

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

Dissertação de Mestrado

Os potenciais efeitos do treinamento resistido com restrição do fluxo sanguíneo sobre a força muscular, massa muscular e funcionalidade de pacientes com artropatias crônicas: uma revisão sistemática com meta-análise

Leonardo Peterson dos Santos

Porto Alegre
2020

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

Os potenciais efeitos do treinamento resistido com restrição do fluxo sanguíneo sobre a força muscular, massa muscular e funcionalidade de pacientes com artropatias crônicas: uma revisão sistemática com meta-análise

Leonardo Peterson dos Santos

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Machado Xavier

Coorientadora: Dr. Rafaela Cavalheiro do Espírito Santo

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

Porto Alegre
2020

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais Hélio Derli e Celita, e à minha irmã Aline, por todos os ensinamentos durante toda a minha vida, pelo amor, apoio, incentivo e por todo esforço investido em minha educação. Eles são os responsáveis por eu acreditar em todos os meus sonhos e lutar por eles. Além disso, sou grato pela união da minha família e pelo apoio emocional em momentos difíceis em minha vida. Tenho orgulho do lugar de onde vim e de todo sacrifício familiar constituído também de muito amor e luta.

Agradeço pela confiança depositada em minha proposta de trabalho pelo meu Prof. e orientador Dr. Ricardo Machado Xavier. Obrigado por ter me aceitado e me orientado neste trabalho e durante todo o meu mestrado. Agradeço a ele também pela compreensão, assim como por todos os ensinamentos e toda a motivação durante o processo de mestrado, sendo um exemplo a ser seguido.

À minha coorientadora Rafaela Cavalheiro, por seu exemplo científico e por estar sempre disposta a me auxiliar, incentivando-me a buscar sempre o melhor. Agradeço também pelas suas valiosas contribuições durante todo o processo de mestrado.

Aos colegas do Laboratório de Doenças Autoimunes, por estarem unidos e dispostos a ouvirem e darem sugestões em relação aos nossos trabalhos, desde o início do mestrado até este momento, mesmo durante este período tão conturbado devido à pandemia.

Ao Prof. Dr. Jerri Luiz Ribeiro e ao Prof. Dr. Thiago Ramis, que sempre apoiaram minhas escolhas e contribuíram arduamente com seus conhecimentos, desde minha graduação até este momento. Obrigado por mostrarem-me o caminho e por darem-me oportunidade na iniciação científica, contribuindo e influenciando em minhas escolhas acadêmicas até hoje.

Aos amigos e minha namorada Gabriela, pelo apoio e compreensão, principalmente em meus momentos de ausência durante o mestrado. Obrigado pelo apoio e incentivo, e por vibrarem a cada conquista, erguendo-me em momentos difíceis e dando-me sempre força para continuar.

Agradeço também à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

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

À Fundação de Incentivo a Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoas de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro.

RESUMO

Base teórica: A Osteoartrite (OA) e a artrite reumatoide (AR) são artropatias crônicas, cujas manifestações contribuem para a diminuição de força muscular, massa muscular e funcionalidade, para as quais o treinamento resistido de alta intensidade (TR-AI) é capaz de promover melhoras. Contudo, devido às manifestações clínicas, pacientes com artropatias crônicas podem apresentar intolerância às altas cargas estabelecidas pelo TR-AI. Assim, o treinamento resistido de baixa intensidade com restrição do fluxo sanguíneo (TBI-RFS) parece ser uma potencial ferramenta para reabilitação clínica.

Objetivo: Avaliar os efeitos do treinamento resistido de baixa intensidade com restrição do fluxo sanguíneo sobre a força muscular, a massa muscular e a funcionalidade em pacientes com artropatias crônicas.

Métodos: Uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos publicados em inglês foi conduzida usando *MEDLINE* (via PubMed), Embase e Cochrane Library. A qualidade metodológica foi avaliada usando a escala *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro) e o risco de viés foi avaliado pela *risk of bias tool 2.0* (RoB 2.0). Diferença média (MD) ou diferença média padronizada (SMD) e intervalos de confiança de 95% (CI) foram agrupados usando um modelo de efeitos aleatórios. Para diferença estatística significativa foi considerado $p < 0,05$.

Resultado: Dos seis artigos incluídos, cinco analisaram pacientes com OA e um analisou pacientes com AR. O TBI-RFS foi semelhante ao TR-AI para força muscular ($p=0,43$), massa muscular ($p=0,25$) e funcionalidade, que foi avaliada por testes objetivos ($p=0,21$) e testes subjetivos ($p=0,28$). Ao comparar o TBI-RFS com o treinamento resistido de baixa intensidade sem restrição do fluxo sanguíneo (TBI), o TBI-RFS mostrou maiores efeitos para força muscular ($p=0,01$) e massa muscular ($p=0,03$), mas não para funcionalidade ($p=0,58$). A maioria dos artigos apresentou qualidade metodológica “boa” avaliada por escala de PEDro e um alto risco de viés foi encontrado entre os artigos.

Conclusão: O treinamento resistido de baixa intensidade com restrição do fluxo sanguíneo parece ser uma potencial estratégia terapêutica capaz de melhorar a força muscular, a massa muscular e conseqüentemente a funcionalidade de pacientes com artropatias crônicas.

Palavras chave: Osteoartrite; Artrite reumatoide; Treinamento de força muscular; Treinamento de baixa intensidade com restrição do fluxo sanguíneo; Força muscular; Massa muscular; Funcionalidade.

ABSTRACT

Background: Osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA) are chronic arthropathies whose manifestations contribute to the reduction of muscle strength, muscle mass and functionality, for which high intensity resistance training (HIRT) is capable of promote improvements. However, due to clinical manifestations, patients with chronic arthropathies may present intolerance to the high loads established by HIRT. Thus, the low intensity resistance training combined with blood flow restriction (TBFR) seems to be a potential tool for clinical rehabilitation.

Objectives: To evaluate the effects of low intensity resistance training with blood flow restriction on muscle strength, muscle mass and functionality in patients with chronic arthropathies.

Methods: A systematic review with meta-analysis of clinical trials published in English was conducted using MEDLINE (via PubMed), Embase and Cochrane Library. The methodological quality of the included studies was assessed using the Physiotherapy Evidence Database (PEDro) scale and the risk of bias was assessed using the risk of bias tool 2.0 (RoB 2.0). Mean difference (MD) or standardized mean difference (SMD) and 95% confidence intervals (CI) were grouped using a random effects model. For statistically significant difference, $p < 0.05$ was considered.

Results: Six articles were included. From these six articles, five analyzed patients with OA and one analyzed patients with RA. The effect of the TBFR was similar to the HIRT on muscle strength ($p=0.43$), muscle mass ($p=0.25$) and on functionality, which was measured through objective assessment ($p=0.21$) and subjective assessment ($p=0.28$). When we compared the TBFR with low intensity resistance training without blood flow restriction (LIRT), the TBFR showed greater effects for muscle strength ($p=0.01$) and muscle mass ($p=0.03$), but not for functionality ($p=0.58$). Most of the articles showed “good” methodological quality assessed by the PEDro scale and a high risk of bias was found between the articles.

Conclusion: The low intensity resistance training combined with blood flow restriction seems to be a potential efficient therapeutic strategy capable of

improving muscle strength, muscle mass and, consequently, functionality for patients with chronic arthropathies.

Keywords: Osteoarthritis; rheumatoid arthritis; Muscle strength training; Low intensity training with restricted blood flow; Muscle strength; Muscle mass; Functionality.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estratégias de busca de referências bibliográficas, através das bases de dados que fundamentam os objetivos desta tese.

Figura 2 – Fisiopatologia na osteoartrite: diferença entre articulação com OA e articulação normal.

Figura 3 – Fisiopatologia na artrite reumatoide: diferença entre articulação com AR e articulação normal.

Figura 4 – Marco teórico.

LISTA DE FIGURAS

Tabela 1 – PICO/PICOS estabelecido em nossa revisão sistemática com meta-análise.

Tabela 2 – Drogas modificadoras do curso da doença utilizadas no tratamento da artrite reumatoide no Brasil.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS DA REVISÃO DA LITERATURA

AINEs	Antiinflamatórios não esteroidais
AINH	Antiinflamatórios não hormonais
AR	Artrite reumatoide
AST	Área de secção transversa
AVD	Atividades de vida diária
CR	Caquexia reumatoide
DCQ	Difosfato de cloroquina
DMARDs	Medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (do inglês: <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
DNA	Ácido desoxirribonucleico (do inglês: <i>deoxyriboNucleic acid</i>)
DRIC	Doenças reumáticas inflamatórias crônicas
HCQ	Sulfato de hidroxicloroquina (do inglês: <i>hydroxychloroquine</i>)
IL	Interleucinas
IL-1 β ,	Interleucinas um beta
IMC	Índice de massa corporal
JAK	Janus Kinase (do inglês: <i>Janus associated kinases</i>)
LEF	Leflunomida
MeSH	Sistema de metadados médicos em língua inglesa (do inglês: <i>Medical Subject Headings</i>)
mmHg	Milímetros de mercúrio
MMPs	Metaloproteinases da matriz (do inglês: <i>Matrix metalloproteinases</i>)
mTOR	Alvo mecanicista da proteína 1 associada à rapamicina e à proteína 1 de ligação à FK506 (do inglês: <i>mammalian target of rapamycin</i>)
mTORC1	Complexo mTOR1
mTORC2	Complexo mTOR2
MTX	Metotrexato
NGF	Fator de crescimento do nervo (do inglês: <i>Nerve growth factor</i>)
OA	Osteoartrite
PEDro	Banco de dados de evidências de fisioterapia (do inglês: <i>Physiotherapy Evidence Database</i>)

PI3K	Fosfoinosítídeo 3-quinase (do inglês: <i>phosphatidylinositol-3-kinase</i>)
RANKL	Receptor ativador do fator nuclear κ B (do inglês: <i>Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand</i>)
RM	Repetição máxima
RNA	Ácido ribonucléico (do inglês: <i>Ribonucleic acid</i>)
RoB 2.0	Ferramenta para avaliar o risco de viés (do inglês: <i>Risk of bias tool 2.0</i>)
SSZ	Sulfassalazina
TBI	Treinamento resistido de baixa intensidade sem restrição do fluxo sanguíneo
TBI-RFS	Treinamento resistido de baixa intensidade com restrição do fluxo sanguíneo
TFMC	Treinamento de força muscular convencional
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa (do inglês: <i>Fatores de Necrose Tumoral Alfa</i>)
TR-AI	Treinamento resistido de alta intensidade
TUG	Teste <i>Time up and Go</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1. ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR OS ARTIGOS..	16
2.2. FORMATO PICO/PICOS	17
2.3. OSTEOARTRITE	18
2.3.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	18
2.3.2. PREVALÊNCIA NA OSTEOARTRITE	19
2.3.3. FISIOPATOLOGIA NA OSTEOARTRITE	19
2.3.4. TRATAMENTO NA OSTEOARTRITE	21
2.4. ARTRITE REUMATOIDE	22
2.4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	22
2.4.2. PREVALÊNCIA NA ARTRITE REUMATOIDE.....	23
2.4.3. FISIOPATOLOGIA DA ARTRITE REUMATOIDE	23
2.4.4. TRATAMENTO NA ARTRITE REUMATOIDE	25
2.5. FORÇA MUSCULAR, MASSA MUSCULAR, FUNCIONALIDADE E TREINAMENTO FÍSICO NA OSTEOARTRITE E ARTRITE REUMATOIDE	31
2.5.1 PERDA MUSCULAR NA OSTEOARTRITE E ARTRITE REUMATOIDE	31
2.5.2 FUNCIONALIDADE NA OSTEOARTRITE E ARTRITE REUMATOIDE	33
2.5.3. TREINAMENTO DE FORÇA MUSCULAR CONVENCIONAL	35
2.5.4. TREINAMENTO RESISTIDO DE BAIXA INTENSIDADE COM RESTRIÇÃO DO FLUXO SANGUÍNEO	36
3. MARCO TEÓRICO	38
4. JUSTIFICATIVA	39
5. OBJETIVOS	39
5.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	39
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	39
6. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA	41
7. ARTIGO	57
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	90
9. PERSPECTIVAS FUTURAS	91
10. ANEXOS	92
10.1. ANEXO 1: SUPPLEMENTARY APPENDIX FOR THE COMPLETE SEARCH STRATEGY	92
10.2. ANEXO 2: PRISMA CHECKLIST	93

1. INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) e a artrite reumatoide (AR) são exemplos de artropatias crônicas. A OA é uma doença degenerativa caracterizada pela degradação da cartilagem articular, remodelamento ósseo, sinovite, atrofia muscular e limitação funcional em diferentes graus (1). A OA é a forma mais comum de doença articular e com alta prevalência, afetando principalmente os idosos (2–6). Além da degeneração de cartilagem e remodelamento ósseo, a fisiopatologia da OA caracteriza-se por formação de osteófitos, inflamação leve a moderada do revestimento sinovial e alterações radiológicas (2–5,7). Como sintomas clínicos, os pacientes com osteoartrite apresentam dores, rigidez articular, fraqueza muscular, edema e perda de mobilidade. Estas manifestações clínicas podem influenciar negativamente na funcionalidade física, nos aspectos emocionais e nos aspectos sociais (2,5,8,9). Estes conjuntos de alterações físicas, emocionais e sociais podem aumentar os riscos de quedas e fraturas nessa população (9). Todos esses sintomas e limitações são associados a fatores de riscos não modificáveis, como sexo e idade. Além disto, também são associados a fatores modificáveis, como obesidade, níveis de atividade física, sobrecarga articular, redução da força muscular e massa muscular (10). A OA pode ser um fenômeno natural, fazendo parte do envelhecimento do organismo, aumento da obesidade ou até mesmo originados por altas taxas de lesões e traumas ocorridos, sendo nestes casos, afetando pessoas com predisposições genéticas à doença (11).

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença sistêmica, de natureza autoimune, inflamatória crônica, que acomete principalmente as grandes articulações (12,13). A AR é mais comum na população adulta (14) e afeta principalmente mulheres com idades entre 40 e 50 anos (15,16). Como característica, pacientes com AR apresentam inflamação em múltiplas articulações (poliarticular) de forma simétrica. Em adição, a inflamação da membrana sinovial é capaz de destruir a cartilagem articular e sobrepor o osso articular (12). Na artrite reumatoide o sistema imunológico está em atividade anormal, sendo essa atividade demasiada responsável pela maioria das lesões articulares impostas pela doença (17). Pacientes com AR geralmente

apresentam como sintomas clínicos dores e edema nas articulações afetadas (12). Além disso, o aumento de citocinas pró-inflamatórias observadas na AR podem levar a diversas comorbidades como: dislipidemia, diabetes, obesidade, sarcopenia, caquexia e outras patologias (18).

Embora a patogenia da osteoartrite e da artrite reumatoide sejam distintas, algumas manifestações articulares e extra-articulares apresentam semelhanças. Em ambas as artropatias crônicas, pacientes apresentam manifestações extra-articulares como sarcopenia. A sarcopenia é uma doença muscular progressiva caracterizada pela redução de força muscular e de massa muscular, podendo também, impactar na funcionalidade muscular (19). Além disso, a sarcopenia está associada à baixa qualidade de vida, limitação física, prejuízo funcional, aumento no risco de quedas, fraturas e mortalidade (19).

Um importante tratamento não farmacológico para combater a sarcopenia é o treinamento de força muscular convencional (TFMC). Sabe-se que o TFMC é capaz de promover tanto o aumento de força muscular quanto o aumento da massa muscular (20–25). Além disto, o TFMC é capaz de reduzir dor nas articulações, aumentar a amplitude do movimento, melhorar o alongamento do tendão, assim como melhorar o desempenho e a propriocepção, estando associada também a melhora da qualidade de vida desses pacientes (20–25). Segundo o Colégio Americano de Medicina do Esporte, é necessário realizar exercício físico resistido com intensidades entre 70-85% de uma repetição máxima (1RM) para promover aumento de força muscular e massa muscular (26,27). Entretanto, pacientes com OA e AR podem não tolerar treinamentos resistidos de alta intensidade (TR-AI) devido às manifestações clínicas, como dor articular e fadiga (28–31). Assim, o TR-AI pode representar uma barreira importante para a não realização de exercícios físicos nesta população (28,29,32).

Dessa forma, o treinamento resistido de baixa intensidade com restrição do fluxo sanguíneo (TBI-RFS) vem sendo proposto como uma alternativa ao treinamento físico resistido. O método consiste na realização de um treinamento com baixa intensidade combinado a uma restrição de fluxo sanguíneo através de manguito flexível alocado na região proximal do membro inferior ou superior (33–36). A realização desse protocolo, mesmo que se

utilizando de baixas intensidades, é capaz de proporcionar aumento de força muscular e massa muscular (33,37–40) similares ao treinamento de força muscular convencional. Devido à intolerância destas duas populações ao treinamento resistido de alta intensidade, o treinamento resistido de baixa intensidade com restrição do fluxo sanguíneo pode ser eficaz para pacientes com osteoartrite e artrite reumatoide (artropatias crônicas).

Desse modo, a pergunta norteadora da presente dissertação é: Quais os efeitos do treinamento resistido de baixa intensidade com restrição do fluxo sanguíneo comparado ao treinamento resistido de alta intensidade e/ou treinamento resistido de baixa intensidade sem restrição de fluxo sanguíneo sobre a força muscular, massa muscular e funcionalidade de pacientes com osteoartrite ou artrite reumatoide? Portanto, a dissertação segue a disposição de: uma revisão da literatura, seguida de um artigo de revisão sistemática com meta-análise, o qual busca responder a pergunta norteadora desta dissertação.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR OS ARTIGOS

O foco dessa revisão da literatura são os desfechos de força muscular, massa muscular e funcionalidade, relacionados ao treinamento resistido de baixa intensidade com restrição do fluxo sanguíneo realizado em pacientes com osteoartrite e artrite reumatoide. As bases de dados eletrônicas utilizadas foram: Pubmed, Cochrane Library e Embase. As buscas foram realizadas através dos termos: “*rheumatoid arthritis*”, “*Osteoarthritis*”, “*body compositions*”, “*diagnostic criteria*” “*strength training*”, “*blood flow restriction training*”, “*Kaatsu training*”, “*Muscle strength*”, “*Muscle mass*”, “*Functionality*” e suas combinações foram usadas. Os resultados da pesquisa são mostrados na figura 1.

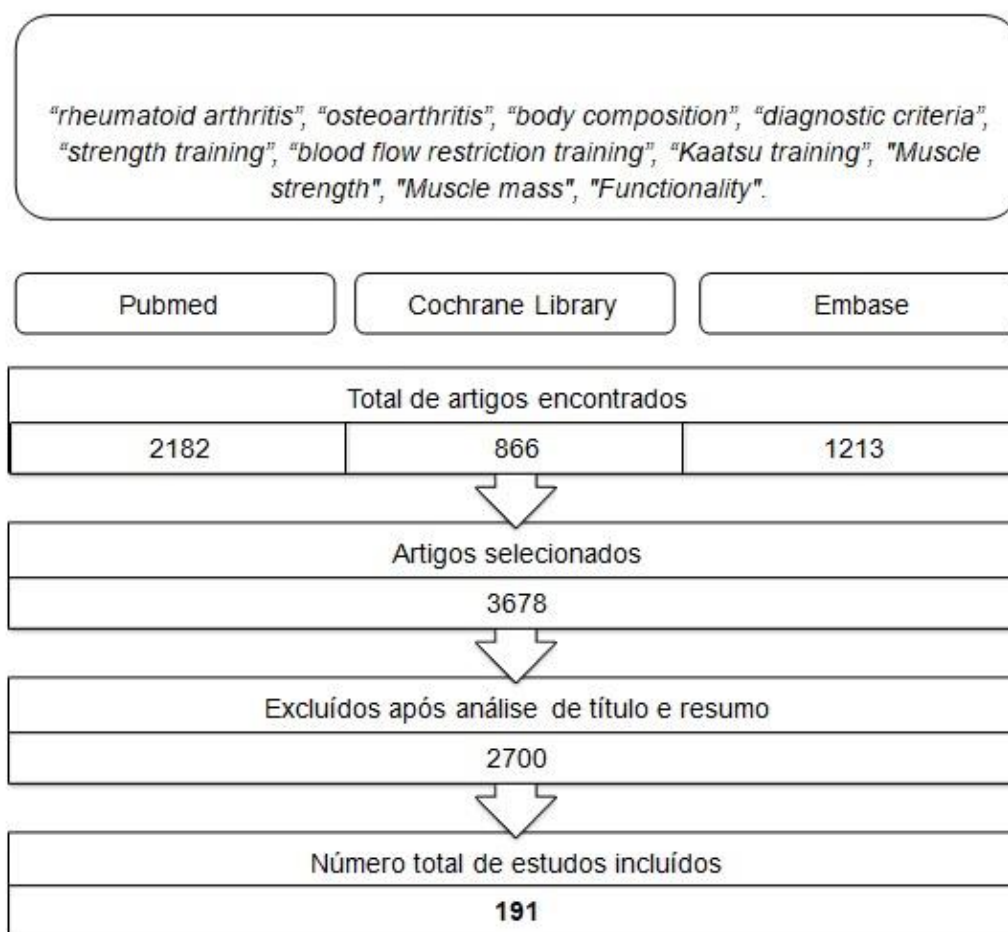


Figura 1. Estratégias de busca de referências bibliográficas, através das bases de dados que fundamentam os objetivos desta tese.

