Engvall *et al* (9) e Elkan (10), autores que já publicaram estudos abordando esse tema e definiram a caquexia reumatoide usando diferentes critérios. Engvall *et al* definiram caquexia no seu estudo como a presença de um índice de massa livre de gordura (IMLG) menor que o percentil (P) 10 e índice de massa gorda (IMG) maior que P25, sendo que esses índices são calculados através da soma de massa magra total com conteúdo mineral ósseo total em quilos dividido pela altura em metros quadrados e massa gorda total em quilogramas dividido pela altura em metros quadrados, respectivamente (9). Já Elkan usa valores de IMLG menores do que P25 e IMG maior do que o P50. As diferenças entre caquexia, sarcopenia e caquexia reumatoide estão esquematizadas na **tabela 1**.

Além da CR, existe ainda o conceito de caquexia obesa, onde concomitante à perda de massa muscular ocorre um aumento exagerado da massa gorda, sendo definido como $IMLG < P10$ e $IMG > P90$ (9).

Tabela 1: critérios clínicos de caquexia, caquexia reumatoide e sarcopenia

Critério	Caquexia	Caquexia Reumatoide		Sarcopenia	
Referência	ESPEN-SIG (4)	Engvall(9)	Elkan (10)	ESPEN-SIG(4)	EWGSOP(3)
Conceito	Perda de peso, massa magra e massa gorda.	Redução de massa livre de gordura e aumento de massa gorda		Perda de massa muscular-esquelética e força	
Doença crônica subjacente	+	Artrite reumatoide		±	
Peso/IMC	[*]Perda de peso não intencional (>5%) nos últimos 12 meses ou IMC <20Kg/m ²	→ ou ↑			
Força muscular	[1] redução da força muscular			[1] Redução de força; prensão palmar <30Kg em homens e <20Kg em mulheres	
Fadiga	[2] Fadiga				
Apetite	[3] Anorexia				
Composição corporal	[4] Redução de IMLG (>10%)	IMLG<10 e IMG>P25	IMLG<25 e IMG>P50	[*]Baixa massa muscular, ≥2 DP abaixo da média em adultos jovens do mesmo sexo e origem étnica	[*]Baixa massa muscular, ≥2 DP abaixo da média em adultos jovens
Papel das citocinas	[5] Excesso de citocina (1)PCR>0,5mg/dL ou IL6>4pg/ml(2)Hb<12g/dl (3) alb <3,2g/dl	Domínio de citocinas inflamatórias (especialmente TNF-α e IL-6)			
Massa gorda	↓	→ ou ↑		→ (ou ↑ em sarcopenia obesa)	
Performance física				[1] baixa velocidade de marcha (≤0,8m/s no teste de caminhada de 4m) [2] teste de performance reduzido (pelo CGA)	[2] baixa velocidade de marcha (≤0,8m/s no teste de caminhada de 4m) e/ou [2] baixa performance física, SPPB≤8
Critério diagnostic	Definido como caquexia se [*] mais 3 entre [1] a [5] forem preenchidos	Não há consenso nos valores de pontos de corte		Definido como sarcopenia se [*] mais [1] ou [2] estiverem presentes	Definido como sarcopenia se [*] mais [1] ou qualquer um de [2] estiverem presentes

[*] indica condição necessária para o diagnóstico

[1-5] indica outras condições usadas para o diagnóstico

IMLG, índice de massa livre de gordura; IMG, índice de massa gorda; PCR, proteína C reativa, Hb, hemoglobina; alb, albumina; CGA, Comprehensive Geriatric Assessment; SPPB, short physical performance battery.

As caselas em branco indicam que de acordo com a definição adotada aquele quesito é irrelevante para o diagnóstico.

Fonte: Masuko K, 2014 (2)

2.3. Prevalência de caquexia reumatoide

A frequência da ocorrência da CR depende do grau de perda muscular que é considerado para ser significativo e por ainda não haver consenso, a prevalência na literatura é bastante variável (11). Estudos iniciais, que usavam principalmente medidas antropométricas como a circunferência do braço, usando como referência pontos de corte variados (desde $P < 5$ a $P < 50$ para área muscular do braço) mostram uma prevalência de CR que varia de 8 a 67% (12, 13, 14, 15, 16). Já em estudos mais recentes, utilizando avaliação de composição corporal por densitometria corporal total (DEXA), a frequência estimada de caquexia reumatoide usando os critérios de $IMLG < P10$ e $IMG > P25$ foi de 38% no grupo de Engvall *et al* (9), 17% no estudo de Konijn *et al* (17) e 18,7% no grupo de Elkan *et al* (10). Já para a definição de $IMLG < P25$ e $IMG > P50$ a prevalência foi de 19,9% (10) e 28% conforme Hugo *et al* (18).

As diferenças de massa muscular obtidas entre homens e mulheres foram melhor avaliadas em um estudo de Baker *et al* publicado em 2015 (19). Este estudo analisou duas coortes distintas da Califórnia com um total de 190 pacientes com AR que foram submetidos à análise de composição corporal por DEXA. No entanto, foi avaliado sarcopenia e não CR. Usaram 4 diferentes definições de sarcopenia com análise multivariada e regressão logística para atividade de doença, duração de doença, atividade física, presença de anti-CCP, índice de massa gorda e uso de corticoide. Os índices de massa magra apendicular (soma dos 4 membros) foram significativamente menores em homens comparado a mulheres com AR, mesmo após ajuste com análise multivariada. Além disso, a chance de sarcopenia em homens foi 3 a 8 vezes maior. Os mecanismos que levam a essa diferença devem ser melhor estudados, principalmente no que diz respeito à questão hormonal (testosterona) e à produção de citocinas como TNF- α e IL-6 que parece ser maior em homens (19).

2.4. Patogênese da caquexia reumatoide

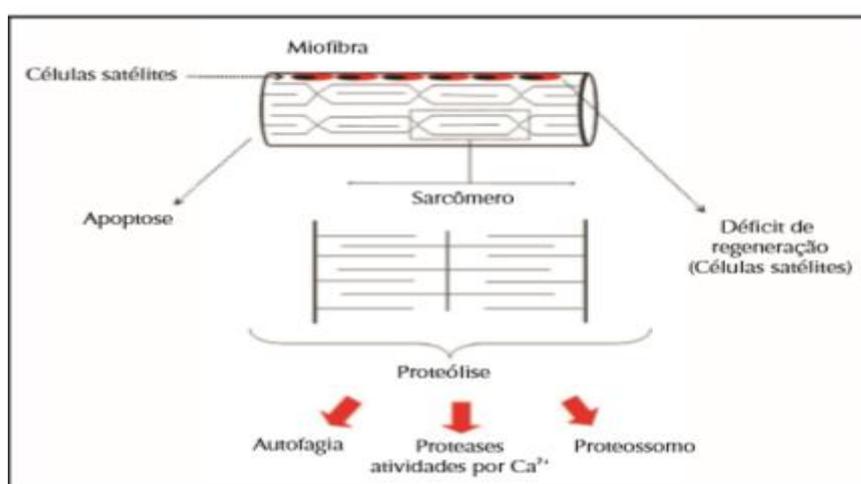
Na caquexia reumatoide, um relativo excesso de citocinas pro-inflamatórias é considerado a característica central (20). Citocinas pro-inflamatórias como TNF α , IL-1 β , IL-6 e IFN- γ , que têm papel chave na sinovite e manifestações extra-articulares,

podem ativar o fator de transcrição nuclear kappa-Beta (NF- κ B) e levar a um aumento na proteólise muscular via sistema ubiquitina-proteossomo (20). No entanto, além do aumento da degradação proteica, existem diversas outras condições que levam à perda de massa muscular, como a morte celular programada (apoptose) e a diminuição da ativação das células-satélite responsáveis pela regeneração muscular. (21).

Em relação à apoptose, as caspases são as principais enzimas envolvidas no início e na execução da mesma, promovendo clivagem proteolítica de um amplo espectro de alvos celulares (22). No entanto, modelos animais de atrofia por desnervação mostram que apoptose significativa só foi vista após dois meses, mostrando papel limitado desse mecanismo nos estágios mais iniciais de perda muscular (23).

Quanto à proteólise muscular, brevemente citada acima, sabe-se que existe mais de um sistema proteolítico atuante na degradação muscular, entre eles, o processo de autofagia, as proteases ativadas por cálcio, como a calpaína e as caspases, e o sistema ubiquitina-proteossomo, com variada participação de cada uma dessas vias (24,25), conforme pode ser visto na **figura 2**. Além disso, as vias que ativam os sistemas de autofagia e da ubiquitina-proteossomo são as mesmas. Ambas envolvem o fator de transcrição FOXO3 e o NF- κ B. A FOXO3, fator crítico para o controle de autofagia muscular, é translocada para o núcleo na ausência de estímulos de síntese proteica, enquanto o NF- κ B é translocado quando há inflamação (26,27).

Figura 2: mecanismos moleculares envolvidos na perda muscular



A perda muscular pode ocorrer por distintos mecanismos, como um déficit de regeneração pela inatividade de células-satélite, apoptose e vias de degradação proteica, como por exemplo, proteases ativadas por cálcio, proteossomo e autofagia.

Fonte: Teixeira VON, 2012 (21)

Apesar dos vários sistemas proteolíticos supracitados, sabe-se que o sistema ubiquitina-proteossomo é um dos mais estudados e parece ser um dos mais importantes em relação à perda muscular (28). A ubiquitina tem como alvo proteínas específicas do músculo esquelético. As proteínas ubiquitinadas são levadas ao núcleo do proteossomo e a proteólise muscular produz aminoácidos que são consumidos na síntese hepática de proteínas de fase aguda. O proteossomo é um complexo composto de uma ou três grandes enzimas com a função de degradar proteínas desnecessárias ou danificadas da célula (29).

A superexpressão desse sistema ubiquitina-proteossomo está relacionada com atrofia muscular e pode se dar por vias distintas. Essa sinalização pode ser via NF- κ B (ativado por citocinas inflamatórias) que induz expressão de genes relacionados com perda muscular, como o MuRF-1 e MAF-bx ou via FOXO3 e miogenina que induzem a expressão dos mesmos genes (26,27).

Estudo realizado no nosso serviço de Reumatologia por Teixeira *et al* publicado em 2012 avaliou e comparou os mecanismos moleculares envolvidos na perda muscular por modelo experimental de artrite e atrofia por desuso (30). As ratas foram separadas em três grupos: controle, artrite induzida por colágeno (AIC) e modelo de imobilização (MI). Semanalmente, foram avaliados a locomoção espontânea e o peso. O músculo gastrocnêmio passou por avaliação histológica e por imunoblotting para medir a expressão de miostatina (um regulador negativo), LC3 (autofagia), MuRF-1, MyoD e miogenina. Houve diferença significativa na locomoção espontânea no grupo de AIC. O peso corporal, a força muscular e o peso muscular relativo reduziram 20%, 30% e 20% respectivamente, no modelo de AIC. A média da área em corte transversal do gastrocnêmio mostrou redução de 30% no grupo da AIC e 60% no grupo do MI. A expressão de miostatina e LC3 foi similar nos dois grupos. Houve aumento da expressão de MuRF-1 no grupo MI (1,9X) e AIC (3,1X) e de miogenina nos músculos dos animais com AIC (1,7X), enquanto que a expressão de MyoD reduziu 20% no grupo MI. Este estudo mostrou que o desenvolvimento de artrite experimental está associado com menor mobilidade e peso corporal e maior perda muscular. Tanto o modelo de AIC como o de MI apresentou atrofia muscular, mas enquanto a proteólise e as vias de regeneração foram ativadas no modelo de AIC, não houve ativação da regeneração no modelo MI. Pode-se assumir, então, que a atrofia muscular na artrite

experimental está associada com a própria doença e não simplesmente pela mobilidade reduzida (30).

Outro estudo também realizado no nosso serviço, por Filippin *et al*, avaliou o tempo de desenvolvimento de atrofia muscular em modelo de AIC (31). Foi realizada randomização em três grupos: controle (n=25), artrite sham – aquela onde é injetado apenas adjuvante, sem colágeno (n=25) e AIC (n=28), sendo então analisados em diferentes tempos: 25, 35 e 45 dias após a indução de artrite. O desenvolvimento da artrite foi acompanhado através de escores clínicos e na observação de edema na pata traseira três vezes por semana. A locomoção espontânea e o peso foram avaliados semanalmente. Em todos os tempos determinados foi realizada coleta de soro para análise de citocinas (IL2, IL6, IL10, INF e TNF). Foram ainda avaliadas áreas de secção transversal do gastrocnêmio e tibial anterior. Os parâmetros clínicos de artrite aumentaram progressivamente nos tempos experimentais, demonstrando maior diferença com os outros grupos no dia 45 após indução de artrite. Durante todos os tempos de avaliação, os animais da AIC tiveram menor peso com uma diferença de 6% dos controles no dia 45. Houve aumento significativo de IL-6 em todos os tempos do grupo AIC comparado aos demais. A área de secção transversa do gastrocnêmio e tibial anterior reduziram 26 e 31% no dia 45, respectivamente. Esses resultados mostram que ocorre desenvolvimento progressivo de atrofia muscular, com um início precoce e que parece estar relacionado com a severidade da artrite e com o aumento dos níveis de citocinas inflamatórias, principalmente a IL6 (31).

Pacientes com AR tem maiores taxas de catabolismo proteico quando comparados com sujeitos saudáveis jovens ou idosos e, além disso, esse catabolismo proteico está diretamente relacionado com produção de TNF- α por células mononucleares periféricas sanguíneas (32). No entanto, apesar das terapias anti-TNF melhorarem a resistência à insulina, seu papel na reversão da caquexia reumatoide ainda é controverso (33).

A ativação de citocinas também é responsável pela redução da proteína MyoD, um fator de transcrição que modula as vias de sinalização envolvidas no desenvolvimento muscular (34). A ligação da MyoD à cadeia pesada da região promotora da miosina é necessária para a expressão da miosina em músculos de contração rápida (35). O TNF-alfa e o IFN-gama agem sinergicamente para inibir a ativação do RNA mensageiro para síntese da cadeia pesada da miosina (34).

Enquanto o papel do eixo hormônio do crescimento (GH) - fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) na alteração de massa muscular e força durante o envelhecimento não é totalmente esclarecido, o GH sabidamente decresce com a idade e tem sido sugerido como atuante na patogênese da sarcopenia. No entanto, a deficiência persistente do GH ainda é controversa em relação ao desenvolvimento de caquexia reumatoide. Um estudo publicado em 2002 comparou 16 pacientes com AR a 17 controles saudáveis e mediu o GH através de amostras sanguíneas de 20 em 20 minutos por 24h, assim como avaliou a composição corporal usando potássio corporal total como medida de massa celular corporal e DEXA para determinar massa gorda. Foi visto que a massa celular corporal estava reduzida em pacientes com AR comparado aos controles, mas não houve diferença na massa gorda. Os parâmetros de GH nos pacientes com AR não diferiram em relação aos controles. (36).

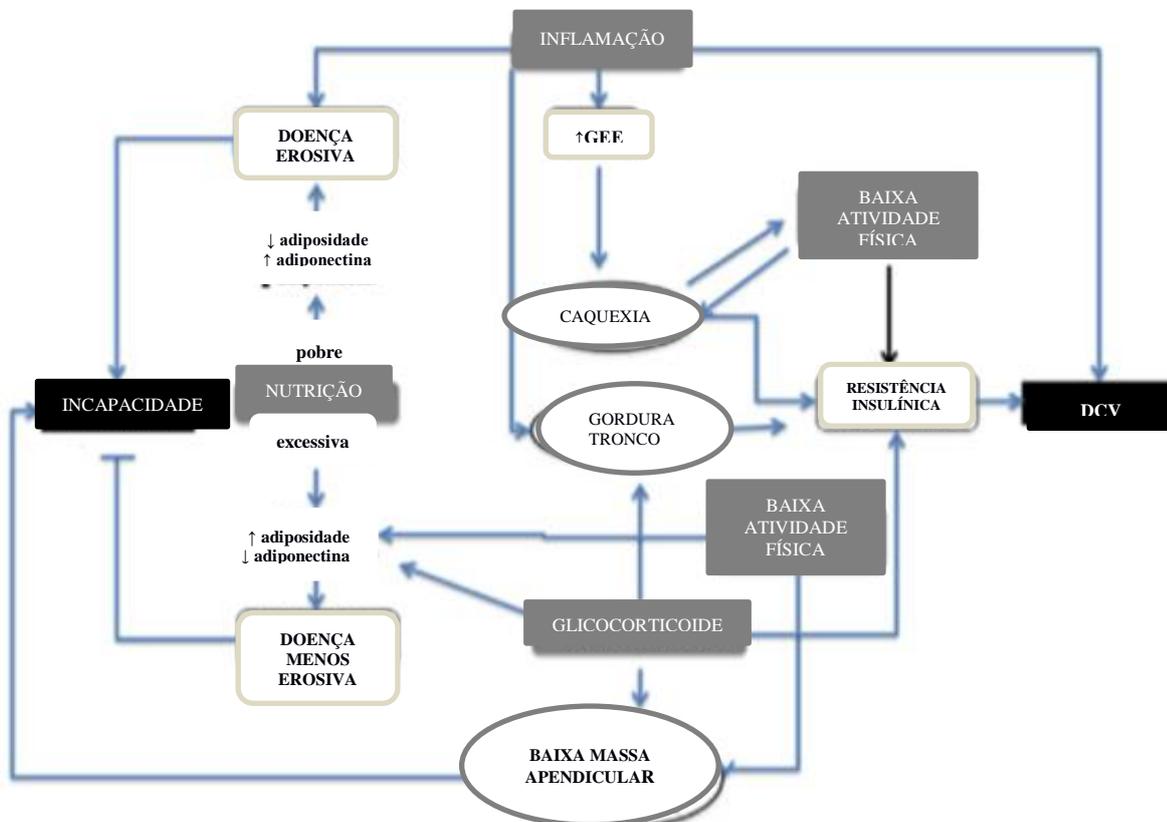
No entanto, em estudo posterior ao descrito acima, publicado em 2008 por Engvall *et al*, foram avaliados 60 pacientes com AR e mensurados IGF1, IGFBP-1 (proteína ligante reguladora do IGF1) e relação IGF1/IGFBP-1 (por refletir a concentração da biodisponibilidade do IGF-1). O IGF-1 foi normal e sem correlação com massa magra, porém, a relação IGF1/IGFBP-1 foi baixa e associada de forma significativa com menor massa magra e maior massa gorda. Os resultados discrepantes com o estudo acima, que mostrou níveis normais de IGFBP-1 e uma tendência a baixos níveis de IGF-1 em pacientes com AR pode ter ocorrido porque os autores avaliaram pacientes com baixa atividade de doença enquanto no estudo mais recente a maioria tinha moderada ou alta atividade de doença (9).

O IGF-1 é um importante fator anabólico na manutenção de massa magra e na inibição da degradação proteica (37). Uma redução nos níveis de IGF-1 tem sido associada com catabolismo da proteína muscular (38).

Assim como o GH, a insulina é um potente hormônio anabólico e a resistência à insulina ocorre com frequência nas artropatias inflamatórias (39). É possível que o meio metabólico criado pelo estado de resistência à insulina permita a perda muscular mediada pelas citocinas, embora ainda seja especulativo (40).

Em relação às medicações, o uso de glicocorticoides também poderia agravar a caquexia reumatoide. Mais especificamente, o glicocorticoide pode induzir atrofia muscular através da ativação do fator de transcrição FOXO ou repressão da sinalização do mTOR, levando ao catabolismo proteico (41). A **figura 3** ilustra alguns dos contribuintes inter-relacionados na CR (37).

Figura 3: Rede de fatores interagindo e contribuindo para alterar a composição corporal na AR



Principais características da composição corporal na AR (em elipses) são influenciadas por vários potenciais fatores de risco modificáveis (retângulos cinzas) em uma complexa rede de interações recíprocas que contribuem para determinar os dois principais desfechos na AR: doença cardiovascular e incapacidade (retângulos pretos). GEE: gasto energético de repouso; DCV: doença cardiovascular.

Fonte: Fryburg DA, 1994 (37)

Estudo muito recente, publicado em junho de 2016, avaliou duas diferentes doses de prednisona em regime de retirada e seu efeito na composição corporal. Cento e oito pacientes com AR inicial virgens de prednisolona foram randomizados para receber ou prednisolona 60mg/dia com retirada de 7,5mg/dia em 6 semanas, MTX e sulfasalazina ou prednisolona 30mg/dia com retirada de 7,5mg/dia em 8 semanas e MTX. A composição corporal foi avaliada por DEXA antes ou logo depois de começar o tratamento e depois de 26 semanas, sendo registradas massa corporal total, massa gorda total, massa magra total e relação de massa gorda do tronco/periférica. No subgrupo de pacientes avaliados com DEXA antes de iniciar o tratamento, a massa corporal total aumentou 1,6Kg e massa gorda total 1,3Kg. A relação de gordura do

tronco/periférica e a distribuição proporcional da massa corporal total e massa gorda permaneceram estáveis ao longo do tempo. Não houve diferenças entre os grupos de tratamento. Resultados similares foram obtidos na população em estudo como um todo. Ou seja, não houve redistribuição de gordura da periferia para o centro, contradizendo a suposição generalizada dos efeitos adversos rápidos da prednisolona na composição corporal na AR (42).

2.5. Associação de caquexia com características da AR

Apesar de se acreditar que a caquexia reumatoide seja causada por hipermetabolismo desencadeado por citocinas e degradação proteica, ela também tem sido descrita em pacientes com bom controle da atividade da doença. Um estudo de caso-controle com 20 pacientes com AR inicial mostrou que eles tinham massa celular corporal 14% menor do que os controles e essa perda estava correlacionada com produção aumentada de TNF- α por suas células mononucleares periféricas sanguíneas, sem haver a mesma correlação com IL-1 ou IL-6 (43).

O estudo supracitado de Engvall *et al* também avaliou a associação de alterações na composição corporal com fatores anabólicos, citocinas, atividade inflamatória da doença e incapacidade funcional (9). Esse estudo transversal foi composto de 60 pacientes com AR com moderada a alta atividade de doença e mostrou que DAS 28, proteína C reativa (PCR), HAQ e IL-6 se correlacionaram negativamente e de forma significativa com massa magra corporal, ou seja, quanto maior a atividade de doença, PCR, HAQ e IL-6, menor a massa magra. Para massa gorda, não houve essas associações. Já o TNF- α não teve correlação nem com massa magra, nem com massa gorda, e nesse ponto o autor coloca que os níveis circulantes das citocinas podem não refletir de forma acurada sua atividade *in vivo*, já que a maioria do efeito das citocinas ocorre de modo parácrino ou autócrino, ou seja, próximo ao sítio de produção. Foram realizados também questionários que avaliavam a quantidade de proteína ingerida nos últimos 3 meses, assim como o apetite e a perda de peso nos últimos 6 meses e os pacientes com menor ingestão proteica não tiveram menores índices de IMLG (9).

Outro estudo transversal chinês publicado em 2011 avaliou 149 pacientes com AR e comparou com 53 indivíduos saudáveis, mostrando que os pacientes com AR tinham menor índice de massa magra musculoesquelética, medida esta que foi realizada

através de bioimpedância. Além disso, foi também calculada a massa celular corporal nos pacientes com AR e aqueles com menor massa celular corporal tinham maior DAS 28, maior HAQ e maior VHS (44).

Em relação à dieta, a maioria dos pacientes com AR apresenta uma dieta com ingestão de proteína e caloria normais, sugerindo que a dieta não seja um fator responsável pela redução na massa muscular. No entanto, a atividade física é marcadamente reduzida nos pacientes com AR (11). Portanto, a menor quantidade de energia gasta com exercício combinada com uma dieta normal, resulta em um balanço energético positivo com tendência a armazenar gordura (45).

Para avaliar o efeito da atividade de doença na composição corporal e no gasto energético de repouso em pacientes com AR, um estudo longitudinal prospectivo publicado em 2011 avaliou 16 pacientes com AR admitidos no hospital por agudização da doença, sendo reavaliados 6 semanas depois e comparados com 16 indivíduos saudáveis (grupo controle). Foram avaliados em cada paciente o DAS28, o IMLG (por medidas antropométricas), dieta, gasto energético de repouso (por calorimetria indireta) e concentração plasmática de IL-6 tanto no basal, quanto na semana 6. O IMLG foi significativamente menor nos pacientes com AR no basal em relação aos controles e não houve mudança significativa na semana 6, quando a doença já estava controlada. Na dieta, não houve diferença entre os grupos. O gasto energético de repouso em valor absoluto em pacientes e controles foi similar, mas foi maior nos pacientes com AR quando corrigido para IMLG, tanto no basal quanto na semana 6. Os níveis de IL-6 e as variáveis estudadas não tiveram nenhuma relação significativa (46).

Um estudo muito interessante avaliou a densidade muscular (e não só a quantidade de massa muscular) e associações com características da doença e desfechos funcionais (47). Os pacientes com AR realizaram tomografia (TC) quantitativa para medida de área de gordura, área muscular e densidade muscular da coxa. Um total de 152 pacientes foram estudados. Maior idade, maior duração de atividade sedentária, maior duração da AR, maior contagem de articulações dolorosas, maiores níveis de IL-6, uso de glicocorticoide e não uso de hidroxicloroquina foram significativamente associados com menor densidade muscular da coxa nos modelos multivariados. Quando comodeladas, maior área de gordura da coxa e menor densidade muscular da coxa foram significativa e independentemente associadas com maiores escores de HAQ e menores escores de atividade física. Esse estudo mostrou que a densidade muscular da

coxa, mais do que a área muscular da coxa e independente da área de gordura, foi um forte indicador de desfechos funcionais e performance física (47).

Em 2014, dois anos após o estudo acima descrito, foi publicado por Baker *et al* um estudo que avaliou por TC quantitativa periférica medidas de músculo (gastrocnêmio e sóleo) e gordura em área de secção transversal da panturrilha esquerda (48). Para medir a densidade muscular foi utilizada técnica tomográfica que permite separar gordura intra e extra-miocelular do músculo. Foi avaliada também a força para dorsiflexão do pé esquerdo através de dinamômetro. Este estudo contou com 50 pacientes com AR com idade entre 18 e 70 anos e 500 controles saudáveis. Comparados aos controles, os indivíduos com AR tiveram significativamente maior IMC e área de gordura na panturrilha, menor área e densidade muscular na panturrilha e menor força muscular na dorsiflexão do pé. A magnitude dos déficits musculares (área e densidade) quando comparado aos controles foi significativamente maior nos participantes com menor área de gordura e IMC. Entre aqueles com o menor tercil de adiposidade, indivíduos com AR demonstraram déficits musculares (área e densidade) mais significativos quando comparados a controles com adiposidade similar. Por outro lado, aqueles no maior tercil de adiposidade, a AR não foi associada com déficits musculares. Portanto, déficits na área e densidade muscular estão presentes em pacientes com AR e são mais pronunciados naqueles com menor massa gorda (48).