2.2. FORMATO PICO/PICOS

Revisões sistemáticas e/ou metas-análise são baseadas em uma questão determinada a responder um problema clínico, podendo essa questão, ser descrita em formato PICO/PICOS (41). Portanto, esta revisão sistemática com meta-análise foi baseada em uma questão focada descrita em um formato PICO/PICOS (41). A tabela 1 demonstra a estratégia estabelecida em nosso estudo.

Tabela 1. PICO/PICOS estabelecido em nossa revisão sistemática com meta-análise.

Pico	Bloco de palavras
P	Pacientes com artropatias crônicas: (Osteoartrite ou artrite reumatoide);
I	Treinamento resistido de baixa intensidade com restrição do fluxo sanguíneo (TBI-RFS);
C	Treinamento resistido de alta intensidade (TR-AI) ou treinamento resistido de baixa intensidade sem restrição de fluxo sanguíneo (TBI);
O	Força muscular, massa muscular e funcionalidade;
S	Ensaio clínico randomizado.

P: Paciente / Problema / População; I: Intervenção / Exposição; C: Comparação; O: Desfecho (Outcomes); S: Tipo de estudo.

2.3. OSTEOARTRITE

2.3.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A osteoartrite (OA) é a forma mais comum de doença articular, sendo uma das principais causas para incapacidade funcional e perda de qualidade de vida em idosos (2,5,42,43). As manifestações articulares na OA incluem perda progressiva da cartilagem articular, inflamação sinovial, alterações no osso subcondral e formação de osteófitos (42,43). A articulação frequentemente mais afetada pela doença é a articulação do joelho, estando acometidos em 60% dos pacientes com OA (44). Menos frequente, a OA afeta também as mãos, quadris e coluna vertebral. Os principais sintomas clínicos incluem dor crônica, instabilidade articular, rigidez, deformidades articulares e estreitamento do espaço articular (45). Dentre esses sintomas, os mais característicos da doença são as dores desencadeadas ou agravadas pelo uso da articulação e a rigidez durante alguns minutos no início do movimento em seus pacientes (46).

2.3.2. PREVALÊNCIA NA OSTEOARTRITE

A prevalência de osteoartrite na população mundial é de 1% (47). Em relação ao Brasil, a OA afeta em torno de 4,14% da população brasileira (48). Além disto, a OA é mais predominante em homens com até os 50 anos de idade, contudo ocorre uma mudança nesse predomínio, aumentando significativamente a prevalência para mulheres após a menopausa (49). A hipótese para esse acontecimento é que devido aos hormônios sexuais femininos, particularmente o estrogênio, as mulheres tendem a ser protegidas até o momento da menopausa. Logo, seus níveis de estrogênio entram em declínio, o que corrobora com esse aumento na incidência de OA nas mulheres (42). Em adição, a prevalência de OA está positivamente associada com o processo de envelhecimento e ao sexo feminino, sendo 5.3 mulheres afetadas para cada 3.6 homens (50,51). A estimativa é de que na população mundial 9,6% dos homens e 18% das mulheres com idade igual ou superior aos 60 anos apresentem OA sintomática (52).

Os idosos são populações de alta prevalência na OA e o rápido aumento do número de idosos na população nos últimos anos torna a idade um fator particularmente importante para a doença (6). Estima-se que aproximadamente 10% da população idosa mundial seja afetada pela doença (53). Além disto, redução da capacidade regenerativa e o acúmulo de fatores de risco podem estar relacionados à alta prevalência (46).

2.3.3. FISIOPATOLOGIA NA OSTEOARTRITE

A patologia da osteoartrite tem por característica a degradação da cartilagem articular com o início na superfície da articulação, podendo progredir para uma perda total de espessura óssea, e esclerose do osso subcondral com acúmulo de matriz mal mineralizada (54). Ocorre também a formação de osteófitos, inflamação sinovial, degeneração dos ligamentos e, no joelho, os meniscos, com eventuais rupturas no ligamento e extrusão meniscal (54).

Estas alterações na articulação podem levar à hipertrofia da cápsula articular contribuindo no alargamento articular (Figura2) (54).

A fisiopatologia da OA caracteriza-se por degradação da matriz extracelular da cartilagem. Esta degradação em excesso gradualmente ultrapassa a síntese da matriz, a qual parece ser ocasionada por sinais inflamatórios e é mediada por metaloproteinases, agrecanases, fator de necrose tumoral alfa, interleucinas 1 e 6, entre outros mediadores (46,54); além do aumento dos níveis séricos de proteína C reativa (55).



Figura 2. A patologia da osteoartrite: A articulação com OA é caracterizada por: degradação e perda da cartilagem articular, esclerose do osso subcondral (Cápsula espessada) seguido pela formação de lesões da medula óssea e cistos. Ocorre também a formação de osteófitos nas margens das superfícies articulares, graus variáveis de sinovite com hipertrofia sinovial, degeneração meniscal do joelho e espessamento da cápsula articular. Fonte: *Loeser R.F. Age-related changes in the musculoskeletal system and the development of osteoarthritis. Clin. Geriatr. Med. 2010 (54).*

2.3.4. TRATAMENTO NA OSTEOARTRITE

O tratamento em pacientes com OA inclui medidas farmacológicas e não farmacológicas. A terapia farmacológica compreende uma abordagem clássica para o controle da dor e da inflamação com a utilização de analgésicos, antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), opióides, corticosteroides intra-articulares e drogas sintomáticas de ação lenta para osteoartrite. Logo, em estágio inicial do curso da OA, o tratamento se concentra na redução da dor e da rigidez articular e, posteriormente, o tratamento se concentra em manter o funcionamento físico (56). Dentre estes fármacos utilizados no tratamento da osteoartrite, os mais frequentemente recomendados são o Paracetamol e os AINEs (57). Por outro lado, quando os pacientes com OA de joelho ou quadril não respondem de modo positivo a analgésicos orais ou via cutânea, é recomendado o uso de corticosteroides intra-articulares (57). Existem ainda outros tratamentos na osteoartrite, como anticorpos do fator de crescimento do nervo (NGF), a glucosamina e a condroitina, os quais atuam no alívio da dor articular, diminuindo a taxa de destruição articular e na perda de cartilagem, sendo considerados potenciais fármacos com efeitos protetores sobre a cartilagem (58). Além disso, tratamentos como a duloxetina, vêm sendo estudados na OA (59).

Em relação à terapia não farmacológica, esta inclui educação do paciente, exercício físico, controle ou redução de peso, órteses e técnicas cirúrgicas (60,61). A educação dos pacientes é de extrema importância e aborda aspectos como a importância dos tratamentos não farmacológicos na doença. Desta maneira, ao abordar esse tipo de assunto com o paciente, ele pode entender a importância do exercício físico na OA, o impacto sobre a perda de peso na doença, além também, de que os sintomas de OA podem ser atenuados sem a necessidade de uma operação (62). O exercício físico, por sua vez, é importante na diminuição de dores e melhoras no movimento articular (63,64), sendo considerado um dos elementos-chave para o tratamento de OA (59).

Em estágio final, existe também a possibilidade da realização de procedimento cirúrgico (59). Para o encaminhamento do paciente com OA para a cirurgia, deve ser considerado que todas as opções conservadoras

apropriadas foram realizadas sem sucesso dentro de um período de seis meses. Também é importante levar em conta nesta tomada de decisão, se a qualidade de vida do paciente está reduzida por causa da OA em estágio terminal (59). A osteoartrite em estágio terminal tem por característica: dor nas articulações, o qual perturba a normalidade do sono, reduz de forma severa a distância de caminhada capaz de ser percorrida e restrição acentuada de atividades diárias (65).

2.4. ARTRITE REUMATOIDE

2.4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica de natureza autoimune que acomete principalmente as grandes articulações (12,13). Pacientes com AR geralmente apresentam dores e edema nas articulações, junto de erosão óssea (12). O edema ocorre principalmente nos punhos e nas articulações metacarpofalângica, metatarsofalângica e interfalângica proximal. Isso é acompanhado pela rigidez articular da manhã, com duração superior a 30 minutos, podendo durar até várias horas (12). Por outro lado, a erosão óssea está associada a um curso mais grave da doença, com maior grau de incapacidade e maior mortalidade (66,67).

Além das manifestações articulares, os pacientes com AR possuem um risco aumentado de desenvolver manifestações extra-articulares ou comorbidades (68) como doenças cardiovasculares (69), linfoma (70), doença pulmonar (71), vasculite (72), osteoporose (73), anemia (74), doenças oculares (75), sarcopenia (76) e nódulos (74). Tais manifestações agravam o quadro da doença, levando os pacientes com AR a uma maior incapacidade funcional, declínio da qualidade de vida e por consequência, colaboram no aumento de mortalidade (77). Além disto, por ser uma doença crônica, a AR é vista como um importante problema de saúde pública capaz de gerar altos custos com seu tratamento (78).

Por fim, pacientes com AR apresentam também alterações na composição corporal, como diminuição de massa muscular (79,80) e aumento da massa de gordura. Desta maneira, o risco de obesidade na AR encontra-se aumentado (81). Este conjunto de alterações na composição corporal é decorrente de uma complexa interação entre mutações genéticas, fatores ambientais e quebra da tolerância imunológica (82).

2.4.2. PREVALÊNCIA NA ARTRITE REUMATOIDE

Embora a prevalência da artrite reumatoide em algumas regiões não seja conhecida devido ao baixo número de estudos epidemiológicos, as taxas relatadas parecem razoavelmente constantes em muitas populações (83). Estudos epidemiológicos sobre AR indicam que a doença atinge 0,5 a 1,0% da população mundial (84). Por outro lado, a prevalência de AR na população brasileira é de 0,46% (85). Além disto, a prevalência da artrite reumatoide pode diferir entre etnias (83).

A artrite reumatoide atinge predominantemente as mulheres, sendo duas a três vezes mais frequente que nos homens. A prevalência de AR aumenta conforme a idade do paciente, estando presente em até 10% da população idosa (86). Entretanto, o pico da doença ocorre geralmente na quinta década de vida (87).

2.4.3. FISIOPATOLOGIA DA ARTRITE REUMATOIDE

Apesar da etiologia da artrite reumatoide não ser completamente descrita, sabe-se que o surgimento e o agravamento da doença resulta de uma complexa interação entre fatores genéticos, imunológicos e comportamentais. O evento característico resultante deste processo é a inflamação crônica sinovial com padrão simétrico característico (83,88). Tal evento pode causar a destruição da cartilagem articular e colaborar na sobreposição do osso articular (12).

A inflamação na membrana sinovial ocorre a partir da invasão de neutrófilos, macrófagos, espécies reativas de oxigênio, nitrogênio e metaloproteinases da matriz (MMPs), promovendo a uma maior ativação de citocinas pró-inflamatórias na articulação (12,83). Os neutrófilos contribuem, através da síntese de mediadores inflamatórios, para a propagação de sinal, assim como prostaglandinas, quimiocinas e citocinas. As liberações de proteases, espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, após ações de fagocitose, estão envolvidas no processo de destruição tecidual (83,89,90).

Através da expansão de células sinoviais semelhantes a fibroblastos e macrófagos leva a uma camada sinovial hiperplásica. Essa membrana sinovial expandida, frequentemente denominada *pannus*, invade o osso periarticular na junção cartilaginosa e leva a erosões ósseas e degradação da cartilagem (12,83). Os Fibroblastos sinoviais na AR assumem um fenótipo agressivo e tumoral, com inibição por contato diminuída, resistência à apoptose e migração aumentada. Essas células secretam MMPs, moléculas de adesão e o ligante do receptor ativador do fator nuclear κ B (RANKL), que promove a diferenciação de osteoclastos, os quais provocam a reabsorção óssea e o dano ao osso subjacente à cartilagem articular (23). Desta maneira, as perdas focais e destruição progressiva do osso marginal e subcondral são ocasionadas principalmente pela ação dos osteoclastos, que tem sua diferenciação ativada por RANKL, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas (IL) como IL-1, IL-6 e IL-17 (84,91). As citocinas pró-inflamatórias, especialmente TNF- α e IL-1B, IL-6 e, recentemente descoberta, IL-17 tem um papel na condução da inflamação e do processo destrutivo progressivo (92). Em adição, citocinas produzidas nas articulações de pacientes com AR também são produzidas no músculo esquelético, gordura e outros tecidos (93), colaborando para alterações extra-articulares vistas na doença. Portanto, um grande número de células está envolvido na fisiopatogenia da artrite reumatoide.

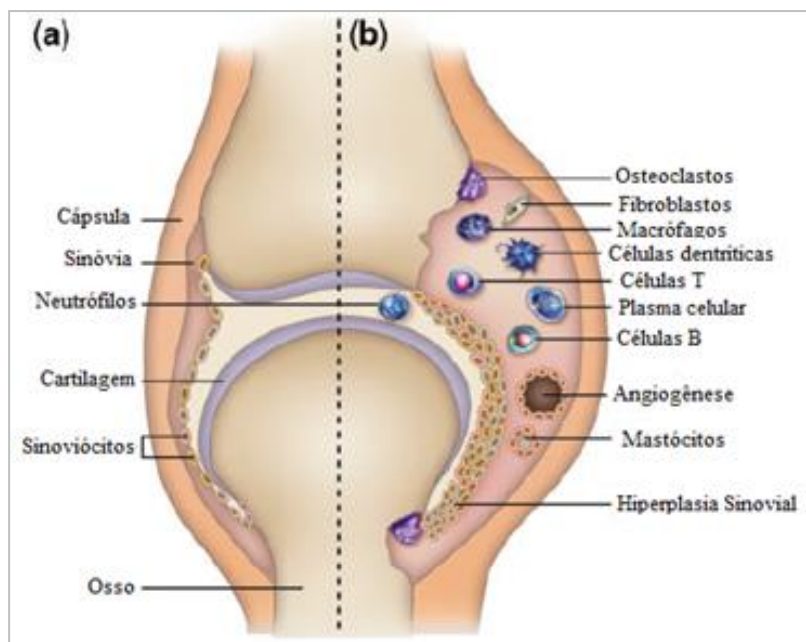


Figura 3. Desenho esquemático adaptado do corte transversal de uma articulação. De um lado são apresentados os principais aspectos de uma articulação normal (figura 3a). Ao lado da figura 3a, temos os aspectos de uma articulação com processo inflamatório característico de um paciente com artrite reumatoide (figura 3b). Fonte: Smolen J. S.; Steiner G. *Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis*. *Nat. Rev. Drug Discovery* 2003 (94).

2.4.4. TRATAMENTO NA ARTRITE REUMATOIDE

Diversas estratégias terapêuticas estão sendo testadas a fim de minimizar as consequências da artrite reumatoide. Dentre essas estratégias, o tratamento farmacológico e o não farmacológico são as estratégias mais observadas na literatura. As terapias medicamentosas incluem uso de antiinflamatórios não hormonais (AINH), corticoides, medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) e drogas imunossupressoras (95).

Os AINH são utilizados na diminuição do processo inflamatório e da dor, principalmente no início da doença, pois os medicamentos antirreumáticos modificadores da doença não têm ação imediata (96,97). Entretanto, o tratamento com DMARDs deve ser iniciado logo após o diagnóstico da doença, sendo ajustado por meio de avaliações clínicas (98). Atualmente há evidência

que os corticóides atuam também como participantes na modificação do curso da doença, em associação com as DMARDs (99–101). O metotrexato, hidroxiclороquina, leflunomida e sulfassalazina são exemplos de DMARDs (95,98). Com relação ao Metotrexato (MTX), este medicamento é um agente imunomodulador, o qual sua ação consiste na inibição da síntese de DNA, RNA, timidilato e proteínas. Seus efeitos na AR parecem estar relacionados, pelo menos em parte, com a modulação do metabolismo da adenosina e com os efeitos possíveis nas vias do TNF (102). O MTX continua sendo a droga âncora na AR (99,102).

A sulfassalazina (SSZ) pertence ao grupo dos salicilatos e sulfonamidas. As bactérias intestinais são responsáveis pela metabolização da SSZ em sulfapiridina e ácido 5-aminossalicílico. A sulfapiridina tem vários efeitos imunomoduladores, como a inibição da produção de prostaglandinas, inibição das funções neutrofílicas e linfocíticas, assim como a inibição da quimiotaxia (95). O leflunomida (LEF), por sua vez, é um agente imunomodulador com atividade antiproliferativa. O LEF tem ação inibidora da enzima diidroorotato desidrogenase, que está envolvida na síntese da pirimidina. Sua absorção ocorre via trato gastrointestinal e sua biotransformação provavelmente ocorre no fígado e na parede gastrointestinal, local onde o LEF é transformado principalmente em M1, o metabólito ativo responsável por todos os efeitos da droga (95).

Antimaláricos como o difosfato de cloroquina (DCQ) e o sulfato de hidroxiclороquina (HCQ) também são usados no tratamento. Esses medicamentos vêm sendo utilizados no tratamento da AR há mais de 50 anos, sendo seguros e eficazes, entretanto para formas iniciais e leves da doença. Contudo, o mecanismo de ação envolvendo esses antimaláricos ainda é pouco conhecido, mas parece envolver múltiplos fatores (103,104). Além desses, existem também os inibidores de Janus Kinase (JAK), os quais são estratégias terapêuticas mais recentes, sendo essas, via oral de longo prazo com efeitos positivos para o tratamento da artrite reumatoide. O Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib, Filgotinib, Peficitinibe, Decernotinib, Itacitinib e Ruxolitinib são exemplos desses inibidores (105). A tabela 2 resume as principais drogas modificadoras do curso da doença utilizadas no Brasil. Ainda, existem também

intervenções não medicamentosas dos quais são benéficas para os pacientes com AR. Sendo assim, um desses recursos bastante recomendado pelos médicos reumatologistas como tratamento não farmacológico é o treinamento físico.

Embora a cura da artrite reumatoide ainda não seja encontrada, a remissão se torna uma meta alcançável mediante os tratamentos atuais. Adicionalmente ao tratamento farmacológico a educação do paciente e família, exercício físico, fisioterapia, apoio psicossocial, terapia ocupacional, tratamento dietético e abordagens cirúrgicas são incluídos ao tratamento.

Tabela 2. Drogas modificadoras do curso da doença utilizadas no tratamento da artrite reumatoide no Brasil.