Um estudo bem recente, publicado em março de 2016, avaliou se o gasto energético de repouso e o gasto energético relacionado à atividade física estão relacionados com a duração da AR e atividade inflamatória e complicações como síndrome metabólica e caquexia reumatoide. O gasto energético de repouso foi medido através de calorimetria indireta e o gasto energético relacionado à atividade física foi medido por actimetria. Foram incluídos 57 pacientes com uma média de 3,8 anos de doença e DAS 28 médio de 3,9, com sete voluntários saudáveis como controles. Para definição de caquexia reumatoide foram usadas as definições de Engvall *et al* (IMLG<P10 e IMG>P25) e a mais liberal de Elkan *et al* (IMLG<P25 e IMG>P50) (18).

O gasto energético de repouso, após correção para massa livre de gordura, não foi significativamente mais alto nos pacientes com AR que nos controles (18). Nos pacientes com AR, o gasto energético de repouso e o gasto energético relacionado à atividade física não se associaram com duração da doença, mas o gasto energético de repouso foi associado com atividade inflamatória da doença (DAS 28). A prevalência de síndrome metabólica foi de 24% e a de caquexia reumatoide foi de 18% (quando usada

a definição mais abrangente de Elkan, a prevalência foi de 28%). A síndrome metabólica e a caquexia não se associaram entre si. A resistência à insulina foi associada de forma significativa com duração e atividade de doença. A presença de síndrome metabólica e caquexia reumatoide não tiveram associação com gasto energético de repouso, mas esses pacientes mostraram ter menor duração e níveis de atividade física, havendo também uma relação significativa para uso de glicocorticóide (dose média de 8,8mg por dia) nesses pacientes. Sendo assim, os autores concluem que menor índice de atividade física e tratamento com glicocorticóide estão associados com síndrome metabólica e caquexia reumatoide, sugerindo que esses possam ser pontos passíveis de intervenção terapêutica **(18)**.

Em relação à osteoporose e caquexia reumatoide, foi publicado estudo em 2015 que avaliou 178 pacientes com AR. Destes, 53,9% tinham caquexia reumatoide (definida por IMLG<P10 e IMG>P25 com DEXA) e 29,2% tinham osteoporose. Comparação entre mulheres com e sem caquexia reumatoide mostrou que as mulheres com caquexia tinham maior duração de doença, maior atividade de doença, maior dose cumulativa de corticoide, maior proporção de artrite erosiva e menor densidade mineral óssea no fêmur total e menor escore T do que mulheres sem caquexia, mas sem associação com maior índice de fratura, enquanto que a comparação em homens mostrou apenas IMC menor que em homens sem caquexia. Apesar da menor densidade e menor escore T no quadril em mulheres com caquexia, os valores não eram representativos de osteoporose e sim de osteopenia **(49)**.

2.6. Diagnóstico: métodos para avaliação da composição corporal na AR

Clinicamente, a caquexia pode ser detectada através da avaliação da composição corporal pela medida de massa livre de gordura e massa gorda, geralmente usando bioimpedância ou DEXA **(2)**. No entanto, vários outros métodos de avaliação são descritos **(11)**.

Para entender melhor, foram definidos cinco níveis de composição corporal: atômico, molecular, celular, tecidual e corporal total **(50)**. Técnicas de imagem irão dividir o corpo em compartimentos anatômicos enquanto outros métodos darão medidas em gordura ou massa livre de gordura **(51)**. Esses métodos incluem composição corporal total *in vivo* por análise de ativação de neutrons, medidas antropométricas de

peso, altura, espessura de prega cutânea e circunferência do braço, excreção de creatinina urinária, bioimpedância, medida corporal total de potássio-40 e DEXA. Ultrassom, ressonância nuclear magnética (RNM) e TC são novas tecnologias que também estão começando a ser usadas no contexto da AR (11).

As medidas antropométricas como índice de massa corporal (IMC), espessura da prega cutânea do tríceps e circunferência do braço são técnicas fáceis de usar, mas tem acurácia limitada (52).

O IMC é um parâmetro simples que tem sido amplamente utilizado como indicação de composição corporal em indivíduos saudáveis. No entanto, o IMC tem limitações para identificação de perda de IMLG e ganho de IMG frequentemente presentes nos pacientes com AR (53). Um artigo de Konijn et al publicado em 2014 mostra bem essa diferença. Foram avaliados 65 pacientes com AR usando IMC, IMLG e IMG, sendo estes dois últimos parâmetros avaliados por bioimpedância. Baseado no IMC, 2% dos pacientes estavam abaixo do peso, 45% tinham composição corporal normal e 54% estavam na faixa de sobrepeso ou obesidade. Baseado na bioimpedância, 18% dos pacientes tinham baixo IMLG e 74% tinha IMG alto ou muito alto. Baixo IMLG foi encontrado em 44% das mulheres com IMC normal e alto IMG foi encontrado em 40% das mulheres e 75% dos homens com IMC normal, mostrando uma grande inadequação do IMC como parâmetro para avaliação de composição corporal em pacientes com AR (17).

A TC e RNM fornecem boa aproximação das medidas anatômicas de massa musculoesquelética e gordura, permitindo diferenciar tecido adiposo visceral de subcutâneo. São caros, mas se aproximam do padrão-ouro da medida de tecidos moles (54).

A análise de potássio corporal total e ativação de neutrons *in vivo* para avaliação atômica do corpo são disponíveis apenas em poucos centros do mundo. Essas técnicas fornecem uma janela única na composição corporal de como certos átomos são grandemente segregados em diferentes compartimentos teciduais como osso (cálcio), células (potássio) e “pool” proteico (nitrogênio). O conteúdo do potássio corporal total representa a massa celular corporal (55).

A bioimpedância utiliza a diferente condutividade elétrica da gordura e do tecido magro para fazer suas medidas. Esse método é muito sensível ao status de hidratação. No entanto, é rápido, barato e fácil de usar e pode ser útil para detectar mudanças longitudinais (55).

A DEXA se baseia no fato de que um feixe de raio-X que passa por uma complexa substância (o corpo, por exemplo) é atenuado em uma diferente extensão por diferentes substâncias que ele passa. Usando um feixe dual com diferentes imagens de Raio-X a máquina é capaz de “partir” o corpo em dois compartimentos em uma base de pixels. Pixels densos correspondendo ao osso são separados dos pixels menos densos do tecido mole. O tecido mole é então analisado para separar massa gorda de massa magra. A DEXA emergiu como uma das técnicas mais úteis clinicamente para medida óssea e de tecidos moles **(55)**.

Em indivíduos normais, há uma forte correlação entre creatinina urinária de 24 horas e massa músculo-esquelética total. Idealmente, o indivíduo deveria consumir uma dieta livre de carne nos sete dias antes do exame. A acurácia da coleta da urina limita muito o uso deste método **(56)**.

Tecido subcutâneo de gordura e músculo também pode ser medido por ultrassom, que pode ser especialmente útil em obesos, nos quais as medidas antropométricas podem ser pouco acuradas. Geralmente é utilizado em conjunto com outros métodos para avaliação da composição corporal **(52)**.

2.7. Tratamento

2.7.1. Tratamento medicamentoso

Esforços consideráveis têm sido feitos para entender melhor a fisiopatologia da caquexia reumatoide e, conseqüentemente, desenvolver terapias efetivas para enfrentá-la **(57)**. Apesar de sua sólida eficácia no controle da artrite em pacientes com AR, poucos estudos existem para dizer se a terapia com anti-TNF poderia auxiliar na melhora da caquexia reumatoide **(2)**.

Tem sido sugerido que o tratamento da AR com metotrexato (MTX) e terapia anti-TNF reduzem a mortalidade associada com doença cardiovascular **(58)**, no entanto, ainda é incerto se e como essa observação se relaciona com mudanças na composição corporal **(59)**.

Um estudo randomizado publicado em 2006 comparou o uso do MTX versus etanercepte (ETN), um anti-TNF, na melhora da composição corporal em pacientes com AR inicial durante seis meses de tratamento, com um total de 12 pacientes em cada grupo. Foram realizadas avaliação da composição corporal através de DEXA no basal,

na semana 12 e na semana 24. Não foi observada alteração significativa na composição corporal dos dois grupos. No entanto, em uma análise de subgrupo de pacientes que ganharam peso durante o tratamento (6 pacientes de cada grupo), viu-se que os pacientes do grupo do etanercepte ganharam uma maior proporção de massa livre de gordura (44% do peso ganho) que os do grupo tratados com MTX (14% do peso ganho) apesar do controle adequado da doença nos dois grupos. Além disso, este estudo avaliou também os níveis de IGF-1 nos mesmos períodos em que foram realizadas as DEXAs conforme descrito acima e não houve aumento após término do tratamento nos dois grupos. No entanto, análise post hoc mostrou um aumento no IGF-1 sérico entre o basal e semana 12 ($p < 0,01$), mas com retorno aos níveis basais na semana 24, tanto no grupo do MTX quanto no grupo do ETN (60).

Em 2007, estudo de Metsios *et al* avaliou os efeitos do anti-TNF nos componentes da caquexia. Havia 20 pacientes com AR em alta atividade de doença com indicação de usar qualquer anti-TNF e 12 controles hígidos. Esses pacientes foram avaliados no basal, na semana 2 e semana 12 após início do anti-TNF. Entre as variáveis, foi medido o gasto energético de repouso (aferido por calorimetria indireta) no basal, que se mostrou maior nos pacientes com AR que nos controles, seguido de uma redução não significativa na semana 2 e novo aumento na semana 12, no grupo da AR. O gasto energético do grupo controle foi avaliado apenas no basal. Ao mesmo tempo, o índice de atividade física (aferido pelo IPAQ) aumentou progressivamente até a semana 12. Em relação à dieta (feita através de questionários) a quantidade de proteína ingerida aumentou consideravelmente, com redução do consumo de carboidratos. O autor explica a redução na semana 2 do gasto energético de repouso pelo melhor controle inflamatório da doença e, o aumento posterior, devido ao aumento da atividade física e da dieta rica em proteínas. Em relação à composição corporal, a mesma foi avaliada por bioimpedância e não houve alterações na massa livre de gordura. A única diferença significativa foi um aumento de massa gorda no tronco apenas do basal à semana 2 (33).

Em 2008, estudo de Serelis *et al* também investigou o efeito do tratamento com anti-TNF na composição corporal (61). Dezenove pacientes com AR iniciando anti-TNF foram incluídos no estudo. Após 1 ano de seguimento, não houve mudanças significativas na composição corporal por DEXA, apenas se viu aumento dos níveis séricos de adiponectina (61), a qual tem efeito anti-inflamatório em nível sistêmico e, quando em baixos níveis, parece contribuir para progressão das placas de aterosclerose (62).

Em 2010, Engvall *et al* em ensaio clínico randomizado avaliou 40 pacientes com AR inicial que em 3 meses falharam com MTX, sendo então randomizados para receber adição de sulfassalazina e hidroxicloroquina ou adição de infliximabe (anti-TNF). Em 3, 12 e 24 meses foram avaliados composição corporal por DEXA, assim como níveis de leptina, adiponectina, apolipoproteínas e IGF-1. Os pacientes tratados com anti-TNF tiveram um aumento significativo de massa gorda (1,6 para 5,9Kg), em contraste com os pacientes com esquema tríplice, apesar de redução da atividade de doença. Ambas estratégias não aumentaram massa muscular, mas preveniram perdas adicionais. A adiponectina aumentou após 2 anos no grupo dos DMARDs sintéticos e após 1 ano no grupo do anti-TNF. Não houve mudanças significativas nas apolipoproteínas nem no IGF-1 **(63)**.

Estudo de caso-controle publicado em 2013 avaliou 20 pacientes com AR que receberam etanercepte (anti-TNF) devido à falha com DMARDs sintéticos e comparou com 10 pacientes controle com AR, mas em uso de DMARD sintético (também com falha, mas que se recusaram a usar anti-TNF). Em 12 meses houve ganho progressivo e significativo de peso corporal e aumento no IMC, mas não na gordura corporal (medido por bio-impedância elétrica). Neste estudo, não foi avaliada a massa magra, de modo que foi então suposto que se houve aumento do peso e não houve aumento de massa gorda, que este aumento teria sido às custas de massa livre de gordura. Em contrapartida, nos pacientes do grupo controle não foram detectadas alterações no peso nem na gordura corporal **(64)**.

Outro estudo publicado em junho de 2016 avaliou o impacto da terapia com alvo (treat-to-target - T2T) na composição corporal. Para isso, os autores avaliaram 82 pacientes com AR tratados exclusivamente seguindo a estratégia T2T e compararam com 85 controles saudáveis e sedentários. Embora o tratamento tenha sido eficaz (média do DAS28=2,8 com 49% em remissão), os pacientes com AR tiveram proporcionalmente 10% menos massa magra apendicular e 27% mais massa gorda total. Todas as medidas de função física foram 24-34% piores nos pacientes com AR relativos aos controles **(65)**.

Em trabalho apresentado em congresso recentemente, grupo francês avaliou os efeitos do tocilizumabe (anti-IL-6) na composição corporal de pacientes com AR em atividade de doença **(66)**. Foi um estudo aberto com um ano de seguimento em 21 pacientes com AR em atividade tratados com tocilizumabe. Os pacientes tinham em média 8,5 anos de doença e 18 já tinham usado pelo menos um biológico previamente.

No basal, avaliados através de DEXA, os pacientes com AR tinham significativamente menor massa magra total (42.1 ± 11.1 vs 47.5 ± 8.7 , $p=0.02$) e apendicular (17.7 ± 5.4 vs 20.1 ± 3.9 , $p=0.03$) comparado aos 21 controles pareados para idade, sexo, IMC e síndrome metabólica. Durante o tratamento com o tocilizumabe, após 1 ano, houve significativo ganho de peso (61.8 ± 19.3 vs 63.7 ± 16.1 kg $p=0.005$), mas sem alteração na quantidade de gordura. Houve aumento de massa magra total (42.1 ± 11.1 vs 43.2 ± 11.3 Kg, $p=0.01$) e massa livre de gordura (16.7 ± 3 vs 17.4 ± 3.02 , $p=0.01$) em 1 ano. Também houve ganho significativo de massa magra apendicular em 6 e 12 meses (17.7 ± 5.4 vs 18 ± 5.3 e 18.7 ± 5.6 Kg, $p=0.04$ e $p<0.001$ respectivamente) e índice de massa musculoesquelética (6.7 ± 1.4 vs 6.9 ± 1.4 e 7.2 ± 1.5 , $p=0.03$ e $p<0.001$ respectivamente). Além disso, a distribuição da gordura foi modificada durante o seguimento. Em 1 ano, houve redução da relação gordura do tronco/ gordura periférica. Sendo assim, bloquear a IL6 parece ser eficaz na caquexia reumatoide, pois aumentou o peso sem mudar a quantidade de gordura, apenas mudou sua distribuição, com significativo aumento de massa muscular (66).

2.7.2 Tratamento com exercício

Em relação ao exercício como forma de tratamento da caquexia, já em 2005 foi publicado estudo piloto de fase 2 que avaliou eficácia e segurança dos treinos de resistência progressiva como tratamento adjunto para a caquexia reumatoide. Dez pacientes com AR bem controlada treinaram, em média, 2,5 vezes por semana por 12 semanas. Os treinos consistiam em 8 exercícios de resistência por sessão que se caracterizavam por ação muscular dinâmica em velocidade de repetição moderada (1-2 segundos concêntrico, 1-2 segundos excêntrico), 3 séries de 8 repetições com uma carga correspondendo a 80% de uma repetição, com 1 a 2 minutos de descanso entre os exercícios. Outros 10 pacientes com AR pareados para idade e sexo e com características similares da doença, incapazes de treinar regularmente sob supervisão por questões logísticas (moravam longe do local do treino, por exemplo) foram selecionados como controles. Houve aumento significativo de massa livre de gordura (+1253g, $p<0,004$) e uma tendência para perda de massa gorda no tronco, sendo avaliados através de DEXA (67).

Para confirmar os achados do estudo piloto acima foi desenvolvido ensaio clínico randomizado em 2009, o qual randomizou 28 pacientes com AR controlada e incapacidade funcional leve para receber ou 24 semanas de treino de resistência progressiva 2X por semana (3 sets de 8 repetições) ou uma gama de exercícios de leve intensidade para serem feitos em casa 2X/semana, como grupo controle. Na semana 0 e 24 foram analisados massa magra e gorda por DEXA, função física, atividade de doença e IGF1. As análises demonstraram aumento significativo na massa magra corporal e massa magra apendicular e redução de 2,5Kg na massa gorda do tronco (não significativo) no grupo com treino de resistência progressiva. Houve aumento significativo na força. O grupo controle permaneceu com composição corporal e força inalteradas. Coincidindo com a hipertrofia muscular, os níveis musculares de IGF1 e IGFBP3 (por biópsia muscular) previamente reduzidos, aumentaram significativamente após os treinos (68).

No entanto, estudo posterior com o mesmo autor do descrito acima – Lemmey *et al* – avaliou pacientes com AR em relação à composição corporal e função física em 6 meses após treino de resistência progressiva de alta intensidade ou exercícios de baixa intensidade em casa para determinar se os benefícios na composição corporal eram mantidos. Nove pacientes no grupo de treino de alta resistência e os 9 controles foram reavaliados após 3 anos de retomada normal das atividade após a intervenção. No seguimento, o grupo de treino de alta resistência permaneceu mais magro enquanto os controles acumularam mais gordura, porém, os ganhos na massa magra e força previamente induzidos pelos treinos de alta resistência foram totalmente perdidos assim que foi retirada a supervisão dos treinos (69).

2.7.3. Tratamento com dieta

Embora a eficácia e segurança da terapia com dieta para tratamento já tenha sido investigada em câncer e muitas outras condições crônicas não malignas, há escassez de publicações em pacientes com AR (70). A maioria dos estudos de manejo nutricional na AR tem focado em dietas especiais ou suplementos dietéticos para reduzir os sintomas articulares (71). Uma das exceções foi um estudo piloto publicado em 2000 de Willer *et al* que investigou o efeito a curto prazo de suplementação com creatina na fraqueza muscular. Durante um período de 3 semanas, 12 pacientes com AR foram tratados com

creatina monohidratada (20g por dia por 5 dias, seguido de 2g por dia por 16 dias). No basal e no final do estudo os participantes foram avaliados clinicamente, com amostras de sangue e urina, biópsia muscular e determinação de força muscular. A força muscular aumentou em 14% em 8 dos 12 pacientes. No entanto, a capacidade funcional física e atividade de doença não mudaram significativamente. A creatina musculoesquelética foi associada com força muscular no baseline, mas não depois da administração de creatina. As mudanças na força muscular não foram associadas com as mudanças na creatina do musculoesquelético nem da fosfato creatina (72).

Apesar disso, estudo de revisão mostra que a creatina tem sido eficaz sem necessidade de exercício adicional, em uma gama de pacientes clínicos, incluindo aqueles com distrofia muscular e idosos que, assim como os pacientes com AR, se apresentam com massa muscular reduzida e função física prejudicada (73).

Em estudo bastante recente, publicado em junho de 2016, Wilkinson *et al* conduziu um ensaio clínico randomizado onde 40 pacientes com AR foram randomizados para receber 12 semanas de suplementação com creatina ou placebo. No baseline, semana 6, 12 e 24 foi avaliada a composição corporal por DEXA e bioimpedância por espectroscopia, força e função física. Houve aumento de massa magra apendicular ($0,52 \pm 0,13\text{Kg}$) e massa magra total ($0,6 \pm 0,37\text{Kg}$), mas não houve aumento na força nem na capacidade física (74).

Outro estudo randomizado controlado por placebo avaliou 40 pacientes, metade recebeu β -hidroxy- β -metilbutirato, glutamina e arginina (HMB, GLN, ARG), pró-aminoácidos anabólicos e a outra metade recebeu uma mistura de alanina, ácido glutâmico, glicina e serina (definida como placebo) por 12 semanas. Essa última fórmula de aminoácidos não essenciais foi escolhida porque o aumento no consumo de nitrogênio pode induzir um balanço nitrogenado positivo quando a energia não proteica é fornecida em pacientes depletados com baixo estresse metabólico. A suplementação com HMB+GLN+ARG não foi superior ao placebo no tratamento da caquexia reumatoide, mas as duas misturas de aminoácidos aumentaram significativamente a massa livre de gordura ($727 \pm 183\text{g}$), proteína corporal total, massa magra nos braços e pernas e algumas medidas de função física (75).

2.8. Prognóstico

A AR por si só apresenta uma mortalidade aumentada e atribuída principalmente à doença cardiovascular e isso parece estar relacionado com os efeitos da inflamação crônica no endotélio vascular (76). No entanto, também parece que a caquexia reumatoide seja fator de risco independente para acelerar a morbidade e mortalidade na AR (77).

A caquexia clássica na AR está associada com inflamação sistêmica grave com aumento no risco de doença cardiovascular e piores desfechos. No entanto, a caquexia reumatoide tem características tanto da caquexia clássica (perda de massa livre de gordura) quanto da obesidade (aumento de massa gorda), podendo representar o “pior dos dois mundos”. Apesar disso, sempre que se fala que a caquexia é causa independente de aumento na mortalidade, está-se referindo à caquexia clássica, visto que estudos avaliando risco cardiovascular em caquexia reumatoide ainda são inconclusivos e poucos (59).

Um estudo transversal de Elkan et al avaliou 80 pacientes, sendo a maioria com AR em baixa atividade e com duração média de 6 anos de doença e avaliou a prevalência de caquexia reumatoide através de DEXA, usando como definição de CR os dois critérios mais usado (conforme item 2.2 acima) (10). Foi observado que esses pacientes tinham níveis significativamente maiores de colesterol total, LDL e menores níveis de anticorpos contra fosforilcolina (anticorpos ateroprotetivos) comparados com pacientes com AR sem CR. Adicionalmente foi evidenciada uma frequência mais alta nesses pacientes de hipertensão arterial (69%) e de síndrome metabólica (25%). A dieta também foi avaliada e pacientes com ou sem caquexia não diferiram em relação ao consumo de dieta rica em gordura ou dieta do Mediterrâneo (10). É importante salientar que esse artigo usou as duas definições de caquexia reumatoide mais utilizadas para descrever a sua prevalência, mas para os demais resultados supracitados foi usada a definição de $IMLG < P25$ e $IMG > P50$, a qual inclui pacientes com maior índice de massa gorda. Nesse estudo, pela análise individual dos componentes da composição corporal, parece que os fatores de risco de doença cardiovascular foram mais relacionados com massa gorda que massa livre de gordura; obesidade (quando definida por IMG maior que P50) foi associada com dislipidemia ao passo que baixo IMLG, independente da massa gorda, não foi associado com fatores de risco para doença cardiovascular (59).

Já um estudo de Metsios *et al* publicado em 2009, avaliou os 400 pacientes da coorte DRACCO (Dudley Rheumatoid Arthritis Comorbidity Cohort) e dividiu-os entre os que tinham caquexia reumatoide e AR (n=34) e os que tinham apenas AR (366) (78). Para definição de caquexia reumatoide usou os critérios de IMLG<P10 e IMG>P25 e avaliou composição corporal por bioimpedância. Como esperado, o IMLG foi significativamente mais baixo no grupo que tinha caquexia reumatoide, enquanto para o IMG não houve diferença. Níveis séricos de TNF- α e IL-1 β foram significativamente mais altos no grupo que tinha caquexia reumatoide. Em relação ao risco cardiovascular, a pressão sistólica não foi significativamente diferente entre os grupos e os pacientes com caquexia e AR tiveram pressão diastólica significativamente menor. Não houve diferença significativa em qualquer perfil de avaliação de lipídeos (triglicerídeos, colesterol total, LDL) nem em relação à resistência à insulina. Nos fatores de risco cardiovasculares mais recentemente estudados, como homocisteína, apolipoproteína B, ácido úrico, fibrinogênio, fator de von Willebrand, também não houve nenhuma diferença significativa entre os grupos. Não houve diferença na prevalência de angina, doença vascular periférica, arritmia cardíaca, infarto ou problemas valvares. Durante um seguimento de três anos, não houve diferença significativa na mortalidade por doença cardiovascular entre os dois grupos (78).

Em relação à piora na capacidade funcional, um estudo de Giles *et al* avaliou a composição corporal de 197 pacientes com AR através de DEXA e verificou que o aumento na massa gorda e a redução da massa magra se associou com maiores valores de HAQ (Health Assessment Questionnaire), índice usado na prática clínica para avaliar o grau de incapacitação para as atividades do dia a dia. A massa magra e gorda apendicular foram as que mostraram mais forte associação com o HAQ. A média do HAQ foi 0,52 maior para indivíduos no maior versus menor quartil de massa gorda ($p<0,001$) e 0,81 unidades maior para indivíduos no menor versus o maior quartil de massa magra apendicular ($p<0,001$) (79).

3. MARCO TEÓRICO

A artrite reumatoide é desordem infamatória sistêmica que pode cursar com o desenvolvimento de caquexia reumatoide, condição que leva à perda de massa muscular e que se associa com incapacidade funcional. Não há alterações clínicas e laboratoriais específicas desta condição, sendo necessário para seu diagnóstico exame que avalie a composição corporal. Ainda negligenciada na prática clínica, seu reconhecimento é importante à medida que se associa com pior prognóstico nos pacientes com artrite reumatoide.

4. JUSTIFICATIVA

A caquexia reumatoide é muitas vezes negligenciada e subdiagnosticada na prática clínica e seu reconhecimento é importante, na medida em que mostra ser fator de risco independente para pior prognóstico. Um estudo que avalia se a composição corporal de pacientes com AR mostra correlação com índices de atividade de doença usados no dia a dia do reumatologista ajudaria a reconhecer com maior facilidade quem são esses pacientes. Além disso, não há até o momento uma proposta terapêutica específica para essa complicação, de modo que é de extrema importância avaliar a relação das terapêuticas atuais com a caquexia reumatoide, a qual tem grande impacto funcional na vida desses pacientes, sendo que esse é o primeiro estudo de prevalência que avaliou pacientes com e sem CR em relação ao uso de biológicos. Também não existem até o momento estudos de prevalência de CR na nossa população e em países em desenvolvimento.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a prevalência de pacientes com AR pelos critérios do Colégio Americano de Reumatologia de 1987 (anexo I) que apresentam caquexia reumatoide pelas duas definições mais utilizadas recentemente, quais sejam, pacientes com $IMLG < P10$ e $IMG > P25$ e com $IMLG < P25$ e $IMG > P50$ quando comparados à população hígida.