Droga	Apresentação	Dose	Resposta clínica e monitoração
<i>Drogas modificadoras do curso da doença sintéticas</i>			
Metotrexato	Comprimidos: 2,5 mg Solução injetável: 50 mg/2 mL	10-30 mg/semana (VO, IM ou SC)	Fármaco padrão no tratamento da AR. Reduz sinais e sintomas de atividade da doença; Reduz a progressão das lesões radiográficas; Melhora o estado funcional. Monitoração: hemograma, creatinina e enzimas hepáticas a cada 4–12 semanas.
Sulfassalazina	Comprimidos: 500 mg	1–3 g/dia (VO)	Reduz sinais e sintomas de atividade da AR; Reduz a progressão das lesões radiográficas; Melhora o estado funcional. Monitoração: hemograma e enzimas hepáticas a cada 8–12 semanas. Pode ser usada associada ao MTX e a outras DMARDs.
Leflunomida	Comprimidos: 20 mg	20 mg/dia ou em dias alternados (VO)	Reduz sinais e sintomas de atividade da AR; Reduz a progressão das lesões radiográficas; Melhora o estado funcional. Monitoração: hemograma, creatinina e enzimas hepáticas a cada 4–12 semanas. Pode ser usada associada ao MTX e a outras DMARDs.
Sulfato de hidroxiquina	Comprimidos: 400 mg	Até 6 mg/kg/dia (VO)	Antimaláricos: Atualmente, considerados como drogas de menor potência. Devem ser usados em casos iniciais de AR ou artrite indiferenciada, com baixo potencial erosivo. Seu uso pode ser associado ao MTX ou a outros DMARDs. Monitoração: exame oftalmológico inicial e anual após cinco anos (ou anualmente desde o princípio, se houver fatores de risco para maculopatia ou retinopatia).
Difosfato de cloroquina	Comprimidos ou cápsulas: 150 mg ou 250 mg.	Até 4 mg/kg/dia (VO)	
Sais de ouro (aurotioglicose ou aurotiomalato de sódio)	Solução injetável: 50 mg/0,5 mL	50mg/semana (IM profunda), inicia-se habitualmente com 25mg/semana. Espaçamento para doses quinzenais e mensais após controle do quadro. A dose cumulativa não deve ultrapassar 3g	Eficazes no controle de sintomas; Eficazes na redução da progressão radiográfica; Devido aos efeitos adversos e à dificuldade de aquisição da droga em nosso meio, são pouco utilizados no Brasil. Monitoração: mensal, com hemograma, enzimas hepáticas e exame sumário de urina.

Droga	Apresentação	Dose	Resposta clínica e monitoração
<i>Drogas modificadoras do curso da doença biológicas</i>			
Bloqueadores de fator de necrose tumoral			Eficazes no controle de sinais e sintomas da AR; Eficazes na redução da progressão radiográfica; Devem ser preferencialmente prescritos após falha a dois esquemas com DMARDs sintéticas (dos quais um deve incluir terapia de combinação com DMARDs sintéticas, com MTX preferencialmente como a droga âncora da combinação), em associação ao MTX ou a outra DMARDs sintética. Monitoração: avaliação de tuberculose latente antes do início do tratamento (história clínica, radiografia de tórax, PPD e/ou IGRA), hemograma e enzimas hepáticas a cada 4–12 semanas. Monitoração cuidadosa da ocorrência de infecção, em particular no primeiro ano de uso.
Adalimumabe	Seringas preenchidas: 40 mg	40 mg (SC) a cada 15 dias	
Certolizumabe	Seringas preenchidas: 200 mg	400 mg (SC) a cada duas semanas nas semanas 0, 2 e 4; após, 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas	
Etanercepte	Frascos: 25 mg e 50 mg de solução para reconstituição Seringas preenchidas: 50 mg	50 mg/semana	
Infliximabe	Frascos: 100 mg	3–5 mg/kg/dose (IV) nas semanas 0, 2 e 6, seguida pela mesma dose a cada 6–8 semanas	
Golimumabe	Caneta aplicadora preenchida: 50 mg	50 mg (SC) mensalmente	
Modulador da coestimulação <i>Abatacepte</i>	Frascos: 250 mg	500 mg (IV) nos pacientes com menos de 60 kg, 750 mg (IV) nos pacientes com 60–100 kg e 1.000 mg naqueles com mais de 100 kg, a cada quatro semanas	Eficaz na redução de sinais e sintomas da AR; Eficaz na redução da progressão radiográfica; Pode ser prescrito após falha de DMARDs sintéticas ou após falha e/ou intolerância a DMARDs biológicas; Uso preferencial associado ao MTX ou a outras DMARDs sintéticas. Monitoração: hemograma e enzimas hepáticas a cada 4–8 semanas. Monitorar ocorrência de infecção.

Droga	Apresentação	Dose	Resposta clínica e monitoração
Depletor de linfócitos B <i>Rituximabe</i>	Frascos: 500 mg	500 mg a 1 g (IV) nos dias 0 e 14 (1–2 g/ciclo)	Eficaz na redução de sinais e sintomas da AR; Eficaz na redução da progressão radiográfica; Pode ser prescrito após falha e/ou intolerância aos anti-TNF ou a outras DMARDs biológicas; Não deve ser prescrito após falha a DMARDs sintéticas, exceto em situações excepcionais; A presença de FR e/ou anti-CCP prediz melhor resposta terapêutica ao RTX; Deve ser prescrito preferencialmente associado ao MTX ou a outra DMARDs sintética; Os ciclos podem ser repetidos em intervalos mínimos de seis meses, de acordo com a evolução da doença. Monitoração: hemograma e enzimas hepáticas a cada 4–12 semanas. Avaliar a ocorrência de infecção.
Bloqueador do receptor de IL-6 <i>Tocilizumabe</i>	Frascos: 80 mg ou 200 mg	8 mg/kg/dose (IV) a cada quatro semanas	Eficaz na redução de sinais e sintomas da AR; Eficaz na redução da progressão radiográfica; Pode ser prescrito após falha a DMARDs sintéticas ou após falha e/ou intolerância aos anti-TNF ou a outras DMARDs biológicas; Uso preferencial associado ao MTX ou a outras DMARDs sintéticas, embora possa ser utilizado em monoterapia. Monitoração: hemograma, enzimas hepáticas e lipidograma a cada infusão.
<i>Drogas imunossupressoras</i>			Consideradas: Menos eficazes no controle de sinais e sintomas da AR; Menos eficazes na redução da progressão radiográfica. Opções inferiores às demais DMARDs. Sua principal indicação é para o tratamento de manifestações extra-articulares e vasculite.
Azatioprina	Comprimidos: 50 mg	1–3 mg/kg/dia (VO)	Monitoração: hemograma e enzimas hepáticas a cada 4–8 semanas.
Ciclofosfamida	Comprimidos: 50 mg Frascos: 200 mg ou 1000 mg	2–2,5 mg/kg/dia (VO) ou pulsoterapia mensal com 750 mg a 1 g/m ² de superfície corporal (IV) a cada quatro semanas	Reservado para pacientes com manifestações extra-articulares graves. Monitoração: a cada quatro semanas com hemograma, enzimas hepáticas e exame de urina (pelo risco de cistite hemorrágica).
Ciclosporina	Comprimidos: 50 mg e 100 mg	3–5,0 mg/kg/dia (VO)	Pressão arterial e função renal a cada 2–4 semanas.

AR: artrite reumatoide; DMARDs: medicamento anti-reumático modificador de doença; IGRA: ensaios de liberação do interferongama; IM: intramuscular; IV: intravenoso; MTX: metotrexato; PPD: teste tuberculínico; RTX: rituximabe; SC: subcutânea; VO: via oral. Fonte: Mota LMH da, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Guidelines for the drug treatment of rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol [Internet]. 2013 (98).

Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide

2.5. FORÇA MUSCULAR, MASSA MUSCULAR, FUNCIONALIDADE E TREINAMENTO FÍSICO NA OSTEOARTRITE E ARTRITE REUMATOIDE

2.5.1 PERDA MUSCULAR NA OSTEOARTRITE E ARTRITE REUMATOIDE

Tanto na osteoartrite (OA) quanto na artrite reumatoide (AR) a composição corporal é afetada em decorrência da doença (106,107) e, por múltiplas alterações (108–112), os quais contribuem significativamente para a deficiência física (106–112), além de exacerbar o risco de mortalidade e comorbidade (113–117). A inatividade física e a perda muscular são dois fatores importantes na contribuição para a morbimortalidade (79,80). Pacientes com OA e AR frequentemente adotam um estilo de vida sedentário levando-os a um baixo condicionamento físico, baixa força muscular e a atrofia muscular (118,119). Em decorrência destas condições relacionadas à inatividade física, essas populações tendem a ser suscetíveis à osteoporose, ter função imunológica comprometida, intolerância à glicose, resistência à insulina, perda de independência, além de apresentarem condições de caquexia reumatoide ou sarcopenia (118,120–123).

Sabe-se que os pacientes com OA sofrem com o comprometimento da função muscular esquelética (124–126). Logo, o declínio da força muscular de membros inferiores está relacionado à OA de joelho e de quadril (127). Os músculos são responsáveis pela produção de movimentos, absorção de carga e estabilidade articular (127,128). Desta maneira, a fraqueza muscular influencia na progressão e na severidade doença, além de ser um fator de risco potencial para incidência de OA (129). É estimado que cerca de 41% e 56% dos pacientes com OA apresentam sintomas de fadiga muscular, sendo 10% fadiga severa (130). A fadiga muscular está associada a declínios de força muscular e função física (131), sendo uma das razões de inatividade física apresentadas por pacientes com OA, colaborando nesse processo de perda muscular (132). Além disto, por ser uma doença com alta prevalência em população idosa, sendo o processo de envelhecimento responsável por mudanças na composição física como diminuição de força muscular,

diminuição da massa muscular e o aumento das proporções de gordura (19), por mais que existam outros mecanismos responsáveis para o declínio da massa muscular, é possível indicar que a perda muscular na OA tenha algum componente associado ao processo de envelhecimento (106,107,133–135).

Por outro lado, sabe-se que a prevalência de caquexia reumatoide (CR) varia entre 15-32% em pacientes com artrite reumatoide (121,136). Esses valores dependem do método de avaliação e dos critérios para diagnóstico de CR usados (121,136). Este declínio de massa celular é predominante em músculos esqueléticos, que por sua vez, é conhecida como sarcopenia reumatoide (120). Além disso, percebe-se que a massa gorda encontra-se estável ou levemente elevada, resultando em baixa ou nenhuma perda de peso (114,120). A perda muscular na AR é atribuída a aspectos multifatoriais, como exposição crônica a citocinas pró-inflamatórias, principalmente TNF- α e IL-1 β , alterações hormonais, inatividade física (133,135,136), além de ativação de distintas cascatas intracelulares (139). Desta maneira, os mecanismos moleculares envolvidos na sarcopenia podem ser apresentados via morte celular (apoptose), proteólise muscular, a qual é responsável no aumento da degradação protéica envolvendo mecanismo de autofagia, protease ativada por cálcio (calpaína e caspases) e proteossomo ou por déficits no processo de regeneração muscular ocasionado pela diminuição da ativação de células satélites (120).

A fraqueza muscular e o declínio muscular decorrentes da OA e AR, são fatores importantes para uma mobilidade física prejudicada no decorrer da doença (140–142). Na OA, esta fraqueza muscular está associada à atrofia de fibras musculares (143,144). Dessa maneira, as proteínas encontram-se em um processo de desequilíbrio entre síntese e degradação e o volume muscular está reduzido. Estudos mostram que pacientes com OA de joelho apresentam menor área de secção transversa da musculatura do quadríceps e menor quantidade de fibras do tipo II em relação a indivíduos sem a doença (145,146). Estima-se que essa redução é de cerca de 12% em pacientes idosas, quando comparadas àquelas sem OA de joelho (147). Já na AR, essa diminuição e incapacidade muscular podem estar relacionadas à ingestão inadequada de

proteínas, tratamento com glicocorticóides e citocinas pró-inflamatórias, resultando na redução da síntese protéica dos miócitos e no aumento da degradação das proteínas (142).

Por fim, se tratando de AR, é importante ressaltar que a combinação da redução muscular com a deposição normal de gordura supostamente não mudaria o índice de massa corporal (IMC), mantendo o IMC em níveis normais (148). Desta forma, existe uma diferenciação entre o critério clássico de caquexia, do qual envolve uma redução de peso, com o que é reportado na AR. Portanto, foi proposto que esta condição na AR seja chamada de caquexia reumatoide ou obesidade caquética reumatoide (149,150). Através disso, percebemos que o IMC não é apropriado para a detecção da caquexia reumatoide (151).

2.5.2 FUNCIONALIDADE NA OSTEOARTRITE E ARTRITE REUMATOIDE

A funcionalidade refere-se à capacidade do indivíduo desempenhar atividades ou funções usuais com relação às atividades de vida diária (AVD). Desta maneira, é a inter-relação da estrutura corporal com a sua capacidade de executar funções interagindo com a condição de saúde, fatores pessoais e ambientais(152). Pacientes com diagnóstico de osteoartrite (OA) e artrite reumatoide (AR) normalmente apresentam comprometimento funcional devido aos problemas musculares e hábitos adquiridos decorrentes das doenças (79,153,154). Em adição, aspectos como processo de envelhecimento, lesões, desuso muscular geralmente relacionado à inatividade física, desnutrição, assim como as doenças osteomusculares podem influenciar nos aspectos funcionais (155).

É comum que pacientes com OA e AR adotem um estilo de vida sedentário (79,154). As dores e limitações articulares são causas frequentes dessa inatividade física, que por sua vez, auxilia na perda de massa muscular, impactando na redução da funcionalidade nessas populações (46,80,113,127–129,133,134,143,144,147,156,157). Assim, é fundamental que pacientes com

OA e AR mantenham práticas que possam auxiliar na manutenção da função muscular promovendo melhora na qualidade de vida e melhora no desempenho para a realização das AVD (79,153,154).

Além disso, a realização de avaliações sobre capacidade funcional, principalmente, do domínio físico, é de extrema importância na identificação de pacientes com riscos de incapacitação funcional, definição de prioridades a respeito de capacidades físicas, na dosagem sobre o treinamento físico e reabilitação, assim como promover co-participação e motivação do paciente na aderência e gestão dos métodos de tratamento propostos pelos profissionais de saúde (158,159). Desta forma, existem diversos testes para avaliação da funcionalidade. Dentre esses, os principais instrumentos para medidas da capacidade funcional são o (A) teste *Time up and go* (TUG) e o (B) teste de sentar e levantar (*30s Chair Stand*), os quais avaliam de maneira objetiva a funcionalidade (159). Por outro lado, são realizadas também avaliações subjetivas, por meio de questionários como o (B) *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) (160) e o (D) *Western Ontario and McMaster Universities* (WOMAC) (161).

A (E) dinamometria manual (*Hand grip strength*) e o (F) teste de força de 1RM, mesmo que predominantemente avaliem a qualidade muscular, são testes validados para avaliar também a funcionalidade e utilizados nos estudos em pacientes com AR e OA (159). É importante ressaltar que tais avaliações são de fácil aplicabilidade e com baixo custo financeiro, necessitando, muitas vezes, de materiais de fácil acesso como cronômetro, cadeira com altura padrão e cone (A e B). Materiais como aparelho dinamômetro de preensão manual (E) e pesos, halteres e máquinas para exercícios (F) também são usados (159,162).

Pacientes com osteoartrite e artrite reumatoide possuem força muscular reduzida e declínio na funcionalidade quando comparados a indivíduos saudáveis (163,164). Quando comparados entre homens e mulheres com OA e AR, é visto que mulheres possuem maiores deficiências funcionais que homens (165–167). Tendo em vista que a funcionalidade está prejudicada nessas populações e que a combinação de fatores deletérios no âmbito muscular

desses pacientes afeta diretamente a qualidade de vida (168), é fundamental que o controle dessas variáveis seja realizado. Por outro lado, é necessário que a prática de exercício físico na OA e AR seja recomendada e que esses pacientes sigam um estilo de vida mais ativo para atenuar as perdas ocasionadas pelas doenças.

2.5.3. TREINAMENTO DE FORÇA MUSCULAR CONVENCIONAL

O treinamento de força muscular convencional (TFMC) é capaz de promover ganhos de força muscular e massa muscular. Esse aumento de força e área de secção transversa (AST) surge em resposta de sobrecarga mecânica, alterações metabólicas, hormonais e eventos intracelulares (169,170). Contudo, para o alcance desses benefícios, é necessário o uso de intensidades específicas dentro de um programa de TFMC. Segundo o Colégio Americano de Medicina do Esporte são necessárias intensidades entre 70-85% da força dinâmica máxima seguida de 8-12 repetições por série com frequência mínima de duas vezes por semana para gerar aumentos de força e massa muscular (26,27).

Sabe-se que o treinamento resistido de alta intensidade (TR-AI) em pacientes com OA e AR também geram aumentos de força muscular, massa muscular e conseqüentemente, melhora da funcionalidade (171,172). Assim, o treinamento resistido de alta intensidade parece ser uma ferramenta não farmacológica eficiente para essas populações. Entretanto, a intolerância ao TFMC, principalmente o TR-AI, é elevada em pacientes com OA e AR (28-31). Portanto, a busca por estratégias de treinamentos físicos alternativos promovendo similares ou iguais benefícios comparados ao TR-AI para esta população é importante para uma melhor tolerância ao exercício físico, melhora no quadro clínico e aderência aos protocolos de treinamento.

2.5.4. TREINAMENTO RESISTIDO DE BAIXA INTENSIDADE COM RESTRIÇÃO DO FLUXO SANGUÍNEO

O treinamento resistido de baixa intensidade com restrição do fluxo sanguíneo (TBI-RFS), conhecido também como *Kaatsu training*, foi desenvolvido no Japão pelo professor Yoshiaki Sato (33). Esse protocolo de treinamento vem sendo estudado de forma observacional por mais de 40 anos (33). No entanto, foi no ano 2000 que a metodologia de treinamento ganhou maior visibilidade através de um artigo científico publicado por Takarada Y et al. (2000), causando impacto na comunidade científica em razão de seus resultados referentes à melhora na hipertrofia muscular e força muscular (33,173). Em razão disso, percebe-se um grande aumento de publicações referente ao assunto. Este crescimento enfatiza a relevância do assunto e a necessidade de esclarecer aspectos ainda não abordados ou não explícitos o suficiente na literatura (174).

O TBI-RFS consiste em um treinamento resistido de baixa intensidade combinado a uma restrição de fluxo sanguíneo. Essa restrição é ocasionada por um manguito flexível alocado nas regiões proximais dos membros inferiores ou superiores (33,175–177). Além disso, por mais que o protocolo utilize-se de baixas intensidades, o TBI-RFS é capaz de promover alterações na força muscular e massa muscular semelhantes ao TR-AI (170,178). No entanto, os mecanismos fisiológicos envolvendo este protocolo de treinamento ainda não estão claros na literatura (38,179). Sabe-se que devido ao déficit de oxigênio na musculatura ocasionado pela restrição do fluxo sanguíneo através do manguito flexível, ocorre o desenvolvimento de um estresse metabólico, o qual colabora no aumento do volume celular, acúmulo intracelular de metabólitos que, conseqüentemente, estimula o aumento de fatores de crescimento anabólico, aumento do recrutamento de fibras rápidas e o aumento da síntese protéica através do mTOR (38,179). A mTOR é uma proteína quinase serina que pertence à família de quinase relacionada à fosfoinosítídeo 3-quinase (PI3K) (180). A mTOR é responsável por interagir com outras proteínas, formando dois complexos denominados complexo mTOR1 (mTORC1) e complexo mTOR2 (mTORC2) (180). A via da mTOR tem um papel fundamental

na função dos tecidos, como fígado, músculo e tecido adiposo, obtendo papel importante na regulação do metabolismo (180,181).

Em relação à aplicação do treinamento resistido de baixa intensidade com restrição do fluxo sanguíneo, a literatura demonstra que para treinamentos resistidos, a carga utilizada deve variar entre 15-30% de 1RM (173,178,182). Com relação à variabilidade da pressão imposta pelo manguito para o processo de restrição do fluxo sanguíneo, este se dá entre 50 mmHg - 200 mmHg, os quais demonstram resultados positivos para ganhos de força muscular e massa muscular (170,183,184). Usualmente o protocolo envolvendo TBI-RFS utiliza-se de uma variação de séries, podendo estas, serem entre 3-5 séries por exercício com intervalos de 30 segundos a 1 minuto entre as séries (169,185-190).

Vechin F et al. (2015), constatou em seu estudo que 12 semanas de TBI-RFS em idosos, com intensidade de 20-30% de 1RM, foi eficaz no aumento da força muscular avaliada por exercício *Leg press* 1RM e no aumento da área transversal do quadríceps, assim como o treinamento resistido de alta intensidade de 70-80% de 1RM (191). Quando correlacionado às doenças de osteoartrite e artrite reumatoide, o TBI-RFS parece se comportar de maneira semelhante com o que a literatura já estabelece sobre o protocolo. No entanto, para melhor conhecimento sobre o impacto do TBI-RFS sobre os parâmetros musculares nas doenças de OA e AR, é necessário uma análise aprofundada dos estudos publicados. Assim, entender e verificar os efeitos deste protocolo em pacientes com OA e AR (artropatias crônicas) sobre a força muscular, massa muscular e funcionalidade é importante para melhorar o entendimento dessa prática e difundir o treinamento para esta população melhorando assim a aderência desses pacientes a protocolos de treinamentos.