5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Fazer correlação dos índices de massa magra e massa gorda com as características da AR, como idade, tempo de diagnóstico, DAS 28 (anexo II), HAQ (anexo III), VSG e PCR, com o nível de atividade física através do questionário IPAQ (anexo IV) e com a terapêutica em uso. Avaliar, ainda, se há diferença nessas variáveis já citadas entre pacientes com e sem caquexia reumatoide.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* (2008) 27(6): 793-9.
2. Masuko K. Rheumatoid cachexia revisited: a metabolic co-morbidity in rheumatoid arthritis. *Front Nutr*. 2014; 24: 1:20.
3. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010; 39(4): 412-23.
4. van Bokhorst-de van der Schueren MA, Konjin NP, Bultink IE, Lems WE, Earthman CP. Relevance of the new pre-cachexia and cachexia definitions for patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nutr*. 2012; 31(6): 1008-10.
5. Roubenoff R, Roubenoff RA, Cannon JG, Kehayias JJ, Zhuang H, Dawson-Hughes B, et al. Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest*. 1994; 93(6): 2379-86.
6. Rajbhandary R, Khezri A, Panush RS. Rheumatoid cachexia: What is it and why is it important? *J Rheumatol*. 2014; 38(3): 406-8.
7. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennet JM, Bertino JR et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med*. 1980; 69(4): 491-7.
8. Roubenoff R, Kehayas JJ. The meaning and measurement of lean body mass. *Nutr Ver*. 1991; 49(6): 163-75.
9. Engvall I, Elkan A, Tengstrand B, Cederholm T, Brismar K, Hafstrom I. Cachexia in rheumatoid arthritis is associated with inflammatory activity, physical disability and low bioavailable insulin-like growth factor. *Scand J Rheumatol*. 2008; 37(5): 1-8.
10. Elkan AC, Hakansson N, Frostegard J, Cederholm T, Hafstrom I. Rheumatoid cachexia is associated with dyslipidemia and low level of atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine but not with dietary fat in patients with rheumatoid arthritis: a cross sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11(2): R37.
11. Summers GD, Deighton CM, Rennie MJ, Booth AH. Rheumatoid cachexia: a clinical perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47(8): 1124-31.
12. 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.
13. Munro R, Capell H. Prevalence of low body mass in rheumatoid arthritis: association with the acute phase response. *Ann Rheum Dis*. 1997; 56(5): 326-9.

14. Helliwell M, Coombes EJ, Moody BJ, Batstone GF, Roberston JC. Nutritional status of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1984; 43(3): 386-90.
15. Hernandez-Beriain JA, Segura-Garcia C, Rodriguez-Lozano B, Bustabad S, Gantes M, Gozalez T. Undernutrition in rheumatoid arthritis patients with disability. *Scand J Rheumatol*. 1996; 25(6): 383-7.
16. Fukuda W, Yamazaki T, Akaogi T et al. Malnutrition and disease progression in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2005; 15:104-7.
17. Konijn NPC, van Tuyl LHD, Bultink IEM, Lems WF, Earthman CP, van Bokhorst-de van der Schueren MAE. Making the invisible visible: bioelectrical impedance analysis demonstrates unfavourable body in patients in clinical practice. *Scand J Rheumatol*. 2014; 43(4): 273-78.
18. Hugo M, Mehsen-Cetre N, Pierreisnard A, Schaefferbeke T, Gin H, Rigalleau V. Energy expenditure and nutritional complications of metabolic syndrome and rheumatoid cachexia in rheumatoid arthritis: an observational study using calorimetry and actimetry. *Rheumatology*. 2016; 55(7): 1202-09.
19. Baker JF, Long J, Ibrahim S, Leonard MB, Katz P. Are men at greater risk of lean mass deficits in rheumatoid arthritis? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015; 67(1):112-19.
20. Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83(4): 735-43.
21. Teixeira VON, Filippin LI, Xavier RM. Mecanismos de perda muscular da sarcopenia. *Rev Bras Reumatol*. 2012; 52(2): 247-59.
22. Earnshaw WC, Martins LM, Kaufmann SH. Mammalian caspases: structure, activation, substrates and functions during apoptosis. *Annu Rev Biochem*. 1999; 68: 383-424.
23. Bruusgaard JC, Gundersen K. In vivo time-lapse microscopy reveals no loss of murine myonuclei during weeks of muscle atrophy. *J Clin Invest*. 2008; 118(4): 1450-7.
24. Hasselgren PO, Wray C, Mammen J. Molecular regulation of muscle cachexia: it may be more than the proteasome. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002; 290(1): 1-10.
25. Purintrapiban J, Wang MC, Fosberg NE. Degradation of sarcomeric and cytoskeletal proteins in cultured skeletal muscle cells. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2003; 136(3): 393-401.
26. Mammucari C, Miliani G, Romanello V, Masiero E, Rudolf R, Del Piccolo P, et al. FOXO3 controls autophagy in skeletal muscle in vivo. *Cell Metab*. 2007; 6(6): 458-71.

27. Li H, Malhotra S, Kumar A. Nuclear factor-Kapp B signaling in skeletal muscle atrophy. *J Mol Med.* 2008; 86(10): 1113-26.
28. Naujokat C, Fuchs D, Berges C. Adaptative modification and flexibility os the proteasome system in response to proteasome inhibition. *Biochim Biophy Acta.* 2007; 1773(9): 1389-97.
29. Wolf DH, Hilt W. The proteasome: a proteolytic nanomachine os cell regulation and waste disposal. *Biochim Biophy Acta.* 2004; 1695(1-3): 19-31.
30. Teixeira VON, Fillipin LI, Viacava PR, Oliveira PG, Xavier RM. Muscle wasting in collagen-induced arthritis and disuse atrophy. *Exp Biol Med (Maywood).* 2013; 238(12): 1421-30.
31. Filippin LI, Teixeira VN, Viacava PR, Lora PS, Xavier LL, Xavier RM. Temporal development of muscle atrophy in murine model of arthritis is related to disease severity. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2013(4); 4: 231-8.
32. Rall LC, Rosen CJ, Dolnikowski G, Hartman WJ, Lundgren N, Abad LW, et al. Protein metabolism rheumatoid arthritis and aging: effects of muscle strength training and tumor necrosis factor-alpha. *Arthritis Rheum.* 1996; 39(7): 1115-24.
33. Metsios GS, Stavropapoulis-Kalinoglou A, Douglas KM, Koutedakis Y, Nevill AM, Panoulas VF, et al. Blockade of tumor necrosis factor-alpha in rheumatoid arthritis: effects on components of rheumatoid cachexia. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46(12): 1824-27.
34. Acharyya S, Ladner KJ, Nelsen LL et al. Cancer cachexia is regulated by selective targeting of skeletal muscle gene products. *J Clin Invest.* 2004; 111(3):370-8.
35. Wheeler MT, Snyder EC, Patterson MN, Swoap SJ. An E-box within the MHC IIB gene is bound by MyoD and is required for gene expression in fast muscle. *Am J Physiol.* 1999; 276(5): 1069-78.
36. Rall LC, Walsmith JM, Snyderman L, Reichlin S, Veldhuis JD, Kehayias JJ, et al. Cachexia of rheumatoid arthritis is not explained by decreased growth factor hormone. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2574-77.
37. Fryburg DA. Insulin-like growth factor 1 exerts growth hormone and insulin-like actions on human muscle protein metabolism. *Am J Physiol.* 1994; 267(2): 331-36.
38. Frost RA, Lang CH. Growth factors in critical illness regulation and therapeutic aspects. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1998; 1(2): 195-204.
39. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Gebretsadik T, Shintani A, Avalos I, et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(7): 2105-12.

40. Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: a complication of rheumatoid arthritis moves into 21st century. *Arthritis Rheum.* 2009; 11(2):108-9.
41. Schakman O, Gilson H, Thissen JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol.* 2008; 197(1): 1-10.
42. Konijnen NP, van Tuyl LH, Boers M, van de Ven PM, den Uyl D, Ter Wee MM, et al. The short-term effects of two high dose, step-down prednisolone regimens on body composition in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55(9):1615-22.
43. Walsmith J, Abad L, Kehayias J, Roubenoff R. Tumor necrosis factor-alpha production is associated with less body cell mass in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004; 31(1): 23-29.
44. Chen YM, Chen HH, Hsieh CW, Hsieh TY, Lan JL, Chen DY. A close association of bone cell mass loss with disease activity and disability in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Clinics (Sao Paulo).* 2011; 66(7): 1217-22.
45. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Veldhuijzen van Zanten JJ, Treharne GJ, Panoulas VF, Douglas KM, et al. Rheumatoid arthritis, cardiovascular disease and physical exercise: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47(3): 239-48.
46. Binyamin K, Herrick AL, Carlson GL, Hopkins SJ. The effect of disease activity on body composition and resting energy expenditure in patients with rheumatoid arthritis. *J Inflamm Res.* 2011; 4: 61-6.
47. Kramer HR, Fontaine KR, Bathon JM, Giles JT. Muscle Density: Associations with disease features and functional outcomes. *Arthritis and Rheumatism.* 2012; 64(8): 2438-50.
48. Baker JF, Feldt JV, Mostoufi-Moab S, Noaiseh G, Kim W, Leonard MB. Deficits in muscle mass, muscle density, and Modified Associations with fat in Rheumatoid Arthritis. 2014; 66(11): 1612-8.
49. Maghraoui AE, Sadni S, Rezqi A, Bezza A, Achemlal L and Mounach A. Does rheumatoid cachexia predispose patients with rheumatoid arthritis to osteoporosis and vertebral fractures? *J Rheumatol.* 2015; 42(9): 1556-62.
50. Wang ZM, Pierson RN, Heymsfiels SB. The five level model: a new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr.* 1992; 56(1): 19-28.
51. Pierson RN. Body composition in aging: a biological perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003; 6(1): 15-20.
52. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Body composition assessment: exercise physiology.* Baltimore: Williams and Wilkins. 1996; 70(2) 541-75.

53. Elkan AC, Engvall IL, Cederholm T, Hafstrom I. Malnutrition in women with rheumatoid arthritis is not revealed by clinical anthropometrical measurements or nutritional evaluation tools. *Eur J Clin Nutr.* 2008; 62(10):1239-47.
54. Ross R. Magnetic resonance imaging provides new insights into the characterization of adipose and lean tissue distribution. *Can J Physiol Pharmacol.* 1996; 74(6): 778-85.
55. Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiol Rev.* 2000; 80(2): 649-80.
56. Lee R, Wang ZM, Heymsfield SB, Preedy VR, Peters TJ. Skeletal muscle mass: regional and whole-body measurement methods. London: GMM. 2002; 26(1): 427-38.
57. Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med.* 2000; 133(8):622-34.
58. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alén J, Horslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10(2):R30.
59. Summers GD, Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitas GD. Rheumatoid cachexia and cardiovascular disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6(8): 445-51.
60. Marcora SM, Chester KR, Mittal Gayatri, 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.
61. Serelis J, Kontogianni MD, Katsiogiannis S, Bletsas M, Tektonidou MG, Skopouli FN. Effect of anti-TNF treatment on body composition and serum adiponectin levels of women with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008; 27(6): 795-7.
62. Lago R, Gomez R, Otero M et al. A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008; 16(9): 1101-9.
63. Engvall IL, Tengstrand B, Brismar K, Hafstrom I. Infliximab therapy increases body fat mass in early rheumatoid arthritis independently of changes in disease activity and levels of leptina and adiponectin: a randomized study over 21 months. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(5): R197.
64. Chen CY, Tsai CY, Lee PC, Lee SD. Long-term Etanercept Therapy Favors Weight Gain and Ameliorates Cachexia in Rheumatoid Arthritis Patients: Roles of Gut Hormones and Leptin. *Curr Pharm Des.* 2013; 19(10):1856-64.
65. Lemmey AB, Wilkinson TJ, Clayton RJ, Sheikh F, Whale J, Chitale S, Jones JG, Maddison PJ, O'Brien TD. Tight control of disease activity fails to improve body composition or physical function in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55(10):1736-45.

66. Tournadre A, Pereira B, Dutheil F, Sapin V, Giraud C, Malochet-guinamand S, et al. Changes in Body Composition and Metabolic Profile during Treatment with Tocilizumab in Patients with Rheumatoid Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(10). <http://acrabstracts.org/abstract/changes-in-body-composition-and-metabolic-profile-during-treatment-with-tocilizumab-in-patients-with-rheumatoid-arthritis/>.
67. Marcora SM, Lemmey AB, Maddison PJ. Can progressive training reverse cachexia in patients with rheumatoid cachexia? Results of pilot study. *J Rheumatol.* 2005; 32(6): 1031-39.
68. Lemmey AB, Marcora SM, Chester K, Wilson S, Casanova F, Maddison PJ. Effects of high-intensity Resistance Training in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled trial. *Arthritis and Rheumatism.* 2009; 61(12): 1726-34.
69. Lemmey AB, Williams SI, Marcora SM, Jones J, Maddison PJ. Are the benefits of high-intensity progressive resistance training program sustained in rheumatoid arthritis patients? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64(1): 71-5.
70. Akner G, Cederholm T. Treatment of protein-energy malnutrition in chronic nonmalignant disorders. *Am J Clin Nutr.* 2001; 74(1): 3-24.
71. Rennie KL, Hughes J, Lang R, Jebb AS. Nutritional management of rheumatoid arthritis: a review of the evidence. *J Hum Nutr Diet.* 2003; 16(2): 97-109.
72. Willer B, Stucki G, Hoppeler H, Bruhlmann P, Krahenbuhl S. Effects of creatine supplementation on muscle weakness in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000; 39(3): 293-8.
73. Wilkinson TJ, O'Brien TD, Lemmey AB. Oral creatine supplementation: a potential adjunct for rheumatoid arthritis patients. *World J Rheum.* 2014; 4: 22-34.
74. Wilkinson TJ, Lemmey AB, Jones JG, Sheikh F, Ahmad YA, Chitale S, Maddison PJ, O'Brien TD. Can creatine supplementation improve body composition and objective physical function in rheumatoid arthritis patients? *Arthritis Care Res.* 2016; 68(6): 729-37.
75. Marcora S, Lemmey A, Maddison P. Dietary treatment of rheumatoid cachexia with β -hydroxy- β -methylbutyrate, glutamine and arginine: A randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2005; 24(3): 442-54.
76. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population based study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(3): 722-32.
77. Walsmith J, Roubenoff R. Cachexia in rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol.* 2002; 85(1): 89-99.

78. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Panoulas VF, Sandoo A, Toms TE, Nevill AM, Koutedakis Y, Kitas GD. Rheumatoid cachexia and cardiovascular disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27(6): 985-88.
79. Giles J, Bartlett S, Anderson R, Fontaine K, Bathon J. Association of body composition with disability in rheumatoid arthritis: impact of appendicular fat and lean tissue mass. *Arthritis Care Res*. 2008; 59(10): 1407-15.