3. MARCO TEÓRICO

Estudos vêm demonstrando que o treinamento resistido de baixa intensidade com restrição de fluxo sanguíneo (TBI-RFS) é uma estratégia de treinamento capaz de promover aumentos de força muscular, massa muscular e funcionalidade. Visto que pacientes com artropatias crônicas (osteoartrite e artrite reumatoide) apresentam diminuição de força muscular, massa muscular e, por consequência, diminuição de funcionalidade, é válido a investigação na literatura a respeito dos efeitos do TBI-RFS nesses pacientes.

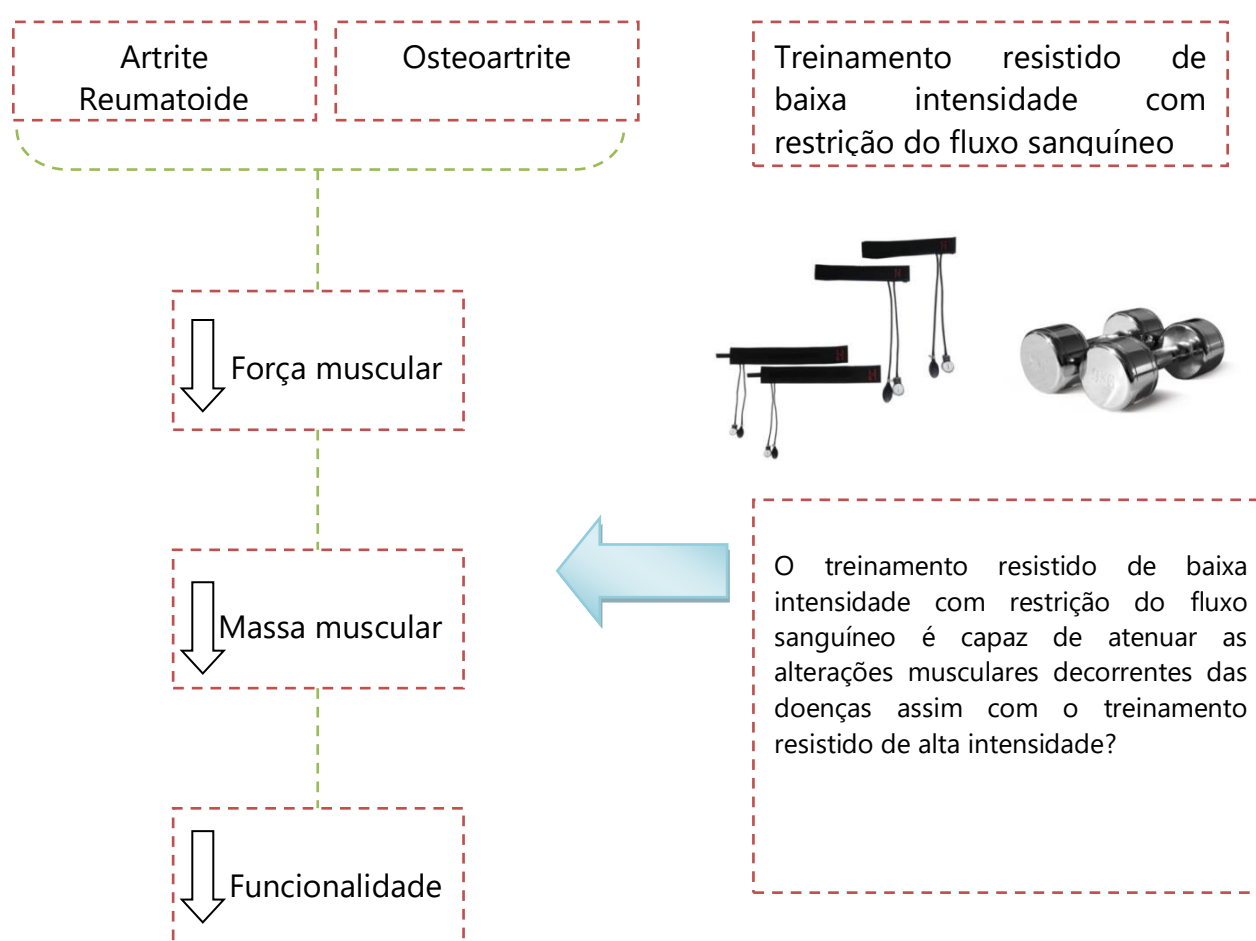


Figura 4. Marco teórico

4. JUSTIFICATIVA

Pacientes com osteoartrite (OA) e artrite reumatoide (AR) tendem a adotar um estilo de vida sedentário levando-os a um alto nível de inatividade física. Em consequência disso, a redução de força muscular, massa muscular e de funcionalidade acabam sendo acentuadas nessas populações. O treinamento resistido é uma ferramenta bem estabelecida na OA e AR, contudo ainda há certa intolerância a prática deste protocolo de treinamento devido às altas intensidades impostas pelo TR-AI para a promoção de benefícios como força muscular e massa muscular. Embora o interesse da comunidade científica sobre o TBI-RFS tenha aumentado, ainda não existe um consenso na literatura quanto aos efeitos do treinamento resistido de baixa intensidade combinado com restrição do fluxo sanguíneo sobre a força muscular, massa muscular e funcionalidade em pacientes com osteoartrite e artrite reumatoide (artropatias crônicas).

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar os efeitos do treinamento resistido de baixa intensidade com restrição do fluxo sanguíneo sobre a força muscular, massa muscular e funcionalidade em pacientes com osteoartrite e artrite reumatoide.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ⊙ Avaliar o efeito do treinamento resistido de baixa intensidade com restrição do fluxo sanguíneo comparado ao treinamento resistido de alta intensidade sobre a força muscular, massa muscular e funcionalidade em pacientes com osteoartrite e artrite reumatoide;

- © Avaliar o efeito do treinamento resistido de baixa intensidade com restrição do fluxo sanguíneo comparado ao treinamento de baixa intensidade sem restrição do fluxo sanguíneo sobre a força muscular, massa muscular e funcionalidade em pacientes com osteoartrite e artrite reumatoide;

6. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, Karsdal MA LL. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthr Cart* [Internet]. 2015;10.1016/j. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anucene.2015.04.012>
2. Freire MR de M, Silva PMC da, Azevedo AR, Silva DS, Silva RBB da, Cardoso JC. Comparative Effect between Infiltration of Plateletrich Plasma and the Use of Corticosteroids in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Prospective and Randomized Clinical Trial. *Rev Bras Ortop*. 2018;
3. Hanada K, Hara M, Hirakawa Y, Hoshi K, Ito K, Gamada K. Immediate effects of leg-press exercises with tibial internal rotation on individuals with medial knee osteoarthritis. *Physiother Res Int* [Internet]. 2018;23(4):e1725. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01652496/full>
4. Jørgensen TS, Henriksen M, Rosager S, Klokke L, Ellegaard K, Danneskiold-Samsøe B, et al. The dynamics of the pain system is intact in patients with knee osteoarthritis: An exploratory experimental study. *Scand J Pain* [Internet]. 2015;6(C):43–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjpain.2014.11.002>
5. Sánchez-Romero EA, Pecos-Martín D, Calvo-Lobo C, Ochoa-Sáez V, Burgos-Caballero V, Fernández-Carnero J. Effects of dry needling in an exercise program for older adults with knee osteoarthritis. *Med (United States)*. 2018;97(26).
6. Loeser RF. Aging and osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(5):492–6.
7. Felson D, Lawrence R, Dieppe P, Al. E. Osteoarthritis: New Insights Part 1: The Disease and Its Risk Factors. *Ann Intern Med* [Internet]. 2000;133(8):637–9. Available from: <http://www.annals.org/content/133/8/635.short>
8. Laires PA, Laíns J, Miranda LC, Cernadas R, Rajagopalan S, Taylor SD, et al. Inadequate pain relief among patients with primary knee osteoarthritis. *Rev Bras Reumatol (English Ed)* [Internet]. 2016;57(3):229–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2016.11.005>
9. Pazit L, Jeremy D, Nancy B, Michael B, George E, Hill KD. Safety and feasibility of high speed resistance training with and without balance exercises for knee osteoarthritis: A pilot randomised controlled trial. *Phys Ther Sport*. 2018;34:154–63.
10. Cheon YH, Kim HO, Suh YS, Kim MG, Yoo WH, Kim RB, et al. Relationship between decreased lower extremity muscle mass and knee

- pain severity in both the general population and patients with knee osteoarthritis: Findings from the KNHANES v 1-2. *PLoS One*. 2017;12(3):1–15.
11. Mandl LA. Osteoarthritis year in review 2018: clinical. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2019;27(3):359–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.11.001>
 12. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;320(13):1360–72.
 13. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Annals of Internal Medicine*. *Ann Intern Med*. 2019;170(1):ITC1–15.
 14. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):1–25.
 15. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT, Haga HJ, Arnesen E. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol*. 2001;20(2):123–7.
 16. Hellgren L. The prevalence of rheumatoid arthritis in occupational groups. *Acta Rheumatol Scand*. 1970;16(42008):106–13.
 17. Chen Z, Bozec A, Ramming A, Schett G. Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2019;15(1):9–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-018-0109-2>
 18. Elkan AC, Håkansson N, Frostegård J, Cederholm T, Hafström I. Rheumatoid cachexia is associated with dyslipidemia and low levels 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):1–11.
 19. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31.
 20. Kersch-Schindl K, MacHold K. Rehabilitation von Patienten mit rheumatoider Arthritis. *Phys Medizin Rehabil Kurortmedizin*. 2011;21(6):297–310.
 21. 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 Rheum* [Internet]. 2009;61(12):1726–1734. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00731413/full>
 22. Lourenzi FM, Jones A, Pereira DF, Santos J, Furtado RN V, Natour J. Effectiveness of an overall progressive resistance strength program for improving the functional capacity of patients with rheumatoid arthritis: a

- randomized controlled trial. *Clin Rehabil* [Internet]. 2017;31(11):1482- 1491. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01952396/full>
23. Hurley M, Dickson K, Hallett R, Grant R, Hauari H, Walsh N, et al. Exercise interventions and patient beliefs for people with hip, knee or hip and knee osteoarthritis: A mixed methods review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(4).
 24. Nguyen C, Lefèvre-Colau MM, Poiraudeau S, Rannou F. Rehabilitation (exercise and strength training) and osteoarthritis: A critical narrative review. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016;59(3):190–5.
 25. Rannou F, Poiraudeau S. Non-pharmacological approaches for the treatment of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2010;24(1):93–106. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2009.08.013>
 26. Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E, Dudley GA, Dooly C, Feigenbaum MS, et al. American College of Sports Medicine position stand: progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34(2):364–80.
 27. ACSM. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Eighth. 2009;363.
 28. Van Den Ende CHM, Breedveld FC, Le Cessie S, Dijkmans BAC, De Mug AW, Hazes JMW. Effect of intensive exercise on patients with active rheumatoid arthritis: A randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(8):615–21.
 29. Lambert BL, Butin DN, Moran D, Zhao SZ, Carr BC, Chen C, et al. Arthritis care: Comparison of physicians' and patients' views. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;30(2):100–10.
 30. Lees FD, Clark PG, Nigg CR, Newman P. Barriers to exercise behavior among older adults: A focus-group study. *J Aging Phys Act*. 2005;13(1):23–33.
 31. Leveille SG, Fried LP, McMullen W, Guralnik JM. Advancing the Taxonomy of Disability in Older Adults. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(1):86–93.
 32. Buford TW, Fillingim RB, Manini TM, Sibille KT, Vincent KR, Wu SS. Kaatsu training to enhance physical function of older adults with knee osteoarthritis: design of a randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2015;43:217- 222. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01082818/full>
 33. Sato Y. The History and Future of KAATSU. *J Build Phys*. 2005;18(1):3–20.

34. Kubo K, Komuro T, Ishiguro N, Tsunoda N, Sato Y, Ishii N, et al. Effects of low-load resistance training with vascular occlusion on the mechanical properties of muscle and tendon. *J Appl Biomech*. 2006;22(2):112–9.
35. Shinohara M, Kouzaki M. Efficacy of tourniquet ischemia for strength training with low resistance. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1998;77(1-2):18.
36. Sumide T, Sakuraba K, Sawaki K, Ohmura H, Tamura Y. Effect of resistance exercise training combined with relatively low vascular occlusion. *J Sci Med Sport*. 2009;12(1):107-.
37. Oenneke JEPL, Earney MOLK, Hrower AUDT, Ollins SEANC. The acute response of practical occlusion in the knee extensors. *J Strength Cond Res*. 2010;24(10):2831–4.
38. Loenneke JP, Wilson GJ, Wilson JM. A mechanistic approach to blood flow occlusion. *Int J Sports Med*. 2010;31(1):1–4.
39. Loenneke JP, Wilson JM, Marín PJ, Zourdos MC, Bembem MG. Low intensity blood flow restriction training: A meta-analysis. *Eur J Appl Physiol*. 2012;112(5):1849–59.
40. Loenneke JP, Wilson JM, Wilson GJ, Pujol TJ, Bembem MG. Potential safety issues with blood flow restriction training. *Scand J Med Sci Sport*. 2011;21(4):510–8.
41. Mattos CT, Ruellas AC de O. Systematic review and meta-analysis: What are the implications in the clinical practice? *Dental Press J Orthod*. 2015;20(1):17–9.
42. Hussain SM, Cicuttini FM, Alyousef B, Wang Y. Female hormonal factors and osteoarthritis of the knee, hip and hand: a narrative review. *Climacteric* [Internet]. 2018;21(2):132–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1421926>
43. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR GM. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012;64(6):1697. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
44. Cunha-miranda L, Faustino A, Alves C, Vicente V, Barbosa S. Assessing the magnitude of osteoarthritis disadvantage on people's lives: the MOVES study. *Rev Bras Ortop (English Ed)* [Internet]. 2015;55(1):22–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2014.07.009>
45. Xia B, Di Chen, Zhang J, Hu S, Jin H, Tong P. Osteoarthritis Pathogenesis: A Review of Molecular Mechanisms. *Calcif Tissue Int*. 2014;95(6):495–505.
46. Glyn-Jones S, Palmer AJR, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, et al. Osteoarthritis. *Lancet*. 2015;386(9991):376–87.

47. Moura MDG, Lopes LC, Biavatti MW, Busse JW, Wang L, Kennedy SA, et al. Brazilian oral herbal medication for osteoarthritis: A systematic review protocol. *Syst Rev* [Internet]. 2016;5(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0261-1>
48. Senna ER, Barros AN, LPDE, Silva EO, Costa IF, Pereira VB, Ciconelli RM, et al. Prevalence of Rheumatic Diseases in Brazil : A Study Using the COPCORD Approach. *J Rheumatol* [Internet]. 2004;31(3):594–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14994410>
49. Musumeci G, Aiello FC, Szychlińska MA, Di Rosa M, Castrogiovanni P, Mobasher A. Osteoarthritis in the XXIst century: Risk factors and behaviours that influence disease onset and progression. *Int J Mol Sci*. 2015;16(3):6093–112.
50. Scarpone M, Rabago D, Snell E, Demeo P, Ruppert K, Pritchard P, et al. Effectiveness of Platelet-rich Plasma Injection for Rotator Cuff Tendinopathy: A Prospective Open-label Study. *Glob Adv Heal Med*. 2013;2(2):26–31.
51. Pelletier, J.-P., Martel-Pelletier, J., & Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: Potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6), 123.
52. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Heal Organ* . 2003;81(9):646-.
53. Brandt KD, Kovalov-St. John K. Osteoarthritis. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, et al., editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 1991;1475–9.
54. Loeser RF. Age-related changes in the musculoskeletal system and the development of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2010;26(3):371–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2010.03.002>
55. Spector TD, Hart DJ, Nandra D et al. Low-level increases in serum C-reactive protein are present in early osteoarthritis of the knee and predict progressive disease. *Arthritis Rheum*. 1997;40(4):723–7.
56. Abramoff B. *Osteoarthritis Pathology , Diagnosis , and Treatment Options*. 2019;
57. Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, Goode AP, Jordan JM. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis : The Chronic Osteoarthritis Management Initiative of the U . S . Bone and Joint Initiative. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2014;1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.11.012>
58. Zhu X, Sang L, Wu D, Rong J, Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: A meta-

- analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):1–9.
59. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393(10182):1745–59.
 60. Lambova, S. N., & Müller-Ladner U. Editorial Osteoarthritis - Current Insights in Pathogenesis , Diagnosis and Treatment. 2018;14(2):91–7.
 61. Mcalindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Hawker GA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2014;22(3):363–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2014.01.003>
 62. French SD, Bennell KL, Nicolson PJA, Hodges PW, Dobson FL, Hinman RS. What do people with knee or hip osteoarthritis need to know? An international consensus list of essential statements for osteoarthritis. 2014;
 63. Fransen M, Mcconnell S, Reichenbach S. Exercise for osteoarthritis of the hip (Review). 2014;(4).
 64. Fransen M, Mcconnell S, Harmer AR, Esch M Van Der, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee : a Cochrane systematic review. 2015;1–6.
 65. Culliford DJ, Maskell J, Kiran A, Judge A, Javaid MK, Cooper C, et al. The lifetime risk of total hip and knee arthroplasty : results from the UK general practice research database. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2012;20(6):519–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2012.02.636>
 66. Su CM, Wang L. Myostatin induces tumor necrosis factor - α expression in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts through the PI3K – Akt signaling pathway. 2019;(October):1–9.
 67. Lin C. Myostatin Promotes interleukin-1 β expression in rheumatoid arthritis synovial Fibroblasts through inhibition of mir-21-5p. 2017;8(December):1–12.
 68. Loza E, Lajas C, Andreu JL, Balsa A, González-Álvaro I, Illera O, et al. Consensus statement on a framework for the management of comorbidity and extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015;35(3):445–58.
 69. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(10):1309–13.
 70. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015;17(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-015-0728-9>

71. Yunt ZX, Solomon JJ. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2015;41(2):225–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2014.12.004>
72. Makol A, Matteson EL, Warrington KJ. Rheumatoid vasculitis: An update. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(1):63–70.
73. Kleyer A, Schett G. Arthritis and bone loss: A hen and egg story. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(1):80–4.
74. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(5):907–27.
75. Artifoni M, Rothschild PR, Brézin A, Guillevin L, Puéchal X. Ocular inflammatory diseases associated with rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2014;10(2):108–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2013.185>
76. Torii M, Hashimoto M, Hanai A, Fujii T, Furu M, Ito H, et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2019;29(4):589–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14397595.2018.1510565>
77. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Comorbidity affects all domains of physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011;50(2):381–8.
78. Dyonísio R, Monteiro C, Zanini AC. Análise de custo do tratamento medicamentoso da artrite reumatóide. 2008;44.
79. Huffman KM, Jessee R, Andonian B, Davis BN, Narowski R, Huebner JL, et al. Molecular alterations in skeletal muscle in rheumatoid arthritis are related to disease activity, physical inactivity, and disability. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2017;19(1) (no pagination). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01371990/full>
80. Fukuda W, Omoto A, Oku S, Tanaka T, Tsubouchi Y, Kohno M, et al. Contribution of rheumatoid arthritis disease activity and disability to rheumatoid cachexia. *Mod Rheumatol*. 2010;20(5):439–43.
81. Baker JF, Giles JT, Weber D, Leonard MB, Zemel BS, Long J, et al. Assessment of muscle mass relative to fat mass and associations with physical functioning in rheumatoid arthritis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(6):981–8.
82. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmström V, Feldmann M, et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2010;233(1):34–54.
83. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018;4:1–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>

84. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet* [Internet]. 2010;376(9746):1094–108. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60826-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60826-4)
85. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004;31(3):594-.
86. Allard-Chamard H, Boire G. Serologic Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Clin Lab Med*. 2019;39(4):525–37.
87. Aslam F, Khan NA. Tools for the assessment of comorbidity burden in rheumatoid arthritis. *Front Med*. 2018;5(FEB):1–7.
88. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. 2001;358:903–11.
89. Smolen JS, Aletaha D MI. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055).
90. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205–19.
91. Deal C. Bone loss in rheumatoid arthritis: Systemic, periarticular, and focal. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(3):231–7.
92. Goldring SR. Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(4):406–10.
93. Choy E. Understanding the dynamics : pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. 2012;3–11.
94. Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(6):473–88.
95. Maria L, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-fronza LS, Bertolo MB, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. 2012;52(2).
96. Article S. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):328–46.
97. Katchamart W, Johnson S, Lin HL, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for Remission in Rheumatoid Arthritis Patients : A Systematic Review. 2010;62(8):1128–43.
98. Mota LMH da, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Guidelines for the drug treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2013;53(2):158–83. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2255-5021\(13\)70020-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2255-5021(13)70020-8)
99. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological modifying antirheumatic drugs : 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;685–99.

100. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P G-VC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):964-:[Erratum in: *Ann Rheum Dis* 2011;70(8):1519].
101. VanEverdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR BJ. Low-dose prednisone therapy for patients with early rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*. 2002;136(1):1-1.
102. Cronstein B. How does methotrexate suppress inflammation? *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5 Suppl).
103. Clark P, Casas E, Tugwell P, Medina C, Gheno C TG et al. Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1993;119(11):10.
104. A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: the HERA study. *Am J Med*. 1995;98(2):156-.
105. Harrington R, Al Nokhatha SA, Conway R. Jak inhibitors in rheumatoid arthritis: An evidence-based review on the emerging clinical data. *J Inflamm Res*. 2020;13:519–31.
106. Pisters MF, Veenhof C, van Dijk GM, Dekker J. Avoidance of activity and limitations in activities in patients with osteoarthritis of the hip or knee: A 5 year follow-up study on the mediating role of reduced muscle strength. *Osteoarthr Cartil*. 2014;22(2):171–7.
107. Sanchez Ramirez DC, van der Leeden M, van der Esch M, Roorda LD, Verschueren S, van Dieen J, et al. Elevated C-reactive protein is associated with lower increase in knee muscle strength in patients with knee osteoarthritis: a 2-year follow-up study in the Amsterdam Osteoarthritis (AMS-OA) cohort. *Arthritis Res Ther*. 2014;22:S182.
108. Weber D, Long J, Leonard MB, Zemel B, Baker JF. Development of novel methods to define deficits in appendicular lean mass relative to fat mass. *PLoS One*. 2016;11(10):1–16.
109. Elkan AC, Engvall IL, Tengstrand B, Cederholm T, Hafström 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.
110. Baker J, Von Feldt J, MostoufiMoab S, Al. E. Deficits in Muscle Mass, Muscle Density, and Modified Associations with Fat in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;
111. Giles JT, Bartlett SJ, Andersen RE, Fontaine KR, Bathon JM. Association of body composition with disability in rheumatoid arthritis: Impact of appendicular fat and lean tissue mass. *Arthritis Care Res*.

- 2008;59(10):1407–15.
112. Lusa AL, Amigues I, Kramer HR, Dam TT, Giles JT. Indicators of walking speed in rheumatoid arthritis: Relative influence of articular, psychosocial, and body composition characteristics. *Arthritis Care Res.* 2015;67(1):21–31.
 113. Summers GD, Deighton CM, Rennie MJ, Booth AH. Rheumatoid cachexia: A clinical perspective. *Rheumatology.* 2008;47(8):1124–31.
 114. Summers GD, Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitas GD. Rheumatoid cachexia and cardiovascular disease. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2010;6(8):445–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2010.105>
 115. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VF, Nevill AM, Jamurtas AZ, Koutedakis Y, et al. Underweight and obese states both associate with worse disease activity and physical function in patients with established rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2009;28(4):439–44.
 116. Giles JT, Allison M, Blumenthal RS, Post W, Gelber AC, Petri M, et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: Association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum.* 2010;62(11):3173–82.
 117. Katz PP, Yazdany J, Trupin L, Schmajuk G, Margaretten M, Barton J, et al. Sex differences in assessment of obesity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2013;65(1):62–70.
 118. Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med.* 2015;133(8), 62.
 119. Herbolzheimer F, Schaap LA, Edwards MH, Maggi S, Timmermans EJ, Denkinger MD, et al. Physical Activity Patterns Among Older Adults With and Without Knee Osteoarthritis in Six European Countries. 2016;68(2):228–36.
 120. Oliveira V De, Teixeira N, Filippin LI, Xavier RM. Mechanisms of muscle wasting in sarcopenia. 2012;52(2).
 121. Santo RCE, Fernandes KZ, Lora PS, Filippin LI. Prevalence of rheumatoid cachexia in rheumatoid arthritis : a systematic review and meta-analysis. 2018;
 122. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. 2007;21(5):885–906.
 123. Kemmler W, Teschler M, Goisser S, Bebenek M, von Stengel S, Bollheimer LC, et al. Prevalence of sarcopenia in Germany and the corresponding effect of osteoarthritis in females 70 years and older living in the community: results of the FORMoSA study. *Clin Interv Aging.* 2015;10:1565–73.
 124. Loureiro A, Constantinou M, Diamond LE, Beck B, Barrett R. Individuals with mild-to-moderate hip osteoarthritis have lower limb muscle strength

- and volume deficits. 2018;1–9.
125. Wang Y, Wluka AE, Berry PA, Siew T, Teichtahl AJ, Urquhart DM, et al. Increase in vastus medialis cross-sectional area is associated with reduced pain, cartilage loss and joint replacement risk in knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 20(2012):S186–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2012.02.290>
 126. Zacharias A, Green RA, Semciw A, English DJ, Kapakoulakis T PT. Atrophy of hip abductor muscles is related to clinical severity in a hip osteoarthritis population. *Clin Anat*. 2018;31:507-13.
 127. De Ceuninck F, Fradin A, Pastoureau P. Bearing arms against osteoarthritis and sarcopenia: When cartilage and skeletal muscle find common interest in talking together. *Drug Discov Today*. 2014;19(3):305–11.
 128. Fink B, Egl M, Singer J, Fuerst M, Bubenheim M, Neuen-Jacob E. Morphologic changes in the vastus medialis muscle in patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 2007;56(11):3626–33.
 129. Bennell KL, Wrigley T V., Hunt MA, Lim BW, Hinman RS. Update on the Role of Muscle in the Genesis and Management of Knee Osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39(1):145–76.
 130. Stebbings S. Review Fatigue in Rheumatic Disease: an overview Review. 2010;5:487–502.
 131. Mänty M, Kuh D, Cooper R. Associations of fatigue from mid to late life with physical performance and strength in early old age: Results from a British prospective cohort study. 2016;77(7):823–32.
 132. Murphy SL, Kratz AL, Williams DA, Geisser ME. The association between symptoms, pain coping strategies, and physical activity among people with symptomatic knee and hip osteoarthritis. 2012;3(September):1–12.
 133. Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: Epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(1):3–25.
 134. Anderson AS, Loeser RF. Why is OA an age-related disease. *Best Pr Res Clin Rheumatol*. 2010;24(1):1–18.
 135. Levinger I, Levinger P, Trenerry MK, Feller JA, Bartlett JR, Bergman N, et al. Increased inflammatory cytokine expression in the vastus lateralis of patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(5):1343–8.
 136. Santo RC, Silva JM, Lora PS, Moro ALD, Freitas EC, Bartikoski BJ, et al. Cachexia in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005019624&from=export>
 137. Tracey KJ, Morgello S, Koplín B, Fahey TJ, Fox J, Aledo A, et al. Metabolic effects of cachectin/tumor necrosis factor are modified by site

- of production. *J Clin Invest*. 1990;86(6):2014–24.
138. Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenia and cachexia: The adaptations of negative regulators of skeletal muscle mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012;3(2):77–94.
 139. Kandarian SC, Jackman RW. Intracellular signaling during skeletal muscle atrophy. *Muscle and Nerve*. 2006;33(2):155–65.
 140. Culvenor AG, Ruhdorfer A, Juhl C, Eckstein F, Serono M. Knee Extensor Strength and Risk of Structural, Symptomatic, and Functional Decline in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2017. 69:649-58.
 141. Ruhdorfer A, Wirth W, Eckstein F. Longitudinal Change in Thigh Muscle Strength Prior to and Concurrent With Minimum Clinically Important Worsening or Improvement in Knee Function Data From the Osteoarthritis Initiative. 2016;68(4):826–36.
 142. Glass DJ. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(10 SPEC. ISS.):1974–84.
 143. Arokoski MH, Arokoski JPA, Haara M, Kankaanpää M, Vesterinen M, Niemitukia LH, et al. Hip muscle strength and muscle cross sectional area in men with and without hip osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2002;29(10):2185–95.
 144. Rasch A, Byström AH, Dalen N, Berg HE. Reduced muscle radiological density, cross-sectional area, and strength of major hip and knee muscles in 22 patients with hip osteoarthritis. *Acta Orthop*. 2007;78(4):505–10.
 145. Calder KM, Acker SM, Arora N, Beattie KA, Callaghan JP, Adachi JD, et al. Knee Power Is an Important Parameter in Understanding Medial Knee Joint Load in Knee Osteoarthritis. 2014;66(5):687–94.
 146. Callahan DM, Tourville TW, Slauterbeck JR, Ades PA, Stevens-lapsley J, Beynon BD, et al. Reduced rate of knee extensor torque development in older adults with knee osteoarthritis is associated with intrinsic muscle contractile de fi cits. *EXG [Internet]*. 2015;72:16–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2015.08.016>
 147. Ikeda S, Tsumura H, Torisu T. Age-related quadriceps-dominant muscle atrophy and incident radiographic knee osteoarthritis. *J Orthop Sci*. 2005;10(2):121–6.
 148. Masuko K. Rheumatoid cachexia revisited : a metabolic co-morbidity in rheumatoid arthritis. 2014;1(November):1–7.
 149. Walsmith J, Abad L, Kehayias J, Roubenoff R. Tumor Necrosis Factor- α Production Is Associated with Less Body Cell Mass in Women with Rheumatoid Arthritis. 2004;
 150. Walsmith J, Roubenoff R. Cachexia in rheumatoid arthritis. 2002;85:89–99.

151. Elkan AC, Engvall IL, Cederholm T HI. Rheumatoid cachexia, central obesity and malnutrition in patients with low-active rheumatoid arthritis: feasibility of anthropometry, Mini Nutritional Assessment and body composition techniques. *Eur J Nutr.* 2009;Aug;48(5):315–22.
152. Stucki G, Cieza A. International classification of functioning, disability, and health (ICF): A promising framework and classification for rehabilitation medicine. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2008;44:299-302.
153. Sokka T, Häkkinen A, Kautiainen H, Maillefert JF, Toloza S, Hansen TM, et al. Physical inactivity in patients with rheumatoid arthritis: Data from twenty-one countries in a cross-sectional, international study. *Arthritis Care Res.* 2008;59(1):42–50.
154. Sliepen M, Mauricio E, Lipperts M, Grimm B, Rosenbaum D. Objective assessment of physical activity and sedentary behaviour in knee osteoarthritis patients - Beyond daily steps and total sedentary time. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):1–10.
155. Mattos IE, Do Carmo CN, Santiago LM, Luz LL. Factors associated with functional incapacity in elders living in long stay institutions in Brazil: a cross-sectional study. *BMC Geriatr.* 14(1):1–9.
156. van Bokhorst - de van der Schueren MAE, Konijn NPC, Bultink IEM, Lems WF, Earthman CP, van Tuyl LHD. Relevance of the new pre-cachexia and cachexia definitions for patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nutr [Internet].* 2012;31(6):1008–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2012.05.012>
157. Dunlop DD, Manheim LM, Yelin EH, Song J, Chang RW. The costs of arthritis. *Arthritis Care Res.* 2003;49(1):101–13.
158. Baillet A, Vaillant M, Guinot M, Juvin R, Gaudin P. Efficacy of resistance exercises in rheumatoid arthritis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology.* 2012;51(3):519–27.
159. de Santana FS, da Cunha Nascimento D, de Freitas JPM, Miranda RF, Muniz LF, Neto LS, et al. Assessment of functional capacity in patients with rheumatoid arthritis: Implications for recommending exercise. *Rev Bras Reumatol [Internet].* 2014;54(5):378–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2014.03.021>
160. Corbacho MI, Dapuerto JJ. Avaliação da capacidade funcional e da qualidade de vida de pacientes com artrite reumatoide. 2010;50(1).
161. Schein JR, Kosinski MR, Janagap-Benson C, Gajria K, Lin P, Freedman JD. Functionality and health-status benefits associated with reduction of osteoarthritis pain. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(5):1255–65.
162. Jones CJ, Rikli RE, Max J, Noffal G. The reliability and validity of a chair sit-and-reach test as a measure of hamstring flexibility in older adults. *Res Q Exerc Sport.* 1998;69(4):338–43.
163. Ekdahl C, Broman G. Muscle strength, endurance, and aerobic capacity

- in rheumatoid arthritis: A comparative study with healthy subjects. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(1):35–40.
164. Judd DL, Thomas AC, Dayton MR, Stevens-Lapsley JE. Strength and functional deficits in individuals with hip osteoarthritis compared to healthy, older adults. *Disabil Rehabil.* 2014;36(4):307–12.
 165. Thyberg I, Hass UAM, Nordenskiöld U, Gerdle B, Skogh T. Activity limitation in rheumatoid arthritis correlates with reduced grip force regardless of sex: The Swedish TIRA project. *Arthritis Care Res.* 2005;53(6):886–96.
 166. Häkkinen A, Kautiainen H, Hannonen P, Ylinen J, Mäkinen H, Sokka T. Muscle strength, pain, and disease activity explain individual subdimensions of the Health Assessment Questionnaire disability index, especially in women with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(1):30–4.
 167. Bieleman HJ, Van Ittersum MW, Groothoff JW, Oostveen JCM, Oosterveld FGJ, Van Der Schans CP, et al. Functional capacity of people with early osteoarthritis: A comparison between subjects from the cohort hip and cohort knee (CHECK) and healthy ageing workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 2010;83(8):913–21.
 168. Dash SK, Palo N, Arora G, Chandel SS, Kumar M. Effects of preoperative walking ability and patient's surgical education on quality of life and functional outcomes after total knee arthroplasty. *Rev Bras Ortop* [Internet]. 2016;52(4):435–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rboe.2016.12.011>
 169. Laurentino G, Ugrinowitsch C, Aihara AY, Fernandes AR, Parcell AC, Ricard M, et al. Effects of Strength Training and Vascular Occlusion. *Int J Sport Med.* 2008;29(8):664–7.
 170. Laurentino GC, Ugrinowitsch C, Roschel H, Aoki MS, Soares AG NMJ et al. Strength Training with Blood Flow Restriction Diminishes Myostatin Gene Expression. *Med Sci Sport Exerc.* 2012;44(3):406–13.
 171. Calatayud J, Casaña J, Ezzatvar Y, Jakobsen MD, Sundstrup E, Andersen LL. High-intensity preoperative training improves physical and functional recovery in the early post-operative periods after total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Knee surgery, Sport Traumatol Arthrosc* [Internet]. 2017;25(9):2864-2872. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01604904/full>
 172. Marcora SM, Lemmey AB, Maddison PJ. Can progressive resistance training reverse cachexia in patients with rheumatoid arthritis? Results of a pilot study. *J Rheumatol.* 2005;32(6):1031–9.
 173. Takarada Y, Nakamura Y, Aruga S, Onda T, Miyazaki S, Ishii N, et al. Rapid increase in plasma growth hormone after low-intensity resistance exercise with vascular occlusion. *J Appl Physiol.* 2000;88(1):61-5.

174. Ramis T. Influência do treinamento de força com oclusão vascular parcial sobre os parâmetros do estresse oxidativo, adaptações neuromusculares e morfológicas em indivíduos adultos jovens. 2014;
175. Kubo K, Komuro T, Ishiguro N, Tsunoda N, Sato Y, Ishii N et al. Effects of Low-Load Resistance Training With Vascular Occlusion on the Mechanical Properties of Muscle and Tendon. *J Appl Biomech*. 2006;22(2):112–9.
176. Shinohara M, Kouzaki M. Efficacy of tourniquet ischemia for strength training with low resistance. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1998;77(1-2):189-91.
177. Sumide T, Sakuraba K, Sawaki K, Ohmura H, Tamura Y. Effect of resistance exercise training combined with relatively low vascular occlusion. *J Sci Med Sport* 2009;12(1):107-12.
178. Loenneke JP, Wilson JM, Marín PJ, Zourdos MC, Bembem MG. Low intensity blood flow restriction training : a meta-analysis. *Eur J Appl Physiol*. 2012;112(5):1849–59.
179. Loenneke JP, Fahs CA, Rossow LM, Abe T, Bembem MG. The anabolic benefits of venous blood flow restriction training may be induced by muscle cell swelling. *Med Hypotheses*. 2012 Jan;78(1):151–4.
180. Laplante M, Sabatini D. mTOR signaling in growth control and disease. *HHS Author Manuscripts*. 2012;(149(2): 274–293.).
181. Wipperfman MF, Montrose DC, Gotto AM, Hajjar DP. Mammalian Target of Rapamycin: A Metabolic Rheostat for Regulating Adipose Tissue Function and Cardiovascular Health. *Am J Pathol* [Internet]. 2019;189(3):492–501. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.11.013>
182. Takarada Y, Takazawa H, Sato Y, Takebayashi S, Tanaka Y, Ishii N, et al. Effects of resistance exercise combined with moderate vascular occlusion on muscular function in humans. *J Appl Physiol*. 2000;88(6):2097.
183. Evans W. Exercise training guidelines for elderly. *Med Sci Sport Exerc*. 1999;31(1):12-7.
184. Moore DR, Burgomaster KA, Schofield LM, Gibala MJ, Sale DG, Phillips SM. Neuromuscular adaptations in human muscle following low intensity resistance training with vascular occlusion. *Eur J Appl Physiol*. 2004;92(4–5):399–406.
185. Segal NA, Williams GN, Davis M, et al. Efficacy of Blood Flow-Restricted, Low-Load Resistance Training in Women with Risk Factors for Symptomatic Knee Osteoarthritis. *PM R* [Internet]. 2015;7(4):376–84. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L601244827>

186. Segal N, Davis MD, Mikesky AE. Efficacy of Blood Flow-Restricted Low-Load Resistance Training For Quadriceps Strengthening in Men at Risk of Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Geriatr Orthop Surg Rehabil* [Internet]. 2015;6(3):160-167. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01107247/full>
187. Rodrigues R, Ferraz RB, Kurimori CO, Guedes LK, Lima FR, de Sá-Pinto AL, et al. Low-Load Resistance Training With Blood-Flow Restriction in Relation to Muscle Function, Mass, and Functionality in Women With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun;72(6):787–97.
188. Ferraz, R.B., Gualano, B., Rodrigues, R., et al. Benefits of Resistance Training with Blood Flow Restriction in Knee Osteoarthritis. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2018;50(5):897–905. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L626005669>
189. Patterson SD, Ferguson RA. Increase in calf post-occlusive blood flow and strength following short-term resistance exercise training with blood flow restriction in young women. *Eur J Appl Physiol*. 2010 Mar;108(5):1025–33.
190. Fujita S, Abe T, Drummond MJ, Cadenas JG, Hans C, Sato Y, et al. Blood flow restriction during low-intensity resistance exercise increases S6K1 phosphorylation and muscle protein synthesis. *J Appl Physiol*. 2007;103(3):903–10.
191. Vechin F, Libardi C, Conceicao M, Damas F, Lixandrao M, Berton R, et al. Comparisons between low-intensity resistance training with blood flow restriction and high-intensity resistance training on quadriceps muscle mass and strength in elderly. 2015;29(4):1071–6.

7. ARTIGO

O manuscrito a partir da pesquisa original deste trabalho é intitulado:

“The potential effects of resistance training with blood flow restriction on muscle strength, muscle hypertrophy and functionality in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis”.

Submissão de manuscrito: em elaboração;

Periódico: *Experimental Gerontology* (fator de impacto 3,376, Qualis CAPES A1).

The potential effects of resistance training with blood flow restriction on muscle strength, muscle hypertrophy and functionality in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis

Leonardo Peterson dos Santos^{1,2}, Rafaela Cavalheiro do Espírito Santo^{1,2,3}, Thiago Rozales Ramis⁴, Juliana Katarina Schoer Portes^{1,2}, Rafael Mendonça da Silva Chakr^{1,2,3}, Ricardo Machado Xavier^{1,2,3}.

1. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Laboratório de Doenças Autoimunes, Porto Alegre, Brazil.
2. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Porto Alegre, Brazil.
3. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Reumatologia, Porto Alegre, Brazil.
4. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Escola de Educação física, Fisioterapia e Dança, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

Corresponding author: Leonardo Peterson dos Santos, email: leopetersondosantos@gmail.com, telephone: +55 513359 8837; fax number: +55 51 3359 8340.

ABSTRACT

Introduction: Patients with rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA) showed the systemic manifestations that may lead a reduction muscle strength and muscle mass. Due to these alterations on muscular system it may occur reduction functionality. An important tool against these alterations on muscular system is high intensity resistance training (HIRT). The HIRT is capable of improving muscle strength and muscle mass in RA and OA without affecting the disease course. However, due to the articular manifestations caused by these diseases, these patients may present intolerance to HIRT. In this sense, the low intensity resistance training combined with blood flow restriction (TBFR) may be a new non-pharmacological strategy for these populations.

Objective: To perform a systematic review with meta-analysis to verify the effects of low intensity resistance training combined with blood flow restriction on muscle strength, muscle mass and functionality in patients with RA and OA.

Methods: A systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials, published in English, between 2009 and 2020, was conducted using MEDLINE (via PubMed), Embase and Cochrane Library. Search strategies were based on pre-defined keywords and medical subject headings. The methodological quality was assessed using PEDro scale. The risk of bias was assessed using ROB 2.0. Mean difference (MD) or standardized mean difference (SMD) and 95 % confidence intervals (CI) were pooled using a random-effects model. Sensitivity analysis was performed when appropriated. Meta-analysis was performed using the Review Manager 5.4.1 and we considered significant statistical when $p < 0.05$.

Results: From 3718 full studies (250 duplicate publications) screened for inclusion in the study, six randomized clinical trials were included. The effect of TBFR was similar to HIRT on muscle strength ($p=0.43$), muscle mass ($p=0.25$) and functionality measured through objective assessment ($p=0.21$) and subjective assessment (score questionnaires) ($p=0.28$). When compared TBFR with low intensity resistance training without blood flow restriction (LIRT), the effect TBFR was higher on muscle strength evaluating in the women group only ($p=0.01$). In addition, TBFR had higher positive effects compared to LIRT on

muscle mass ($p=0.03$). On the other hand, the functionality was similar between the two interventions ($p=0.58$).

Conclusion: Low intensity resistance training combined with blood flow restriction appears to be an efficient therapeutic strategy for patients with chronic arthropathies.

Keywords: Rheumatoid arthritis; osteoarthritis; blood flow restriction training; kaatsu; strength.

1. INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis and osteoarthritis are examples of chronic arthropathies. Rheumatoid Arthritis (RA) is an autoimmune, chronic, progressive inflammatory that mainly affects large joints^{1,2}. As articular manifestation of RA, the patients usually have pain and swelling in the affected joints¹. In addition, RA patients often have changes in body composition³⁻⁵, such as decrease of fat free mass, specially appendicular skeletal mass, with stable or increase of fat mass^{6,7}. These changes in body composition occurs due to the increase of pro-inflammatory cytokines levels, pharmacological treatment and physical inactivity³⁻⁵. Other extra-articular manifestation observed in RA patients is the reduction of muscle strength. Lemmey et al. (2016) demonstrated that RA patients showed less muscle strength compared to healthy people⁸. The changes in body composition and the reduction of muscle strength observed in RA patients contribute to the increase of physical disability^{6,7,9-11}, which in its turn, increases the risk of comorbidity and mortality¹²⁻¹⁶.

On other hand, osteoarthritis (OA) is a chronic and inflammatory disease with cartilage degeneration, mild to moderate inflammation of the synovial lining and radiological changes¹⁷⁻²¹. The OA is a common and highly prevalent joint disease¹⁷⁻²⁰. As articular manifestation, the OA patients have night pain, joint stiffness, muscle weakness, edema and decreased mobility²². Although the OA shows local inflammation, the reduced strength and muscle mass also is observed in OA patients, as in RA patients. Due to theses alterations, OA patients may show the reduction of functionality^{17,20,23,24}, increase in risk of falls and fractures in this population²⁴.

Resistance training is an important strategy to increase muscle strength and muscle mass in healthy people²⁵. According to the American College of Sports Medicine (ACSM), high intensity resistance training (HIRT), with overloads greater than 65% of 1 maximum repetition (1RM), are required to promote gains in muscle strength and muscle mass^{26,27}. In RA and OA patients, studies demonstrated that the HIRT is capable of promoting increases on muscle strength and muscle mass without the affect the disease course²⁸⁻³⁰. However, due to the articular and extra-articular manifestations caused by RA

and OA and high overload necessary on high intensity resistance training to obtain the increase of muscle mass and muscle strength, these patients may present intolerance to resistance training³¹⁻³⁵.

Thus, the low intensity resistance training combined with blood flow restriction (TBFR) may be a new non-pharmacological strategy for these populations. The TBFR consists of training performed with low intensities, between 15%-30% of 1 repetition maximum (RM) and with blood flow restriction performed by a flexible cuff located in the proximal region of the lower or upper limb³⁶⁻³⁹. The blood flow restriction causes a reduction on oxygen levels available to the muscle (local hypoxia), contributing to a metabolic stress. This metabolic stress leads to the increase of cell volume, accumulation of intracellular metabolites, increases in anabolic growth factors, increases in the recruitment of fast fibers and increases in synthesis of proteins through mammalian target of rapamycin (mTOR)^{40,41}. Thus, the TBFR is able of providing gains in muscle strength and muscle mass, as well as high intensity resistance training^{36,42-45}, being extremely important for populations that are not capable to tolerate high intensity resistance training⁴⁶⁻⁴⁹.

Although studies of the TBFR in chronic arthropathies patients have increased during the last decade, there is still not consensus about the effect of low intensity resistance training combined with blood flow on muscle strength, muscle mass and functionality in these populations. Therefore, this systematic review aims to summarize the current evidence on the effects of low intensity resistance training combined with blood flow on muscle strength, muscle mass and functionality in RA patients and OA patients.

2. METHODS

We conducted this systematic review with meta-analysis in accordance with PRISMA⁵⁰ guidelines after registering the protocol with PROSPERO (CRD42020200261).

2.1. PICOS/PECOS format

This systematic review with meta-analysis was based on a focused question described in a PICO/PECO format⁵⁰. We established: Patient/Problem/Population= Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis patients, Intervention/Exposure = low intensity resistance training combined with blood flow restriction, Comparison = High intensity training or training without blood flow restriction, Outcomes = muscle strength, muscle mass and functionality and Study = randomized clinical trials.

2.2. Data sources

The electronic databases used were: Cochrane Library, PubMed and Embase. We used a comprehensive search strategy tailored to each database.

2.3. Search terms

Keywords and medical subject headings for the terms “Osteoarthritis”, “Osteoarthrosis”, “rheumatoid arthritis”, “kaatsu”, “blood flow restriction”, “strength” and related terms were selected. The term OR was used for Union of MeSH terms and "entry terms", and the term AND was used to attach the terms. Complete search is available in the additional file. (See the Supplementary Appendix for the complete search strategy).

2.4. Inclusion/exclusion criteria

We included: randomized clinical trials, with the intervention of low intensity resistance training combined with blood flow restriction and high intensity exercise or exercise without blood flow restriction, acute intervention or with 2 weeks of intervention or more, patients diagnosed with rheumatoid arthritis and osteoarthritis, written in English language. In addition, studies from the past 10 years (2009 to 2020) were also included. Multiple publications, studies with individuals without Rheumatoid Arthritis, Osteoarthritis or underage individuals,

studies with more than 10 years of publication, review studies, observational studies, cross-sectional studies, editorial studies and studies without data or study records only were excluded.

2.5. Data extraction

Title, abstract, and full-text screening were performed in pairs by two independent reviewers (Santos, LP and Portes, JKS). The reviewers extracted the data from the studies independently, using a pre-established data sheet, which is available upon request. All data from the study were screened using a bibliographic management program (Mendeley®, version 1.17.9). Disagreements about data abstraction were resolved by discussion between the two reviewers. If no agreement could be reached, a third and fourth reviewers (Santo, RCE, and Ramis, T) provided the final decision. The information extracted during the data abstraction, included authors' names, date of publication, Journal of publication, number of participants in the study, the age group of the population, type of population, protocol training, training time, type of occlusion, results obtained for muscle strength, muscle mass and physical function.

2.6. Methodological quality assessment

The Evidence Database (PEDro) scale was used to assess methodological quality⁵¹. Using PEDro scale, each study was judged for 11 items. PEDro scale is composed: External validity (item 1), internal validity (items 2 to 9) and statistical reports (items 10 to 11)⁵¹. The maximum possible score was 10 points. Authors suggest that scores < 4 points are considered "bad", 4-5 are considered "regular", 6-8 are considered "good" and 9-10 are considered "excellent" by PEDro scale^{52,53}. Studies were included independently of the methodological quality calculated.

2.7. Risk of bias

The risk of bias of the studies was assessed using the risk of bias tool 2.0 (RoB 2) from Cochrane to randomized clinical trials⁵⁴. The evaluators examined the randomization process, deviations from intended interventions, missing outcome data, measurement of the outcome, and selection of the reported results. Thus, the studies were classified into low, moderate, or high risk of bias.

2.8. Statistical Analysis

The meta-analysis was conducted using means and standard deviations (SDs) of the deltas (post-training–baseline) from each study. Two meta-analysis were performed: the random-effects model with the difference in means (MD) or standardized mean difference (SMD) when appropriated. The 95 % confidence intervals (CI) were used and the heterogeneity of the studies included in the meta-analysis was assessed using the inconsistency test (I^2). We considered low, moderate and high inconsistency the values approximately to 25%, 50% and 75%, respectively^{55,56}. Sensitivity analysis was performed when appropriated. The software used for the analysis was the Review Manager 5.4.1 and we considered significant statistically when $p < 0.05$.

3. RESULTS

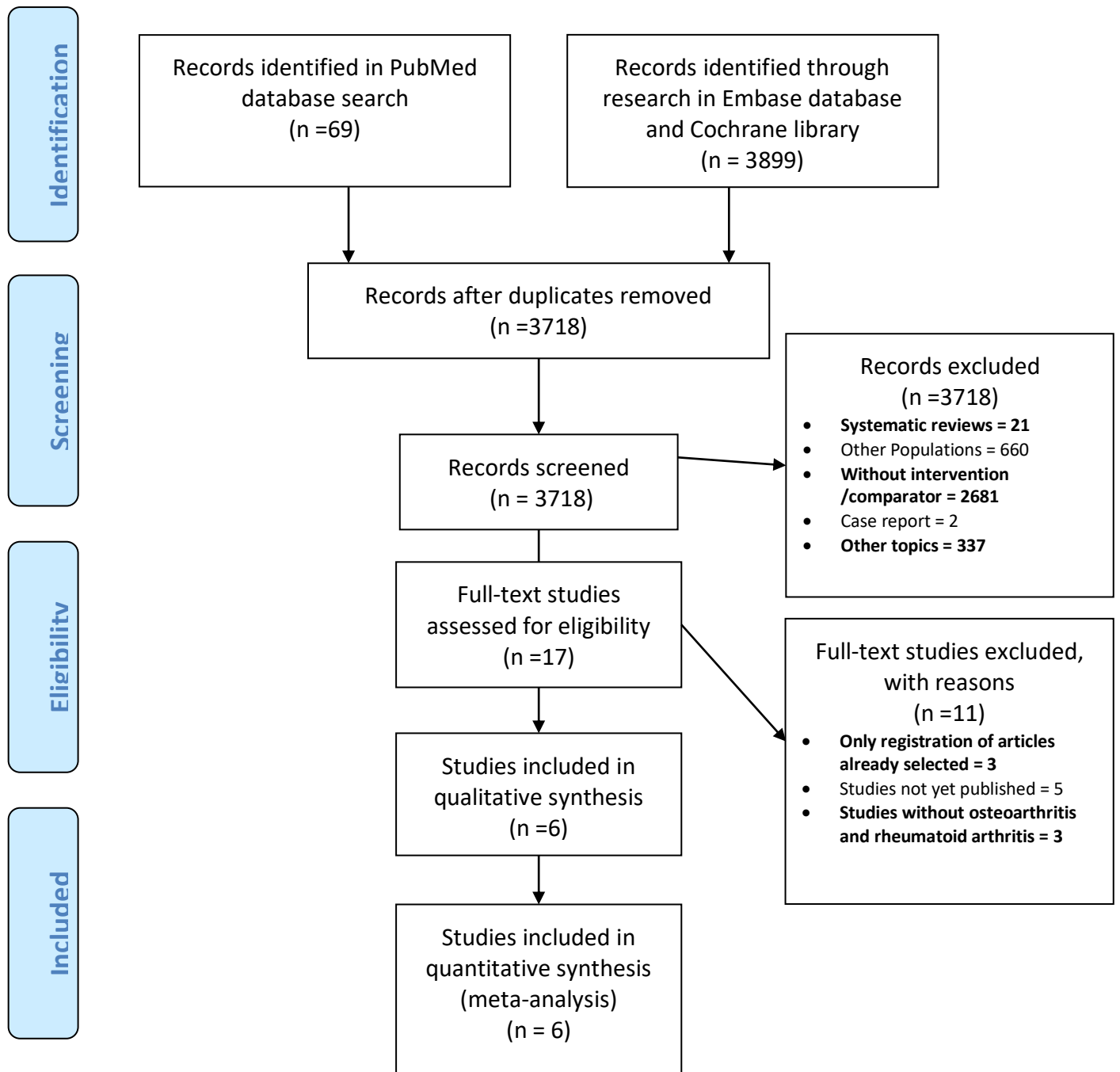
3.1. Search strategy

We identified 3718 studies (250 duplicate publication) based on the search strategy described in Figure 1. First, the title and abstract of the 3718 studies included were screened. After this process, the remaining articles were included or excluded according to the reading of the full text. In this process, six studies, between 2009 to 2020, were included in the review and incorporated into the meta-analysis. The reasons for exclusion are shown on flow diagram of search results and study selection (Figure1).

Figure1. Flow diagram of search results and study selection.



PRISMA 2009 Flow Diagram



3.2. Characteristics of studies

From the six studies included, five were performed in knee OA^{29,30,57-59} patients and only one was performed in RA²⁸ patients. The publications of studies included were between 2015 and 2020. Four included studies assessed only women group^{28-30,57}, one assessed only men group⁵⁸ and one assessed both genders group⁵⁹. The mean age between all studies was 60.1±4.0 years old and the mean body mass index between all studies was 29.5±2.0 kg/m².

In regarding of disease activity, Rodrigues et al.²⁸ demonstrated that DAS-28 was similar between groups of RA patients (HIRT = 2.76 ± 0.79; TBFR = 2.72 ± 1.0; untrained group = 2.99 ± 0.8, [p= 0.819])²⁸ at baseline. Two studies^{57,58} assessed Knee Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) and they demonstrated that KOOS were similar between groups at baseline. On the other hand, Harper et al.⁵⁹, Bryk et al.³⁰ and Ferraz et al.²⁹ did not assess disease activity.

3.3. Characteristics of resistance training

From the six included studies, the most of them had frequency of training of three times per week^{30,57-59} and total duration time of twelve weeks of training^{28,29,59}. The intensities used for low intensity resistance training combined with blood flow restriction (TBFR)^{28-30,57-59} and low intensity resistance training without blood flow restriction (LIRT)^{57,58} in the studies were 20-30% 1RM. On the other hand, the high intensity resistance training (HIRT) group showed intensity range from 50 to 80% 1RM^{28-30,59}. In the training protocol, the most used exercises were leg press^{28,29,57-59} and knee extension^{28-30,59}, with three to five sets for each exercise. Regarding to load adjustment during the training protocol, one study³⁰ adjusted the weekly load of training, one study⁵⁹ adjusted the load of training each three weeks and two studies^{28,29} adjusted the load of training each four weeks. On the other hand, two studies^{57,58} did not adjust the load of training during the training protocol. More details are described in table 1 and table 2.

Table 1. Characteristic of the included studies.

Authors	Year	Disease	Sample Size	Age (TBFR)	Age (HIRT)	Age (LIRT)	Gender	Occlusion location	Occlusion pressure	Cuff size
Rodrigues et al. ²⁸	2020	RA	n= 48	59.6 ± 3.9	58.0 ± 6.6	58.1 ± 5.9	Women	Cuff placed at the inguinal fold	108.9±14.6 mmHg	175 mm × 920 mm
Bryk et al. ³⁰	2016	OA	n=34	62.3 ± 7.0	60.4 ± 6.7	-	Women	Cuff applied to the upper third of the thigh	200 mmHg	NR: Not reported
Segal et al. ⁵⁷	2015	OA	n=40	56.1±5.9	-	54.6±6.9	Women	The cuffs were applied to the proximal aspect of each thigh	100–200 mmHg	65 mm x 650 mm
Segal et al. ⁵⁸	2015	OA	n= 41	58.4 ±8.7	-	56.1 ± 7.7	Men	The cuffs were applied to the proximal aspect of each thigh	100–200 mmHg	65 mm x 650 mm
Ferraz et al. ²⁹	2018	OA	n= 48	60.3 ± 3.0	59.9 ± 4.0	60.7 ± 4.0	Women	Air cuff was attached to the patients thigh (Inguinal fold region)	120-150 mmHg	175 mm x 920 mm
Harper et al. ⁵⁹	2019	OA	n= 33	67.2 ± 5.2	69.1 ± 7.1	-	Women and men	External compression applied to the proximal thigh of both legs.	Individual Pressure trough equation	NR: Not reported

TBFR= low intensity resistance training combined with blood flow restriction; HIRT= High intensity resistance training; LIRT= low intensity resistance training without blood flow restriction. AR=Rheumatoid arthritis; OA= Osteoarthritis. mmHg= millimeters of mercury; mm= millimeters. NR= Not reported by study. Values are reported as Mean ± SD.

Table 2. Training methodology of the included studies.

Authors	Training period	Training frequency (TBFR)	Training frequency (HIRT)	Training frequency (LIRT)	Training intensity (TBFR)	Training intensity (HIRT)	Training intensity (LIRT)	Training Protocol (TBFR)	Training Protocol (HIRT)	Training Protocol (LIRT)
Rodrigues et al. ²⁸	12 W	2 time per W	2 times per W	-	30% 1RM	70% 1RM	Untrained group	Bilateral leg press AND knee extension exercises: 1^o to 4^o W: 4 sets of 15 repetitions; 5^o W until the end of the protocol: 5 sets of 15 repetitions for each exercise. (1-minute rest)	Bilateral leg press AND knee extension exercises: 1^o to 4^o W: 4 sets of 10 repetitions; 5^o W until the end of the protocol: 5 sets of 10 repetitions for each exercise. (1-minute rest)	Instructed to maintain their habitual daily living activities
Bryk et al. ³⁰	6W	3 times per W	3 times per W	-	30% 1RM	70% 1RM	-	(A) Hamstrings stretching; Isometric bridge; Sensory-motor training; (B) Calf rise; Calm exercise; Knee extension (A) 3 sets of 30 seconds (B) 3 sets of 10 repetitions (NR the time of rest)	(A) Hamstrings stretching; Isometric bridge; Sensory-motor training; (B) Calf rise; Calm exercise; Knee extension (A) 3 sets of 30 seconds (B) 3 sets of 10 repetitions (NR the time of rest)	-
Segal et al. ⁵⁷	4W	3 times per W	-	3 times per W	30% 1RM	-	30% 1RM	Leg press exercise Protocol: 1 sets of 30 repetitions + 3 sets of 15 repetitions (30second of time rest)	-	Leg press exercise Protocol: 1 sets of 30 repetitions + 3 sets of 15 repetitions (30second of time rest)

Table 2. Continuation

Segal et al. ⁵⁸	4 W	3 times per W	-	3 times per W	30% 1RM	-	30% 1RM	Leg press exercise Protocol: 1 sets of 30 repetitions + 3 sets of 15 repetitions (30second of time rest)	-	Leg press exercise Protocol: 1 sets of 30 repetitions + 3 sets of 15 repetitions (30second of time rest)
Ferraz et al. ²⁹	12 W	2 times per W	2 times per W	2 times per W	20%-30% 1RM 1° W: 20% 2°-12° W: 30%	50%-80% 1RM 1° W: 50% 2°-12° W: 80%	20%-30% 1RM 1° W: 20% 2°-12° W: 30%	Bilateral leg press and knee extension: 1° to 4° W: 4 sets of 15 repetitions; 5° W until the end of the protocol: 5 sets of 15 repetitions (1-minute rest)	Bilateral leg press and knee extension: 1° to 4° W: 4 sets of 10 repetitions; 5° W until the end of the protocol: 5 sets of 10 repetitions (1-minute rest)	Bilateral leg press and knee extension: 1° to 4° W: 4 sets of 15 repetitions; 5° W until the end of the protocol: 5 sets of 15 repetitions (1-minute rest)
Harper et al. ⁵⁹	12 W	3 times per W	3 times per W	-	20% 1RM	60% 1RM	-	Limb exercises (leg press, leg extension, calf flexion, leg curl) NR: Not reported Sets x Reps x Rest	-	Limb exercises (leg, press, leg extension, calf flexion, leg curl) NR: Not reported Sets x Reps x Rest

TBFR= low intensity resistance training combined with blood flow restriction; HIRT= High intensity resistance training; LIRT= low intensity resistance training without blood flow restriction. W=Week; RM= repetition maximum; Reps= repetitions. NR=Not reported by study.

3.4. Methods of assessment of the muscle strength, muscle mass and functionality

Several protocols were used for muscle strength assessment. The leg press 1RM test and knee extension 1RM test were evaluated in two studies^{28,29}. Others methods of measures for muscle strength were used: isometric voluntary contraction³⁰, isokinetic knee extensor^{58,59}, bilateral leg press isotonic⁵⁸, scaled leg press 1RM⁵⁷ and scaled 40% 1RM leg press power⁵⁷.

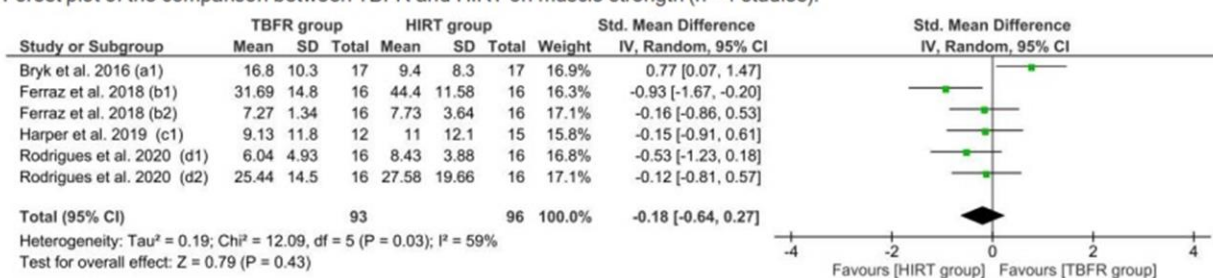
In regarding to muscle mass assessment, one study evaluated the muscle size by Magnetic Resonance Imaging⁵⁷ and two studies evaluated by Computed Tomography Imaging^{28,29}. Regarding to functional assessments, the tests used were: Stair climb muscle power⁵⁷, Timed-stands test (TST)^{28,29}, Timed-up-and-go test (TUG)²⁸⁻³⁰, Short physical performance battery (SPPB)⁵⁹, walking speed of 400 meters⁵⁹, Health Assessment Questionnaire (HAQ)²⁸, Western Ontario and McMaster Universities questionnaire (WOMAC)²⁹, Lequesne questionnaire³⁰ and Late Life Function and Disability Instrument (LLFDI)⁵⁹.

3.5. Muscle strength outcome

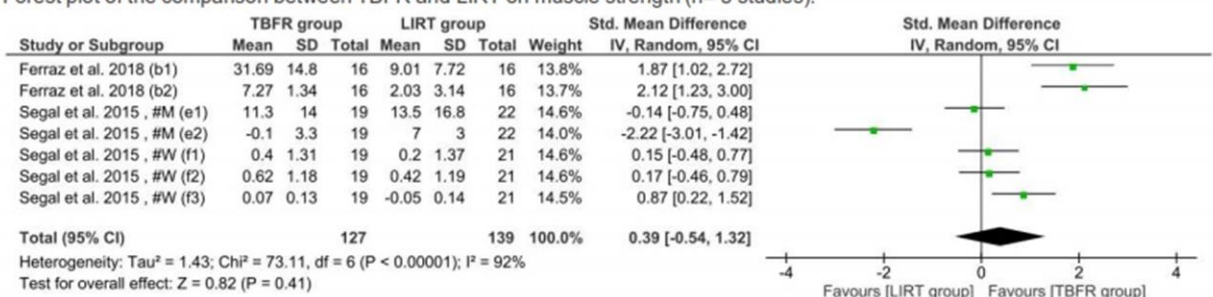
From the six included studies, four studies had data extracted for meta-analysis comparing low intensity resistance training combined with blood flow restriction (TBFR) with high intensity resistance training (HIRT) on muscle strength in patients with chronic arthropathies (OA and RA). Three of these four studies measured muscle strength using the unit of measurement in kilograms (Kg) and one study used the unit of measurement in Newton-meter (Nm). The muscle strength was similar between TBFR group and HIRT group (SMD = - 0.18 [-0.64 to 0.27], p=0.43). These results are expressed in figure 2A. On the other hand, when performed the meta-analysis for the muscle strength variable comparing the TBFR group with the low intensity resistance training without blood flow restriction group (LIRT), due to the high heterogeneity between the studies, we performed an analysis including men and women ($I^2 > 90\%$) and another analysis with women only ($I^2 > 80\%$). In this sense, it was seen that when analyzing the data between both genders, the TBFR and LIRT show to be similar (SMD = 0.39 [-0.54 to 1.32], p=0.41). However, when we perform a sensitivity analysis, assessing only women, we found a favorable effect in TBFR compared to LIRT (SMD =

0.99 [0.23 to 1.75], $p=0.01$), resulting in a statistically significant difference. These results are expressed in figures 2B and 2C, respectively.

2A. Forest plot of the comparison between TBFR and HIRT on muscle strength ($n= 4$ studies).



2B. Forest plot of the comparison between TBFR and LIRT on muscle strength ($n= 3$ studies).



2C. Forest plot of the comparison between TBFR and LIRT on muscle strength: Sensitivity analysis for muscle strength between women ($n= 2$ studies).

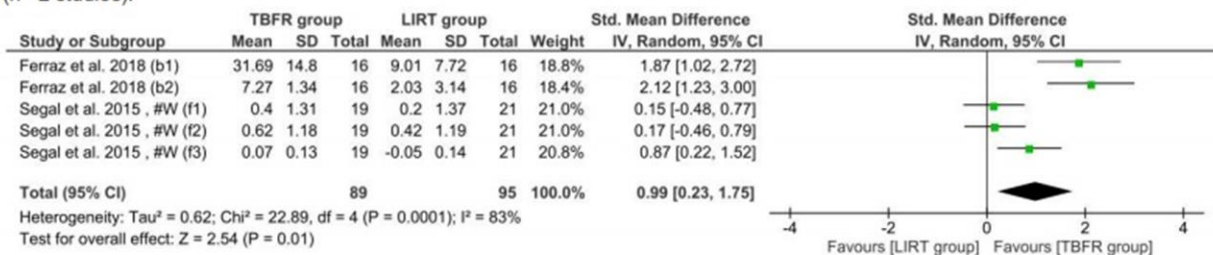


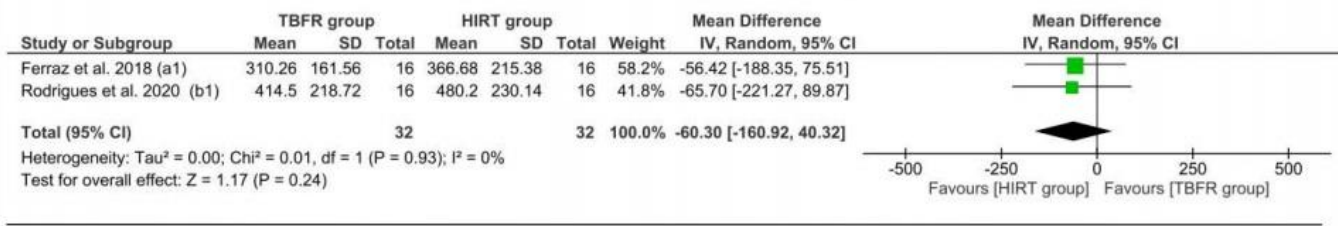
Figure 2. TBFR: Low intensity resistance training combined with blood flow restriction; HIRT: High intensity resistance training; LIRT: Low intensity resistance training without blood flow restriction;(a1): Quadriceps maximum isometric voluntary contraction; (b1), (d2) and (e1): 1RM Leg press; (b2) and (d1): 1RM Knee extension; (c1) and (e2): Isokinetic knee extensor; (f1): Scaled Leg Press 1RM; (f2): Scaled 40% 1RM Leg Press Power;(f3) Scaled Isokinetic Knee Extensor Torque; #M: Men's study (Segal et al.,2015); #W: Women's study (Segal et al.,2015). **2A.** Forest plot of the comparison between TBFR and HIRT on muscle strength ($n= 4$ studies). **2B.**Forest plot of the comparison between TBFR and LIRT on muscle strength ($n= 3$ studies). **2C.** Forest plot of the comparison between TBFR and LIRT on muscle strength: Sensitivity analysis for muscle strength between women ($n= 2$ studies). (**2A, 2B and 2C**)²: Heterogeneity of studies; SD: standard deviation; SMD: standardized mean difference; 95% CI: 95% confidence interval; IV: inverse variance; Random: random effects model.

3.6. Muscle Mass

Few of the studies performed evaluations to measure muscle mass. Two studies assessed muscle mass by Computed Tomography Imaging comparing low intensity resistance training combined with blood flow restriction (TBFR), high intensity resistance training (HIRT)^{28,29} and low intensity resistance training without blood flow restriction (LIRT)²⁹ or untrained group²⁸. One study assessed muscle mass by Magnetic Resonance Imaging comparing TBFR and LIRT⁵⁷. In comparison between HIRT and TBFR, Ferraz et al.²⁹ showed increases of muscle mass within the group HIRT (+8%, ES = 0.54, $p < 0.0001$) and TBFR (+7%, ES = 0.39, $p < 0.0001$) in osteoarthritis patients. Rodrigues et al.²⁸ also showed increases of muscle mass within the group HIRT (+10.8%, ES = 2.09, $p < 0.0001$) and TBFR (+9.5%, ES = 1.89, $p < 0.0001$) in rheumatoid arthritis patients. Additionally, these same studies showed that TBFR and HIRT had greater gains in muscle mass when compared to LIRT in OA patients ($p = 0.02$ and $p = 0.007$, respectively)²⁹ or untrained group in AR patients ($p < 0.0001$ and $p < 0.0001$, respectively)²⁸. Segal et al.⁵⁷ did not detect a statistically significant difference on muscle mass within TBFR and LIRT groups ($p = 0.1362$ and $p = 0.9912$, respectively) and also between TBFR and LIRT groups ($p = 0.2604$)⁵⁷, assessing by Magnetic Resonance Imaging.

In regarding to our meta-analysis, when comparing the TBFR group and the HIRT group on muscle mass, we found similarity between the interventions, with no statistically significant difference between the TBFR group and the HIRT group (MD = -60.30 [-160.92 to 40.32], $p = 0.24$). For the analysis between TBFR and LIRT on muscle mass, we found a high heterogeneity in the analysis ($I^2 > 90\%$), as well as in the analysis of muscle strength between TBFR and LIRT. The TBFR group showed favorable effect for muscle mass compared to LIRT group (SMD = 2.39 [0.27 to 4.51, $p = 0.03$). These results are expressed in figure 3A and 3B, respectively.

3A. Forest plot of the comparison between TBFR and HIRT on muscle mass (n= 2 studies).



3B. Forest plot of the comparison between TBFR and LIRT on muscle mass (n= 2 studies).

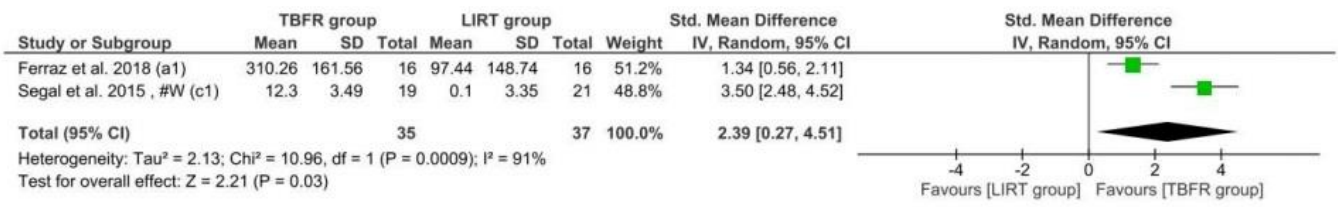
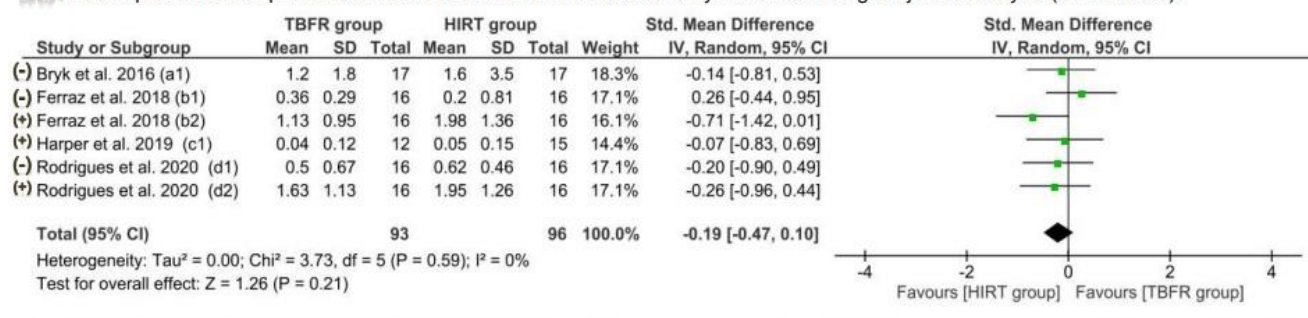


Figure 3. TBFR: Low intensity resistance training combined with blood flow restriction; HIRT: High intensity resistance training; LIRT: Low intensity resistance training without blood flow restriction; (a1) and (b1): Computed tomography imaging; (c1): Magnetic Resonance Imaging; #W: Women’s study (Segal et al.,2015). **3A.**Forest plot of the comparison between TBFR and HIRT on muscle mass(n= 2 studies);I²: Heterogeneity of studies; SD: standard deviation; MD: mean difference; 95% CI: 95% confidence interval; IV: inverse variance; Random: random effects model.**3B.** Forest plot of the comparison between TBFR and LIRT on muscle mass(n= 2 studies); I²: Heterogeneity of studies; SD: standard deviation; SMD: standardized mean difference; 95% CI: 95% confidence interval; IV: inverse variance; Random: random effects model.

3.7. Functionality

Regarding to functionality, four studies^{28–30,59} compared TBFR group and HIRT group. These studies assessed functionality objectively and subjectively. When functionality was assessed through objective analysis, we found a similarity between the TBFR group and the HIRT group (SMD = -0.19 [-0.47 to 0.10], p=0.21). When functionality was assessed through subjective analysis (score questionnaires), we also found similarity between the TBFR group and HIRT group (SMD = - 0.18 [-0.50 to 0.14], p=0.28). These results are expressed in figures 4A and 4B, respectively.

4A. Forest plot of the comparison between TBFR and HIRT on functionality assessed through objective analysis (n= 4 studies).



4B. Forest plot of the comparison between TBFR and HIRT on functionality assessed through subjective analysis (n= 4 studies).

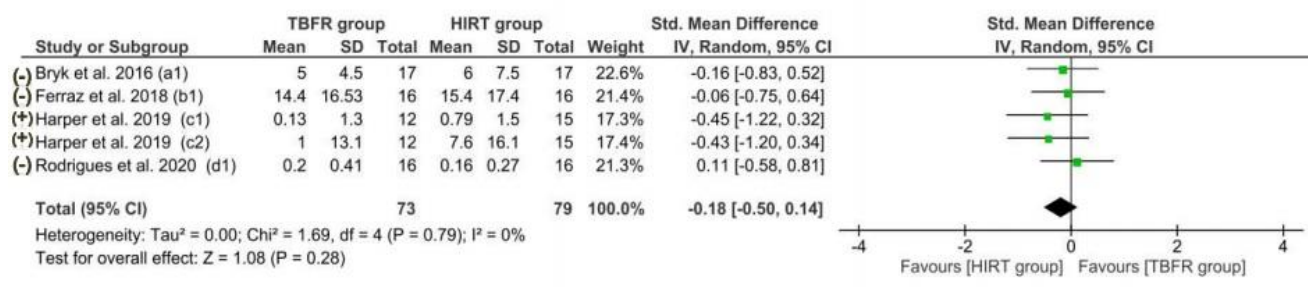


Figure 4. TBFR: Low intensity resistance training combined with blood flow restriction; HIRT: High intensity resistance training. (-) Represents an improvement in the functionality result through the negative delta average (for example: Decrease in test time); (+) Represents an improvement in the functionality result through the positive delta average (for example: Increase in the number of repetitions in a test). **4A.** Forest plot of the comparison between TBFR and HIRT on functionality assessed through objective analysis (n= 4 studies). (a1), (b1) and (d1): Time Up and Go test-TUG; (b2) and (d2) Timed-stands test-TST; (c1): 400m walk gait speed. **4B.** Forest plot of the comparison between TBFR and HIRT on functionality assessed through subjective analysis (n= 4 studies). (a1) Lequesne questionnaire; (b1):Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index-WOMAC; (c1): Short Physical Performance Battery-SPPB; (c2): Late Life Function and Disability Instrument (LLFDI); (d1): Health Assessment Questionnaire-HAQ. (**4A and 4B**) I²: Heterogeneity of studies; SD: standard deviation; SMD: standardized mean difference; 95% CI: 95% confidence interval; IV: inverse variance; Random: random effects model.

Regarding to low intensity resistance training combined with blood flow restriction (TBFR) and low intensity resistance training without blood flow restriction (LIRT), only two studies compared functionality, which was similar between the two interventions (SMD = 0.17[-0.43 to 0.77], p=0.58). These results are expressed in figure 5A.

5A. Forest plot of the comparison between TBFR and LIRT on functionality: Subjective and objective evaluations (n= 2 studies).

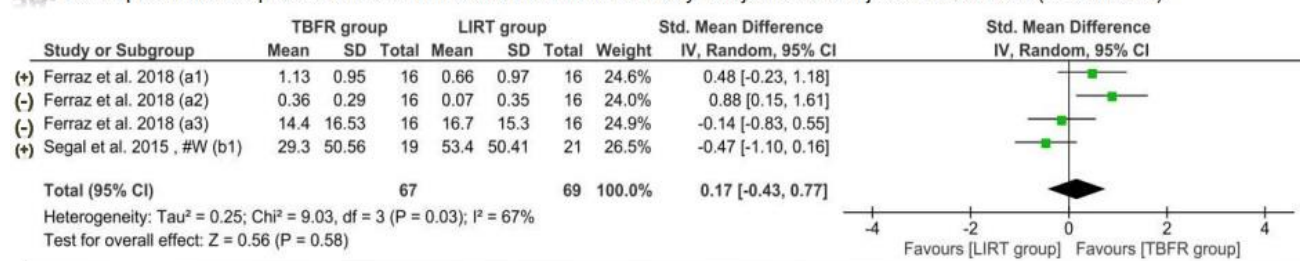


Figure 5. TBFR: Low intensity resistance training combined with blood flow restriction; LIRT: Low intensity resistance training without blood flow restriction. (-) Represents an improvement in the functionality result through the negative delta average (for example: Decrease in test time); (+) Represents an improvement in the functionality result through the positive delta average (for example: Increase in the number of repetitions in a test). **5A.** Forest plot of the comparison between TBFR and LIRT on functionality: Subjective and objective evaluations (n= 2 studies). I²: Heterogeneity of studies; SD: standard deviation; SMD: standardized mean difference; 95% CI: 95% confidence interval; IV: inverse variance; Random: random effects model.

3.8. Methodological quality of the studies

Most studies were classified as quality 6-8, being considered "good". One article presented methodological quality 9, classified as "excellent". The detailed methodological quality of included studies is described in Table 3.

Table 3. Description of quality assessment using the Evidence Database (PEDro).