7. ARTIGO EM INGLÊS

ASSESSMENT OF RHEUMATOID CACHEXIA AND ITS ASSOCIATION WITH CLINICAL, FUNCTIONAL AND THERAPEUTIC OUTCOMES.

Ana Laura Didonet Moro¹, Vanessa Hax¹, Tayane Figueira Munhoz², Rafaela Spirito Santo³, William Kasaki⁴, Ricardo Machado Xavier¹.

1 Rheumatology Division, Hospital de Clínicas (HCPA), Porto Alegre, Brazil

2 Endocrinology Division, Hospital de Clínicas (HCPA), Porto Alegre, Brazil

3 PhD Student, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

4 Medical student, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

Correspondence to: Ana Laura Didonet Moro. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2350/645, Porto Alegre, RS, 90035- 903, Brazil e-mail: analauramoro@hotmail.com

Abstract

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic and inflammatory disease that besides articular symptoms leads to loss of muscle mass in presence of stable or increased fat mass (FM), condition defined as rheumatoid cachexia (RC). RC is associated with a worse prognosis, but it is still overlooked in clinical practice.

Objective: To evaluate the prevalence of rheumatoid cachexia (RC) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and determine its correlation with the features of RA, the level of physical activity and with the current therapy.

Methods: Ninety one RA patients in a cross-sectional study underwent total body dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) for measurement of total and regional fat mass index (FMI; Kg/m²), lean mass index (LMI; Kg/m²), bone mineral content (BMC; Kg/m²) and fat free mass index (FFMI; Kg/m²) to assess the prevalence of RC. The associations of measures of body composition with RA features - age, disease duration, Health Assessment Questionnaire (HAQ), Disease Activity Score in 28 joints (DAS 28), C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) -, level of physical activity (measured by International Physical Activity Questionnaire – IPAQ) and current therapy were explored.

Results: Mean age was 56,8 ± 7,3, disease duration 9 years (3 – 18), DAS28 3,65 ± 1,32, HAQ 1,12 (0,25 – 1,87) and use duration of biological agents was 25 months (17,8

– 52,5). Seventeen per cent of the patients had FFMI below the 10th percentile and FMI above the 25th percentile of a reference population and 33% of the patients had FFMI below the 25th percentile and FMI above the 50th percentile, condition known as RC, according to the more recently used definitions. FFMI correlated negatively only with age ($r=-0,219$; $p=0,037$) and disease duration ($r_s=-0,214$; $p=0,042$). FMI correlated positively with CRP ($r_s=0,229$; $p=0,029$), ESR ($r_s=0,235$; $p=0,025$), DAS 28 ($r_s=0,273$; $p=0,009$) and HAQ ($r_s=0,297$; $p=0,004$). Of the 26 patients using biological therapy, 25 were non cachetic ($p=0,033$) according to the stricter definition of RC. In another words, 3,8% ($n=1$) and 23% ($n=15$) of the patients receiving and not receiving biological agents had RC, respectively ($p=0,033$).

Conclusion: The prevalence of RC was considerable and deserves additional research. Body composition, in this study, particularly FFMI is inversely associated with age and disease duration. Besides that, patients under biological therapy had lower prevalence of RC, suggesting a protective effect of biological agents.

Key Words: rheumatoid cachexia, rheumatoid arthritis, corporal composition.

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease in which inflammatory cytokines have a central role in the pathogenesis [1]. Besides joint symptoms, RA can lead to loss of muscle mass in the presence of stable or increased fat mass (FM), condition defined as rheumatoid cachexia (RC) [2].

RC has been postulated to be associated with excess production of inflammatory cytokines, reduced peripheral insulin action and low physical activity [3], but it has also been described in patients with low disease activity, hindering its clinical recognition [4]. However, non-recognition of RC exposes patients to additional risks of morbidity and mortality [5].

The prevalence of RC is widely variable, due to the lack of consensus in the cut-off values [6]. However, the definitions used more recently are of Egvall *et al* [7] and Elkan *et al* [8], which defines RC as FFMI < 10th percentile with FMI > the 25th percentile and FFMI < 25th percentile with FMI > the 50th percentile, respectively, assessed by DXA. In these concepts, the prevalence of RC is between 17 and 30% [7, 8, 9, 10].

In RC, loss of body cell mass (BCM) is clinically relevant because a decrease of 40% or more is associated with death [11]. With at least 5% loss there is already demonstrable increase in morbidity, including loss of muscle strength, altered metabolism and increased susceptibility to infections, enhancing the importance to study this condition [5].

The purpose of this investigation is therefore to determine the prevalence of this condition as the primary endpoint and secondarily explore its correlation with features of RA, level of physical activity and current treatment of RA to recognize which patients deserve an evaluation of body composition to the diagnosis of RC. In our knowledge, this is the first study to evaluate this condition in a development country and the first observational study that correlated RC with use or not of biological therapy.

Methods

Patients and study design

This was a cross-sectional study performed at a tertiary public hospital between June 2015 and May 2016. Ninety one patients with RA, according to the American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for RA [12] were recruited during their regular visit to the outpatient rheumatology department at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre and examined on the same day. We included patients 40-70 years old and because of possible disturbance in body composition, exclusion criteria were: severe heart, hepatic and kidney insufficiency, current malignancy, other systemic inflammatory conditions and pregnancy.

The study was approved by the institutional ethics committee and participants gave informed consent to take part of the study.

Clinical assessments

Information about disease duration, medication use, presence or absence of rheumatoid factor (RF), radiographic erosions, C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were obtained from the medical files of the patients. Information about demographic and lifestyle factors was acquired from

medical files and also from a short patient interview at the time of examination. Disease activity was assessed by Disease Activity Score of 28 joints (DAS 28), calculated from the number of swollen and tender joints, the ESR and patient's global assessment of the health measures on a visual analogue scale (1-100) [13]. Active disease was defined as $DAS_{28} > 3,2$. Functional status was measured using the Health Assessment Questionnaire (HAQ) [14]. The HAQ score ranges from 0 to 3, with a higher score indicating a higher degree of disability.

Level of physical activity was assessed by International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), which explore the intensity and duration of activities in the last 7 days, in five domains: work, transportation, household chores and yard, leisure time and time spent sitting. The IPAQ ranks the level of physical activity as low, moderate or high. Another way is to use the results as the total METs (metabolic equivalents) spent by each participant.

All the clinical assessments were made by the same examiner in the attempt to reduce potential sources of bias. After the clinical evaluation, the patient received a date for holding DXA, which didn't exceed 15 days of that current day.

Body composition measurement

Body mass index (BMI) was calculated by dividing body weight by the square of height (Kg/m^2) and categorized as low ($<18,5 \text{ Kg}/\text{m}^2$), normal ($18,5-24,9 \text{ Kg}/\text{m}^2$), high ($25-29,9 \text{ Kg}/\text{m}^2$) or very high ($\geq 30 \text{ Kg}/\text{m}^2$) according to the sex-independent World Health Organization (WHO) categories [15]. Body composition was measured by total-body dual-energy X-ray absorptiometry (DXA; Prodigy Primo System GE Medical Systems Lunar). In the attempt to reduce potential sources of bias, DXA was performed always in the same device and by the same person (Munhoz TF), an endocrinologist with certification to do this exam and who had no knowledge about the clinical and demographic characteristics of the patients. Fat mass (FM), appendicular lean mass (ALM), total lean mass (TLM) and bone mineral content (BMC) were assessed and expressed in absolute kilograms (Kg) with their corresponding indexes (dividing corresponding mass by the square of height; Kg/m^2). Fat free mass (FFM) was the sum of TLM and BMC and expressed as fat free mass index (FFMI; Kg/m^2).

Data from a Swiss population of health adults (2986 men, 2649 women) were used to classify the patients as low FFMI or excess FMI [16]. As there is no established

criterion for rheumatoid cachexia we used both the definition by Engvall *et al.*, who categorized the patients as rheumatoid cachectic if FFMI was below the 10th percentile and FMI above the 25th percentile [7], and also the definition composed of FFMI below the 25th percentile and FMI above the 50th percentile used by Elkan *et al* [8], a strict and a more embracing definition, respectively.

Cut-off values for being underlean were defined as FFMI below the 10th percentile and obesity was defined as FMI above the 90th percentile. The patients were categorized as wasted if FFMI was below the 10th percentile and FMI below the 25th percentile [17].

Study size

We calculated the sample size based on the study of Engvall *et al* [7] which demonstrated a prevalence of 38% of RC in patients with RA. The Winpepi program, version 11.32, was used and demonstrated that 91 patients was enough to define the prevalence of RC, assuming a 10% error.

Statistical Analysis

The program SPSS version 21.0 was used for statistical analysis. Data of primary endpoint, prevalence of rheumatoid cachexia, were presented as descriptive analysis. Quantitative variables were described as mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) depending on their distribution. Categorical variables were presented as absolute and relative frequencies. Comparisons between groups were made with the Mann-Whitney U-test or Student's t-test depending on whether or not the distribution was normal. When comparing two binary variables, Fisher's exact test or the χ^2 -test was performed. Correlation analysis was performed with Spearman's test or Pearson's test. p -values $< 0,05$ were considered significant.

Results

Patient characteristics

Table 1 presents the characteristics of the patients. Our study consisted of 91 RA patients (78 women and 13 men) with a mean age of $56,8 \pm 7,3$ years. Men had significantly lower HAQ (0,63 vs 1,13) and lower DAS 28 (2,8 vs 3,79) than women and no men was using bisphosphonate (0 vs 22). Otherwise, there were no significant differences between men and women. The median disease duration was 9 years (3 – 18). The majority had moderate disease activity, as assessed by DAS 28 (mean DAS28=3,65); 23% of the patients were in clinical remission (DAS 28<2,6). The mean HAQ score of 1,12 indicates a moderately disabled RA population and 48,4% had a moderate level of physical activity as assessed by IPAQ. The majority (93,4%) was using synthetic DMARD (disease modifying antirheumatic drug), mainly methotrexate, and 28,6% was using immunobiological therapy, especially anti-TNF α (16,48%). Use duration of biological agents was 25 months (17,8 – 52,5). Less than half (48,4%) was using glucocorticoids and the median dose was 5mg (5-10).

There were no missing data.

Body composition

Of the 91 patients all were assessed by DXA and the main body composition data are shown in Table 2.

No patient had BMI < 18,5 Kg/m², 34,06% had a BMI between 18,5 – 24,9 Kg/m², 42,85% between 25 – 29,9 Kg/m² and 23,07% had a BMI \geq 30 Kg/m². Based on DXA, 20,87% of the patients in our study had an FFMI < 10th percentile, indicating low muscle mass, 43,95% of our study population had an FMI > 90th percentile, which could classify these patients as obese and 4 (4,39%) were categorized as wasted.

Furthermore, 17,6% of RA patients (15,4% of the men and 17,9% of the women; $p=1,00$), were assessed to have RC when using the definition of FFMI below the 10th percentile and FMI above the 25th percentile. By the definition of FFMI below the 25th percentile and FMI above the 50th percentile, 33% of our population (30,8% and 33,3% of the men and women, respectively; $p=1,00$), were assessed to have RC (Figure 1).

Correlations between demographic and clinical characteristics of the RA patients and body composition

Age and disease duration correlated negatively with FFMI ($r=-0,219$, $p=0,037$; $r_s=-0,214$; $p=0,042$, respectively). DAS 28 ($r_s=0,273$; $p=0,009$), HAQ ($r_s=0,297$; $p=0,004$), CRP ($r_s=0,229$; $p=0,029$) and ESR ($r_s=0,235$; $p=0,025$) correlated positively with FMI, but not with FFMI. Level of physical activity didn't show any correlation with measures of body composition (Table 3).

Correlations between medication use and caquexia

In this study, chronic steroid use was not associated with parameters of body composition. Furthermore, when the group with RC by the stricter definition was compared with the patients without RC, of the 26 RA patients using biological agents, only 1 had RC ($p=0,033$). In another words, 3,8% ($n=1$) and 23% ($n=15$) of the patients receiving and not receiving biological agents had RC, respectively ($p=0,033$). The patient under biological therapy categorized as cachectic was using rituximab and had 5 months of his first dose.

Discussion

In this cross-sectional study of RA patients with moderate activity disease and physical function, 20,87% had FFMI below the 10th percentile for healthy adults (reference) but only 4 (4,39%) were categorized as wasted (when the decrease in FFMI is accompanied by lost of weight). This is in agreement with the concept of RC, which is different from cachexia seen, for example, in cancer and cardiac diseases that manifests with excessive weight loss and disproportionate muscle wasting [18]. In RC, occurs a loss of muscle mass in the presence of stable or increased fat mass [6]. As there is no established criterion for RC, the prevalence in the studies is still widely variable [19].

In our study, the prevalence of RC was 17,6% and 33% according to the strict and more embracing definition, respectively. Besides the low muscle mass, it was seen in our population that 43,95% had FMI above the 90th percentile. This decline in FFMI

associated with an increase in FM is in agreement with the condition called rheumatoid cachectic obesity [20].

Furthermore, body composition assessed by DXA in this cross-sectional study demonstrates that RA patients often show abnormal and unfavourable body composition that is, many times, undetected by BMI. This is evident from the findings in our study that demonstrated no patient with $BMI < 18,5 \text{ Kg/m}^2$ and 23,07% with a $BMI \geq 30 \text{ Kg/m}^2$, that is in contrast with the aforementioned data. Because of this imbalance between FFMI and FMI, BMI measurement has limited value for the assessment of body composition in RA patients.

FFMI correlated negatively with age and disease duration, but not with DAS 28, HAQ, ESR, CRP and level of physical activity. A similar study conducted by Engvall *et al* [7] used only the stricter definition of RC and the prevalence of RC was higher (38%), with 50% of the patients with a FFMI < 10th percentile, and DAS 28, HAQ and CRP correlated negatively with total lean mass. We believe that these results are different of ours because the RA patients of that study had higher disease duration, age, DAS 28 and HAQ. Besides this, the study of Engvall *et al* used total lean mass to do these correlations and not total lean mass index, that it would be more adequately, since the height of the patients must be considered for these measures.

However, when we compare our results with studies with the same profile of our RA patients, like the study of Konijn *et al* [9], the prevalence of RC (17%), using the stricter definition, was the same. Likewise, Elkan *et al* [8], with a similar clinical and demographical characteristics of our patients, didn't have any correlation of DAS 28 and CRP with body composition measures and the prevalence of RC was 18,71% and 19,9% using the same definitions of ours, in the same order.

All these results demonstrate that RC occurs more frequently in patients with longer disease duration, but that is not exclusively of patients with active disease, that is in agreement with a study of Walsmith *et al* [4] that assessed only RA patients with stable and controlled disease and had 14% less body cellular mass than healthy control.

Besides the great prevalence of obesity (43,95%), our study demonstrated a significant and positive correlation of DAS 28, HAQ, CRP and ESR with FM, that was also seen in the study of Elkan *et al* [8]. Ajeganova *et al* [21] in a long-term followup of 1596 early RA patients demonstrated that obesity was associated with higher disease activity and higher HAQ score and obesity independently conferred to higher odds for being diagnosed with hypertension, diabetes mellitus and chronic

pulmonary disease. Further, obesity was associated with angina pectoris, acute myocardial infarction and coronary revascularization. When combining low FFMI and high FMI according to the two proposed definitions of RC, it was evident in the study of Elkan *et al* [12] that the patients with FFMI<25th percentile in combination with FMI>50th percentile had higher LDL, cholesterol as well as significantly lower values of anti-PC IgM (atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine). These findings reinforce the need to recognize in clinical practice who are the RA patients with unfavorable body composition, because it has impact in the prognosis of disease.

In our study, we didn't find a correlation of physical activity with body composition. Possibly, because IPAQ analyses any daily activity, not necessarily high-intensity resistance training, that is the type of exercise proven to have effect in lean mass, as presented in the study of Lemmey *et al* [22].

Concerning the medication in use, glucocorticoids didn't correlate with the body composition measures. In the group of RA patients taking biological agents the prevalence of RC was significantly lower (n=1, 3,84%; p= 0,03), strengthening the role of cytokines in the pathogenesis of cachexia. However, we recognize the limitation of a cross-sectional study to do an inference like that.

Long-term controlled studies are needed to obtain more knowledge about RC. Intervention studies concerning treatment of RC are also needed and represent the future goal of our group. We also studied an inpatient RA population and our results cannot be generalized to the whole RA population.

In conclusion, we found that RA inpatients had a high frequency of RC. Age and disease duration are negatively correlated with FFMI and patients using biological agents have a lower prevalence of RC, suggesting a protective effect of biological agents, but additional researches are needed to explore these associations.

Disclosure statement: The authors have declared no conflicts of interest.

Funding: No specific funding was received from any funding bodies in the public, commercial or not-for-profit sectors to carry out the work described in this article.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the RA patients

Variables*	All n=91 (100%)	Men n=13 (14,3%)	Women n=78 (85,7%)	p
Age, years	56,8 ± 7,3	54,4 ± 8,9	57,2 ± 7,0	0,221
Disease duration, years	9 (3 – 18)	7 (0,5 – 14,5)	9 (4,8 – 20)	0,072
Current smoker	18 (19,8)	4 (30,8)	14 (17,9)	0,279
RF positivity	77 (84,6)	10 (76,9)	67 (85,9)	0,415
Erosive disease	65 (71,4)	8 (61,5)	57 (73,1)	0,508
IPAQ				0,538
Low	29 (31,9)	4 (30,8)	25 (32,1)	
Moderate	44 (48,4)	5 (38,5)	39 (50,0)	
High	18 (19,8)	4 (30,8)	14 (17,9)	
ESR (mm/h)	22 (12 – 35)	17 (8,5 – 28,5)	23 (12,8 – 36,3)	0,310
CRP (mg/L)	3,8 (1,9 – 9,3)	6,5 (2,0 – 21,5)	3,8 (1,7 – 8,8)	0,240
DAS 28	3,65 ± 1,32	2,80 ± 1,14	3,79 ± 1,31	0,012
HAQ score	1,12 (0,25 -1,87)	0,63 (0 - 1,25)	1,13 (0,38 -1,88)	0,048
BMI, Kg/m ²	27,3 ± 5,2	25,5 ± 4,3	27,6 ± 5,3	0,172
Synthetic DMARD	85 (93,4)	12 (92,3)	73 (93,6)	1,000
Methotrexate	65 (71,4)	10 (76,9)	55 (70,5)	0,751
Leflunomide	24 (26,4)	2 (15,4)	22 (28,2)	0,501
HCQN	2 (2,2)	0 (0,0)	2 (2,6)	1,000
Sulfasalazine	5 (5,5)	1 (7,7)	4 (5,1)	0,546
Biological agents	26 (28,6)	2 (15,4)	24 (30,8)	0,335
Use duration	25 (17,8 – 52,5)	20 (15 – 20)	29 (18,3 – 53,5)	0,443
Adalimumab	8 (8,8)	1 (7,7)	7 (9,0)	1,000
Etanercept	5 (5,5)	1 (7,7)	4 (5,1)	0,546
Golimumab	2 (2,2)	0 (0,0)	2 (2,6)	1,000
Rituximab	3 (3,3)	0 (0,0)	3 (3,8)	1,000
Tocilizumab	6 (6,6)	0 (0,0)	6 (7,7)	0,588
Abatacept	3 (3,3)	0 (0,0)	3 (3,8)	1,000
Glucocorticoids	44 (48,4)	9 (69,2)	35 (44,9)	0,184
Dose	5 (5 – 10)	5 (5 – 10)	5 (5 – 10)	0,797
Bisphosphonates	22 (24,2)	0 (0,0)	22 (28,2)	0,033

* Data are presented as mean ± SD for normally distributed variables and as median (25 – 75 percentiles) for nonparametric variables or n(%). p-values are given for differences between women and men.

RF, rheumatoid factor; IPAQ, International Physical Activity Questionnaire; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; DAS, disease activity score; HAQ, Health Assessment Questionnaire; BMI, body mass index; DMARD, disease modifying antirheumatic drug; HCQN, hydroxychloroquine.

Table 2. Body composition assessed by DXA

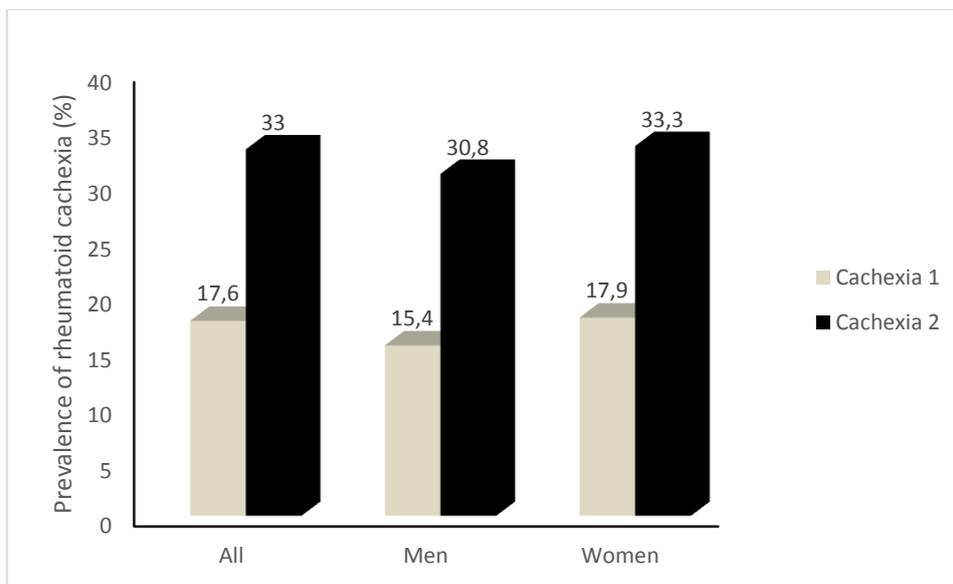
Variables*	All (n=91; 100%)	Men (n=13; 14,3%)	Women (n=78; 85,7%)	p
FFM (kg)	41,9 ± 7,8	55,8 ± 6,6	39,6 ± 5,1	<0,001
FFMI (kg/m ²)	16,2 ± 1,9	18,8 ± 1,6	15,8 ± 1,7	<0,001
ALM (kg)	17,1 ± 4,1	23,6 ± 4,2	16,1 ± 2,9	<0,001
ALMI (kg/m ²)	6,6 ± 1,4	8,0 ± 1,2	6,4 ± 1,2	<0,001
FM (kg)	26 (20,8 – 34,1)	18,6 (11,3-26,0)	28,0 (22,0– 34,6)	0,006
FMI (kg/m ²)	10,7 (8,1 – 13,2)	6,2 (3,5 – 8,8)	10,9 (9,1 – 13,6)	<0,001

FFM, fat free mass; FFMI, fat free mass index; ALM, appendicular lean mass; ALMI, appendicular lean mass index; FM, fat mass; FMI, fat mass index.

Table 3. Correlations between demographic and clinical data with body composition

Variables	FFMI	FMI
Age	$r=-0,219$; $p=0,037$	$r_s=-0,191$; $p=0,069$
Disease duration	$r_s=-0,214$; $p=0,042$	$r_s=-0,073$; $p=0,493$
DAS 28	$r=-0,035$; $p=0,740$	$r_s=0,273$; $p=0,009$
HAQ	$r_s=0,050$; $p=0,640$	$r_s=0,297$; $p=0,004$
CRP	$r_s=0,219$; $p=0,037$	$r_s=0,229$; $p=0,029$
ESR	$r_s=0,047$; $p=0,661$	$r_s=0,235$; $p=0,025$
IPAQ (METs)	$r_s=0,017$; $p=0,876$	$r_s=-0,162$; $p=0,125$

r =Pearson`s correlation coefficient; r_s =Spearman`s correlation coefficient

Figure 1. Prevalence of rheumatoid cachexia

Cachexia 1: FFMI below the 10th percentile and FMI above the 25th percentile; $p=1,00$

Cachexia 2: FFMI below the 25th percentile and FMI above the 50th percentile; $p=1,00$

References

1. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Rev Immunol* 1996; 14:397-440.
2. Walsmith J, Roubenoff R. Cachexia in rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol* 2002; 85(1): 89-99.
3. Rall LC, Roubenoff F. Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanism and interventions. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(10):1219-23.
4. Walsmith J, Abad L, Kehayias J, Roubenoff R. Tumor necrosis factor-alpha production is associated with less body cell mass in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31(1): 23-9.
5. Roubenoff R, Kehayas JJ. The meaning and measurement of lean body mass. *Nutr Rev* 1991; 49(6):163-75.
6. Masuko K. Rheumatoid cachexia revisited: a metabolic co-morbidity in rheumatoid arthritis. *Front Nutr* 2014; 24: 1-20.
7. Engvall IL, Elkan AC, Tengstrand B, Cederholm T, Brismar K, Hafstrom I. Cachexia in rheumatoid arthritis is associated with inflammatory activity, physical disability, and low bioavailable insulin-like growth factor. *Scand J Rheumatol* 2008; 37(5): 321-28.
8. Elkan AC, Hakansson N, Frostegard J, Cederholm T, Hafstrom I. Rheumatoid cachexia is associated with dyslipidemia and low level of atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine but not with dietary fat in patients with rheumatoid arthritis: a cross sectional study. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(2): R37.
9. Konijn NPC, van Tuyl LHD, Bultink IEM, Lems WF, van Bokhorst-de van der Shueren MAE. Making the invisible visible: bioelectrical impedance analysis demonstrates unfavourable body composition in rheumatoid arthritis patients in clinical practice. *Scand J Rheum* 2014; 43(4): 273-78.
10. Hugo M, Mehsen-Cetre N, Pierreisnard A, Schaefferbeke T, Gin H, Rigalleau V. Energy expenditure and nutritional complications of metabolic syndrome and rheumatoid cachexia in rheumatoid arthritis: an observational study using calorimetry and actimetry. *Rheumatology*. 2016; 55(7): 1202-09.
11. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennet JM, Bertino JR et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med*. 1980; 69(4): 491-7.
12. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(3): 315-24.
13. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leewen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1): 44-8.
14. Ekdahl C, Eberhardt K, Andersson SI, Svensson B. Assessing disability in patients with rheumatoid arthritis. Use of a Swedish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Scand J Rheumatol* 1988; 17(4): 263-71.
15. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization, 1995.
16. Schutz Y, Kyle UU, Pichard C. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18-98 y. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(7): 953-60.

17. Kyle UG, Piccoli A, Pichard C. Body composition measurements: interpretation finally made easy for clinical use. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 387-93.
18. Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(4): 735-43.
19. Van Bokhorst-de van der Shueren MA, Konjin NO, Bultink IE, Lems WE, Earthman CP. Relevance of the new pre-cachexia and cachexia definitions for patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nutr* 2012; 31(6): 1008-10.
20. Rall LC, Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(10): 1219-23.
21. Ajeganova S, Anderson ML, Hafstrom I. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term followup from disease onset. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65(1): 78-87.
22. Lemmey AB, Marcora SM, Chester K, Wilson S, Casanova F, Maddison PJ. Effects of high-intensity Resistance Training in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled trial. *Arthritis and Rheum.* 2009; 61(12): 1726-34.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo demonstrou que a prevalência de caquexia reumatoide em nosso meio é alta e comparável aos demais estudos que avaliaram um mesmo perfil de população de pacientes com artrite reumatoide. Além disso, mostrou que a massa livre de gordura no corpo é menor quanto maior a idade e o tempo de doença. Já pacientes com artrite reumatoide e maior massa gorda se caracterizam por terem maiores níveis de PCR, VHS, DAS 28 e HAQ. Em relação ao tratamento em uso, pôde-se perceber que pacientes usando terapia imunobiológica apresentam significativamente menor prevalência de caquexia reumatoide.

Este foi o primeiro estudo a avaliar a prevalência de caquexia reumatoide e sua relação com características clínicas da artrite reumatoide em um país em desenvolvimento.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

Atualmente, a caquexia reumatoide é ainda negligenciada na prática clínica. Apesar de já ser estudada desde a década de 90, os estudos ainda são escassos e sua patogênese não é até o momento totalmente reconhecida, com dados científicos ainda conflituosos. Além disso, pode-se perceber que não acomete exclusivamente pacientes com alta atividade de doença, dificultando ainda mais o seu reconhecimento.

A importância de se detectar pacientes com caquexia reumatoide consiste no fato de estar associada de forma independente com pior prognóstico, sendo assim, faz-se necessário estudar possibilidades terapêuticas para essa condição. Até o momento, imaginava-se que terapias anti citocinas pudessem ser eficazes, mas estudos com anti-TNF α não mostraram isso. Portanto, novos estudos, preferencialmente ensaios clínicos randomizados, devem avaliar a efetividade de outras drogas disponíveis no ganho de massa muscular, sendo este o objetivo futuro do nosso grupo.

10. ANEXOS

Anexo I: Critérios do Colégio Americano de Reumatologia de 1987 para classificação da artrite reumatoide

Rigidez matinal: Rigidez matinal com duração de pelo menos 1 hora até a melhora máxima

Artrite de três ou mais áreas articulares: Ao menos 3 áreas articulares simultaneamente afetadas, observadas pelo médico (interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e metatarsofalangeanas)

Artrite em articulações das mãos: Artrite em punhos ou metacarpofalangeanas ou interfalangeanas proximais

Artrite simétrica: Envolvimento simultâneo de áreas de ambos os lados do corpo

Nódulos reumatoides: Nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfícies extensoras ou em regiões justa-articulares

Fator reumatoide positivo: Presença de quantidades anormais de fator reumatoide

Alterações radiográficas: Radiografias posteroanteriores de mãos e punhos demonstrando rarefação óssea justa-articular ou erosões

Para a classificação como artrite reumatoide, o paciente deve satisfazer a pelo menos 4 dos 7 critérios. Os critérios 1 até o 4 devem estar presentes por, no mínimo, 6 semanas.

Anexo II: Cálculo e valores do DAS 28

Elementos	DAS28
Contagem de articulações edemaciadas	Raiz quadrada da soma simples
Contagem de articulações dolorosas	Raiz quadrada da soma simples
Reagentes de fase aguda	PCR ou VHS transformação logarítmica
Avaliação global de saúde	0 – 100mm
Avaliação de atividade de doença (paciente)	--
Avaliação de atividade de doença (avaliador)	--
Índice total (variação do índice)	Requer inserir o número na calculadora (0,49 – 9,07)

DAS28= índice de atividade de doença (28 articulações); PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação.

DAS28 - VHS	Atividade de doença	DAS28 - PCR	Atividade de doença
>5,1	Alta	>4,1	Alta
3,2 a 5,1	Moderada	2,7 a 4,1	Moderada
<3,2	Baixa	<2,7	Baixa
<2,6	Remissão	<2,3	Remissão

Anexo III: Versão brasileira do questionário de capacidade funcional (HAQ)

	Sem dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz de fazer
1. Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos, abotoar as suas roupas?	0	1	2	3
2. Lavar a sua cabeça e os seus cabelos?	0	1	2	3
3. Levantar-se de uma maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?	0	1	2	3
4. Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
5. Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
6. Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
7. Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
8. Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
9. Subir cinco degraus?	0	1	2	3
10. Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho?	0	1	2	3
11. Tomar um banho de chuveiro?	0	1	2	3
12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
13. Levantar os braços e pegar um objeto de 2,5kg que está posicionado um pouco acima da sua cabeça?	0	1	2	3
14. Curva-se para pegar suas roupas do chão?	0	1	2	3
15. Segurar-se em pé no ônibus ou no metro?	0	1	2	3
16. Abrir potes ou vidros de conserva que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
17. Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18. Fazer compras na redondeza onde mora?	0	1	2	3
19. Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
20. Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer ou rodo para puxar água?	0	1	2	3

Componente 1 (vestir-se)	Perguntas 1 e 2	Maior escore =
Componente 2 (levantar-se)	Perguntas 3 e 4	Maior escore =
Componente 3 (alimentar-se)	Perguntas 5,6 e 7	Maior escore =
Componente 4 (caminhar)	Perguntas 8 e 9	Maior escore =
Componente 5 (higiene pessoal)	Perguntas 10, 11 e 12	Maior escore =
Componente 6 (alcançar objetos)	Perguntas 13 e 14	Maior escore =
Componente 7 (apreender objetos)	Perguntas 15, 15 e 17	Maior escore =
Componente 8 (outras atividades)	Perguntas 18, 19 e 20	Maior escore =

O HAQ é calculado a partir do somatório dos maiores escores de cada componente (o maior escore do componente 1 + maior escore do componente 2 + maior escore do componente 3 + maior escore do componente 4 + maior escore do componente 5 + maior escore do componente 6 + maior escore do componente 7 + maior escore do componente 8) dividido por 8.

Anexo IV: Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)

Nome: _____ Data: ___/___/___
 Idade : ___ Sexo: F () M () Você trabalha de forma remunerada: () Sim () Não.
 Quantas horas você trabalha por dia: ___ Quantos anos completos você estudou: _____
 De forma geral sua saúde está: () Excelente () Muito boa () Boa () Regular () Ruim

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana, na **última semana**. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- Atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

SEÇÃO 1- ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa. **NÃO** incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas na seção 3.

1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?

() Sim () Não – Caso você responda não **Vá para seção 2: Transporte**

As próximas questões são em relação a toda a atividade física que você fez na **última semana** como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado. **NÃO** inclua o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**:

1b. Em quantos dias de uma semana normal você anda, durante pelo menos 10 minutos contínuos, como parte do seu trabalho? Por favor, **NÃO** inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho.

_____ dias por SEMANA () nenhum - **Vá para a seção 2 - Transporte.**

1c. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** caminhando **como parte do seu trabalho** ?

_____ horas _____ minutos

1d. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como carregar pesos leves **como parte do seu trabalho**?

_____ dias por SEMANA () nenhum - Vá para a questão 1f

1e. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades moderadas **como parte do seu trabalho?**

_____ horas _____ minutos

1f. Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades **vigorosas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas **como parte do seu trabalho:**

_____ dias por SEMANA () nenhum - Vá para a questão 2a.

1g. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades físicas vigorosas **como parte do seu trabalho?**

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 2 - ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem à forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros.

2a. O quanto você andou na ultima semana de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ dias por SEMANA () nenhum - Vá para questão 2c

2b. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** andando de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ horas _____ minutos

Agora pense **somente** em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro na ultima semana.

2c. Em quantos dias da ultima semana você andou de bicicleta por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

_____ dias por SEMANA () Nenhum - Vá para a questão 2e.

2d. Nos dias que você pedala quanto tempo no total você pedala **POR DIA** para ir de um lugar para outro?

_____ horas _____ minutos

2e. Em quantos dias da ultima semana você caminhou por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ dias por SEMANA () Nenhum - Vá para a Seção 3.

2f. Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA.

Esta parte inclui as atividades físicas que você fez na última semana na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo, trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família. Novamente, pense **somente** naquelas atividades físicas que você faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**.

3a. Em quantos dias da última semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar **no jardim ou quintal**.

_____ dias por SEMANA () Nenhum - Vá para questão 3b.

3b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta **POR DIA** fazendo essas atividades moderadas no jardim ou no quintal?

_____ horas _____ minutos

3c. Em quantos dias da última semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão **dentro da sua casa**.

_____ dias por SEMANA () Nenhum - Vá para questão 3d.

3d. Nos dias que você faz este tipo de atividades **moderadas** dentro da sua casa quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

3e. Em quantos dias da última semana você fez atividades físicas **vigorosas** no **jardim ou quintal** por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:

_____ dias por SEMANA () Nenhum - Vá para a seção 4.

3f. Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas **no quintal ou jardim** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 4- ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER.

Esta seção se refere às atividades físicas que você fez na última semana unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente, pense somente nas atividades físicas que faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**. Por favor, **NÃO** inclua atividades que você já tenha citado.

4a. Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente, em quantos dias da última semana você caminhou por **pelo menos 10 minutos contínuos no seu tempo livre**?

_____ dias por SEMANA () Nenhum - Vá para questão 4b

4b. Nos dias em que você caminha no seu **tempo livre**, quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

4c. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **moderadas** no seu tempo livre por **pelo menos 10 minutos**, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei , basquete, tênis :

_____ dias por SEMANA () Nenhum - Vá para questão 4d.

4d. Nos dias em que você faz estas atividades **moderadas** no seu tempo livre quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

4e. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **vigorosas** no seu tempo livre por **pelo menos 10 minutos**, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazer Jogging:

_____ dias por SEMANA () Nenhum - Vá para seção 5.

4f. Nos dias em que você faz estas atividades **vigorosas** no seu tempo livre quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 5 - TEMPO GASTO SENTADO

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa, visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentado durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

5a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante **um dia de semana**?

_____ horas _____ minutos

5b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de **final de semana**?

_____ horas _____ minutos

Anexo V: Termo de consentimento livre e esclarecido

TÍTULO

Avaliação de caquexia reumatoide em pacientes com artrite reumatoide e sua relação com desfechos clínicos, funcionais e terapêuticos.

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO REALIZADO?

A perda de massa muscular, resultando no que chamamos de caquexia reumatoide, pode ocorrer em pacientes com artrite reumatoide e se associa com pior evolução da doença. Este estudo tem como objetivo avaliar quem são esses pacientes e se esses pacientes apresentam doença mais grave, maior dificuldade para tarefas do dia a dia e se são mais sedentários. Portanto, convidamos você a participar do estudo de avaliação de caquexia reumatoide em pacientes com artrite reumatoide.

O QUE SERÁ FEITO NESTE NOVO ESTUDO?

Se você aceitar participar do estudo, serão obtidas as seguintes informações do seu prontuário: nome, idade, telefone, história clínica incluindo as outras doenças de base, tempo de diagnóstico de artrite reumatoide e medicações em uso.

Serão aplicados questionários que se propõem a avaliar a dificuldade para realização de atividades do dia a dia, assim como nível de atividade física exercida regularmente. O tempo de resposta aos questionários é de aproximadamente 20 minutos.

Para avaliação da composição corporal será realizada a densitometria corporal total. Você ficará deitado em uma cama que se movimenta para cima e para baixo e desenha a composição do seu corpo na tela do computador. O exame de densitometria apresenta um grau de radiação mínima, menor do que o de uma radiografia de tórax, com duração média de 10 minutos, sem uso de contraste nem medicamento. O exame será realizado no Centro de Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas, assim como os questionários.

QUAIS SÃO OS RISCOS E BENEFÍCIOS EM PARTICIPAR DO ESTUDO?

Participando deste estudo você ajudará a entender melhor quem são os pacientes com artrite reumatoide que possuem menor massa muscular e auxiliará para que os médicos possam atuar

diretamente neste tipo de acometimento que pode trazer diversas consequências na vida do paciente.

Não são conhecidos riscos pela participação no estudo, mas poderá haver desconforto no momento da realização da densitometria, por ter que ficar deitado por aproximadamente 10 minutos em uma cama, além do tempo gasto para realização dos questionários, sendo que para realização de todas as etapas da pesquisa será gasto um tempo de aproximadamente 30 minutos.

DADOS RELATIVOS À PROTEÇÃO DO PACIENTE

- Os resultados serão divulgados em conjunto, sem que apareça o nome dos pacientes.
- A participação no estudo é totalmente voluntária, ou seja, o paciente é quem decidirá se quer participar ou não.
- A decisão de não participar não vai interferir nos atendimentos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
- O participante pode desistir do estudo a qualquer momento sem necessitar qualquer justificativa para tal.
- O participante receberá uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e a outra ficará com os pesquisadores.
- Não haverá qualquer custo ou pagamento pela participação no estudo.

Em caso de dúvidas, você poderá contatar o pesquisador responsável, Prof. Dr. Ricardo Machado Xavier no serviço de Reumatologia do HCPA ou pelo telefone (51) 3359 8340. Você também poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa no segundo andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h ou pelo telefone (51) 3359 7640

COMPREENSÃO E AUTORIZAÇÃO

Depois de ler este termo e esclarecer minhas dúvidas, aceito participar deste estudo.

Participante: _____

Assinatura: _____

Pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Porto Alegre, ____ de _____ de 20____.

Anexo VI: Declaração STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract – Pag 51 (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found - Pag 51
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported – Pag 52
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses - Pag 53
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper - Pag 53
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection - Pag 53
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants - Pag 53 (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable - Pag 53, 54
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group - Pag 53, 54
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias - Pag 53, 54
Study size	10	Explain how the study size was arrived at - Pag 55
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why Pag 53, 54
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding Pag 55 (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed - Pag 56 (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders - Pag 56 (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures – pag 57
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives – pag 57 – 59
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias – pag59
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence - pag 57 – 59
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results – pag 59
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based – pag 59