Studies	item 1	item 2	item 3	item 4	item 5	item 6	item 7	item 8	item 9	item 10	item 11	Sum
Rodrigues et al. ²⁸	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	8
Bryk et al. ³⁰	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	9
Segal et al. ⁵⁷	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	8
Segal et al. ⁵⁸	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	6
Ferraz et al. ²⁹	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	7
Harper et al. ⁵⁹	1	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	7

0=Did not score; 1=Scored; Represents the number of "points" of quality The Evidence Database (PEDro). The maximum possible score was 10 points.

3.9. Risk of bias

The articles were evaluated according to the randomization of process, deviations from intended interventions, missing outcome data, measurement of the outcome, and selection of the reported result. In conclusion, the most studies showed high risk of bias.

Table4. Methodological quality of the studies using the tool RoB 2.0.

First author name	Randomization process	Deviations from the intended interventions	Missing results data	The measurement result	Selection of the result reported	General trend
Rodrigues et al. ²⁸	High	Some concerns	Some concerns	Low	Low	High
Bryk et al. ³⁰	High	Some concerns	Low	Low	Low	High
Segal et al. ⁵⁷	Low	Some concerns	Some concerns	Low	Low	Some concerns
Segal et al. ⁵⁸	High	Some concerns	Low	Low	Low	High
Ferraz et al. ²⁹	High	Some concerns	Low	Some concerns	Low	High
Harper et al. ⁵⁹	High	Some concerns	Low	Low	Low	High

4. DISCUSSION

The main findings of this systematic review with meta-analysis were that low intensity resistance training combined with blood flow restriction (TBFR) is similar to high intensity resistance training (HIRT) for muscle strength, muscle mass and functionality. On the other hand, TBFR shows better than low intensity resistance training without blood flow restriction (LIRT) for muscle strength and muscle mass. However, TBFR and LIRT were similar in the outcome of functionality. To our knowledge, this is the first systematic review with meta-analysis to examine the TBFR response on muscle strength, muscle mass and functionality compared to high intensity training and low intensity training without blood flow restriction chronic arthropathies patients (osteoarthritis and rheumatoid arthritis).

In our systematic review with meta-analysis, the muscle strength was similar when compared TBFR with HIRT. Physiologically, the increase of muscle strength is related to recruitment of motor units, stimulation frequency⁶⁰ and neuromuscular adaptations caused by high loads (above 65% of 1RM) of the resistance training^{61,62}. On the other hand, the TBFR, with 20-30% of 1RM, also increases the muscle strength. This increase occurs due to stressed metabolic environment and hypoxia generated by the flexible cuff^{40,41}, leading also to neuromuscular adaptation. However, when low intensity training was performed without blood flow restriction (LIRT), the TBFR demonstrated a favorable effect compared to LIRT. So, it is speculated that the restriction of blood flow generated by the flexible cuff has fundamental role in increases of muscle strength. Thus, considering that some patients with chronic arthropathies did not tolerate high intensities resistance training due to clinical manifestations³¹⁻³⁵ and that low muscle strength is a key characteristic of sarcopenia⁶³, the TBFR appears to be a therapeutic strategy important to the maintenance of muscle strength in these patients.

Corroborating the findings of muscle strength, muscle mass was also similar when comparing TBFR with HIRT in our systematic review with meta-analysis. The gains in muscle mass are directly related to the increase in muscle tension, collaborating with a primary stimulus triggering the process of muscle hypertrophy⁶⁴. During resistance training, ruptures occur in the Z lines of the sarcomeres and remodeling of proteins constituting muscle fiber. This leads to micro-injuries in muscle fibers and protein degradation⁶⁴. After resistance training, in response to the catabolic process in initial phases, there is a greater protein synthesis^{65,66} and proliferation of satellite cells⁶⁷⁻⁷⁰, essential for the adaptation process to promote increased muscle mass. On the other hand, the mechanisms involving TBFR do not seem to depend on the load used to promote increases in muscle mass⁷¹. Like muscle strength the hypoxia generated by blood flow restriction is directly related to muscle hypertrophy^{44,71-73}. During the TBFR, a situation of muscle hypoxia occurs (decrease in oxygen). This decrease in oxygen in muscle tissue leads to an accumulation of metabolites, leading to an increase in the plasma concentration of growth hormone (GH), as well as an increase in lactate levels, leading to the proliferation of satellite cells. In addition, this hypoxia also seems to be involved

with stimulation of mTOR, inhibition of myostatin and increase in shock proteins^{44,71-73}. These reactions are associated with the process of muscle hypertrophy. Thus, the low intensity resistance training combined with blood flow restriction appears as a potential training methodology for increasing muscle mass, as well as high intensity resistance training.

This increase in muscle mass is already well established and shown in the literature in young healthy people²⁵ and in old healthy adults⁷⁴ and are now extended to populations with chronic atropathies^{28,29}. In addition, when low intensity resistance training with blood flow restriction is compared to LIRT, effects in favor of TBFR are presented in our meta-analysis, indicating that the increase in muscle mass is not linked to the load used but to the method of vascular occlusion. These findings are of clinical relevance, due to the fact that patients with chronic arthropathies present low of muscle mass^{8,75} compared to healthy people, showing the TBFR also as an effective therapeutic strategy in increasing muscle mass for patients with osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA).

Functionality is an extremely important parameter in patients with chronic arthropathies and it is directly influenced by aspects of muscle strength and muscle mass^{6,76,77}. In addition, the functionality presents itself with a potential predictor for sarcopenia⁶³, a frequent condition in these populations^{78,79}. Our results showed that TBFR group was similar when compared to HIRT group for functionality in objective and subjective tests. Thus, TBFR shows itself as a tool capable of promoting gains in functionality as well as HIRT, being extremely important for patients with chronic arthropathies. On the other hand, when compared TBFR and LIRT, we found no significant difference in functionality between the protocols.

We thought that the increase in muscle strength and muscle mass would result in improved functionality, showing TBFR as a better intervention than LIRT, as well as the other variables. In order to carry out this analysis it was necessary to include all forms of assessment of functionality, because only two studies^{29,57} assessed this variable by comparing TBFR with LIRT. Therefore, the small number of studies may be influencing this result. In addition, with regard to physical mobility⁸⁰ and walking speed⁸¹, parameters evaluated within functional tests, improving the strength of plantar flexors may prove to be more

relevant than improving the strength of the hip and knee muscles⁸¹. Thus, it is important to target specific exercises within the training protocol that can have the greatest impact on functional aspects. Therefore, for better affirmations, further studies are needed comparing these protocols on functionality.

In our study, we used PEDro scale as a way of describing the quality of each study included in our systematic review with meta-analysis. The majority of studies were identified with good quality. However, when analyzing the risks of bias in the studies included in our systematic review with meta-analysis, most studies were classified as high risk of bias. This high risk of bias occurred due to failures in the process of randomization and deviations from the intended interventions. Thus, this study systematic review with meta-analysis has some limitations. First, there was a small number of studies included, as well as the fact that selected studies were high risk of bias. Second, we found high heterogeneity in included studies comparing the TBFR group with the LIRT group for the outcomes of muscle strength and muscle mass.

In conclusion, low intensity resistance training combined with blood flow restriction (TBFR) proved to be similar to high intensity resistance training and better than low intensity resistance training without blood flow restriction. So, the TBFR method appears as a therapeutic strategy for patients with chronic arthropathies. However, further studies with low risk of bias are needed to elucidate the effects of TBFR on muscle strength, muscle mass and functionality in chronic arthropathies patients (OA and RA patients).

Compliance with ethical standards**Conflict of interest**

The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

ORCID iD

Leonardo Peterson dos Santos  <https://orcid.org/0000-0001-8623-5596>

5. REFERENCES

1. Aletaha, D. & Smolen, J. S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **320**, 1360–1372 (2018).
2. Sparks, J. A. Rheumatoid Arthritis. *Annals of Internal Medicine.* *Ann. Intern. Med.* **170**, ITC1–ITC15 (2019).
3. Roubenoff, R. & Rall, L. C. Humoral Mediation of Changing Body Composition During Aging and Chronic Inflammation. *Nutr. Rev.* **51**, 1–11 (1993).
4. Roubenoff, R. *et al.* Rheumatoid cachexia: Cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J. Clin. Invest.* **93**, 2379–2386 (1994).
5. Baker, J. F. *et al.* Intramuscular Fat Accumulation and Associations With Body Composition, Strength, and Physical Functioning in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* **70**, 1727–1734 (2018).
6. Giles, J. T., Bartlett, S. J., Andersen, R. E., Fontaine, K. R. & Bathon, J. M. Association of body composition with disability in rheumatoid arthritis: Impact of appendicular fat and lean tissue mass. *Arthritis Care Res.* **59**, 1407–1415 (2008).
7. Weber, D., Long, J., Leonard, M. B., Zemel, B. & Baker, J. F. Development of novel methods to define deficits in appendicular lean mass relative to fat mass. *PLoS One* **11**, 1–16 (2016).
8. Lemmey, A. B. *et al.* Tight control of disease activity fails to improve body composition or physical function in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. **55**, 1736–1745 (2016).
9. Elkan, A. C., Engvall, I. L., Tengstrand, B., Cederholm, T. & Hafström, I. Malnutrition in women with rheumatoid arthritis is not revealed by clinical anthropometrical measurements or nutritional evaluation tools. *Eur. J. Clin. Nutr.* **62**, 1239–1247 (2008).
10. Baker, J., Von Feldt, J., MostoufiMoab, S. & Al., E. Deficits in Muscle Mass, Muscle Density, and Modified Associations with Fat in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. (2014). doi:10.1002/acr
11. Lusa, A. L., Amigues, I., Kramer, H. R., Dam, T. T. & Giles, J. T. Indicators of walking speed in rheumatoid arthritis: Relative influence of

- articular, psychosocial, and body composition characteristics. *Arthritis Care Res.* **67**, 21–31 (2015).
12. Giles, J. T. *et al.* Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: Association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum.* **62**, 3173–3182 (2010).
 13. Katz, P. P. *et al.* Sex differences in assessment of obesity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* **65**, 62–70 (2013).
 14. Summers, G. D., Deighton, C. M., Rennie, M. J. & Booth, A. H. Rheumatoid cachexia: A clinical perspective. *Rheumatology* **47**, 1124–1131 (2008).
 15. Summers, G. D., Metsios, G. S., Stavropoulos-Kalinoglou, A. & Kitas, G. D. Rheumatoid cachexia and cardiovascular disease. *Nat. Rev. Rheumatol.* **6**, 445–451 (2010).
 16. Stavropoulos-Kalinoglou, A. *et al.* Underweight and obese states both associate with worse disease activity and physical function in patients with established rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* **28**, 439–444 (2009).
 17. Freire, M. R. de M. *et al.* Comparative Effect between Infiltration of Plateletrich Plasma and the Use of Corticosteroids in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Prospective and Randomized Clinical Trial. *Rev. Bras. Ortop.* (2018). doi:10.1016/j.rbo.2018.01.001
 18. Hanada, K. *et al.* Immediate effects of leg-press exercises with tibial internal rotation on individuals with medial knee osteoarthritis. *Physiother. Res. Int.* **23**, e1725 (2018).
 19. Jørgensen, T. S. *et al.* The dynamics of the pain system is intact in patients with knee osteoarthritis: An exploratory experimental study. *Scand. J. Pain* **6**, 43–49 (2015).
 20. Sánchez-Romero, E. A. *et al.* Effects of dry needling in an exercise program for older adults with knee osteoarthritis. *Med. (United States)* **97**, (2018).
 21. Felson, D., Lawrence, R., Dieppe, P. & Al., E. Osteoarthritis: New Insights Part 1: The Disease and Its Risk Factors. *Ann. Intern. Med.* **133**, 637–639 (2000).
 22. Huffman, K. M. *et al.* Molecular alterations in skeletal muscle in

- rheumatoid arthritis are related to disease activity, physical inactivity, and disability. *Arthritis Res. Ther.* **19**, (2017).
23. Laires, P. A. *et al.* Inadequate pain relief among patients with primary knee osteoarthritis. *Rev. Bras. Reumatol. (English Ed.)* **57**, 229–237 (2016).
 24. Pazit, L. *et al.* Safety and feasibility of high speed resistance training with and without balance exercises for knee osteoarthritis: A pilot randomised controlled trial. *Phys. Ther. Sport* **34**, 154–163 (2018).
 25. Ramis, T., Muller, C., Boeno, F. & *et al.* Effects of traditional and vascular restricted strength training program with equalized volume on isometric and dynamic strength, muscle thickness, electromyographic activity, and endothelial function adaptations in young adults. **00**, 1–10 (2018).
 26. Kraemer, W. J. *et al.* American College of Sports Medicine position stand: progression models in resistance training for healthy adults. *Med. Sci. Sports Exerc.* **34**, 364–380 (2002).
 27. Gordon NF, P. L. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. **pp. 152– 1**, (2009).
 28. Rodrigues, R. *et al.* Low-Load Resistance Training With Blood-Flow Restriction in Relation to Muscle Function, Mass, and Functionality in Women With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. **72**, 787–797 (2020).
 29. Ferraz, R.B., Gualano, B., Rodrigues, R., *et al.* Benefits of Resistance Training with Blood Flow Restriction in Knee Osteoarthritis. *Med. Sci. Sports Exerc.* **50**, 897–905 (2018).
 30. Bryk, F. F. *et al.* Exercises with partial vascular occlusion in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Knee surgery, Sport. Traumatol. Arthrosc.* **24**, 1580-1586 (2016).
 31. Van Den Ende, C. H. M. *et al.* Effect of intensive exercise on patients with active rheumatoid arthritis: A randomised clinical trial. *Ann. Rheum. Dis.* **59**, 615–621 (2000).
 32. Lambert, B. L. *et al.* Arthritis care: Comparison of physicians' and patients' views. *Semin. Arthritis Rheum.* **30**, 100–110 (2000).
 33. Lees, F. D., Clark, P. G., Nigg, C. R. & Newman, P. Barriers to exercise behavior among older adults: A focus-group study. *J. Aging Phys. Act.* **13**,

- 23–33 (2005).
34. Leveille, S. G., Fried, L. P., McMullen, W. & Guralnik, J. M. Advancing the Taxonomy of Disability in Older Adults. *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **59**, 86–93 (2004).
 35. Buford, T. W. *et al.* Kaatsu training to enhance physical function of older adults with knee osteoarthritis: design of a randomized controlled trial. *Contemp. Clin. Trials* **43**, 217-222 (2015).
 36. Sato, Y. The History and Future of KAATSU. *J. Build. Phys.* **18**, 3–20 (2005).
 37. Kubo, K. *et al.* Effects of low-load resistance training with vascular occlusion on the mechanical properties of muscle and tendon. *J. Appl. Biomech.* **22**, 112–119 (2006).
 38. Shinohara, M. & Kouzaki, M. Efficacy of tourniquet ischemia for strength training with low resistance. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* **77(1–2):18**, (1998).
 39. Sumide, T., Sakuraba, K., Sawaki, K., Ohmura, H. & Tamura, Y. Effect of resistance exercise training combined with relatively low vascular occlusion. *J Sci Med Sport.* **12(1):107-**, (2009).
 40. Loenneke JP, Wilson GJ, W. J. A Mechanistic Approach to Blood Flow Occlusion. *Int J Sport. Med.* 2010;31(1)1-4
 41. Loenneke, J. P., Fahs, C. A., Rossow, L. M., Abe, T. & Bemben, M. G. The anabolic benefits of venous blood flow restriction training may be induced by muscle cell swelling. *Med. Hypotheses* **78**, 151–154 (2012).
 42. Loenneke, J.P., Kearney, M.L., Thrower, A.D., Collins, S., Pujol, T.J. The acute response of practical occlusion in the knee extensors. *J. Strength Cond. Res.* **24**, 2831–2834 (2010).
 43. Loenneke, J. P., Wilson, G. J. & Wilson, J. M. A mechanistic approach to blood flow occlusion. *Int. J. Sports Med.* **31**, 1–4 (2010).
 44. Loenneke, J. P., Wilson, J. M., Marín, P. J., Zourdos, M. C. & Bemben, M. G. Low intensity blood flow restriction training: A meta-analysis. *Eur. J. Appl. Physiol.* **112**, 1849–1859 (2012).
 45. Loenneke, J. P., Wilson, J. M., Wilson, G. J., Pujol, T. J. & Bemben, M. G. Potential safety issues with blood flow restriction training. *Scand. J. Med. Sci. Sport.* **21**, 510–518 (2011).

46. Gleeson, M. *et al.* The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat. Rev. Immunol.* **11**, 607–610 (2011).
47. Pedersen, B. K. & Febbraio, M. A. Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol.* **8**, 457–465 (2012).
48. Petersen, A. M. W. & Pedersen, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. *J. Appl. Physiol.* **98**, 1154–1162 (2005).
49. Prestes, J. *et al.* Effects of resistance training on resistin, leptin, cytokines, and muscle force in elderly post-menopausal women. *J. Sports Sci.* **27**, 1607–1615 (2009).
50. Mattos, C. T. & Ruellas, A. C. de O. Systematic review and meta-analysis: What are the implications in the clinical practice? *Dental Press J. Orthod.* **20**, 17–19 (2015).
51. Cashin, A. G. & McAuley, J. H. Clinimetrics: Physiotherapy Evidence Database (PEDro) Scale. *J. Physiother.* **66**, 59 (2020).
52. Foley, N. C., Teasell, R. W., Bhogal, S. K. & Speechley, M. R. Stroke rehabilitation evidence-based review: Methodology. **10**, 1–7 (2003).
53. Gonzalez, G. Z. *et al.* Methodologic Quality and Statistical Reporting of Physical Therapy Randomized Controlled Trials Relevant to Musculoskeletal Conditions. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **99**, 129–136 (2018).
54. Sterne, J. A. C. *et al.* RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* **366**, 1–8 (2019).
55. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, A. D. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* **327**: **557–5**, (2003).
56. Higgins, J. & Green, S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: www.cochrane-handbook.or.
57. Segal NA, Williams GN, Davis M, et al. Efficacy of Blood Flow Restricted Low-Load Resistance Training in Women with Risk Factors for Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Am. Acad. Phys. Med. Rehabil.* **7(4)**: **376–**, (2015).
58. Segal, N., Davis, M. D. & Mikesky, A. E. Efficacy of Blood Flow-Restricted

- Low-Load Resistance Training For Quadriceps Strengthening in Men at Risk of Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Geriatr. Orthop. Surg. Rehabil.* **6**, 160-167 (2015).
59. Harper, S. A. *et al.* Blood-flow restriction resistance exercise for older adults with knee osteoarthritis: a pilot randomized clinical trial. *J. Clin. Med.* **8**, (2019).
 60. Enoka, R. M. Neural adaptations with chronic physical activity. *J. Biomech.* **30**, 447–455 (1997).
 61. Häkkinen, K. *et al.* Selective muscle hypertrophy, changes in EMG and force, and serum hormones during strength training in older women. *J. Appl. Physiol.* **91**, 569–580 (2001).
 62. Häkkinen, K. & Hakkinen, A. Neuromuscular adaptations during intensive strength training in middle-aged and elderly males and females. *Electromyogr Clin Neurophysiol* **35(3):137-**, (1995).
 63. Cruz-Jentoft, A. J. *et al.* Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* **48**, 16–31 (2019).
 64. Shepstone, T. N. *et al.* Short-term high- vs. low-velocity isokinetic lengthening training results in greater hypertrophy of the elbow flexors in young men. *J. Appl. Physiol.* **98**, 1768–1776 (2005).
 65. Biolo, G., Tipton, K. D., Klein, S. & Wolfe, R. R. An abundant supply of amino acids enhances the metabolic effect of exercise on muscle protein. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* **273**, (1997).
 66. Phillips, S. M. *et al.* Resistance-training-induced adaptations in skeletal muscle protein turnover in the fed state. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **80**, 1045–1053 (2002).
 67. Folland, J. & Williams, A. The adaptations to strength training: morphological and neurological contributions to increased strength. *Sport. Med* **37:145–168**, (2007).
 68. McKay, B. R., Toth, K. G., Tarnopolsky, M. A. & Parise, G. Satellite cell number and cell cycle kinetics in response to acute myotrauma in humans: Immunohistochemistry versus flow cytometry. *J. Physiol.* **588**, 3307–3320 (2010).
 69. O'Reilly, C., McKay, B., Phillips, S., Tarnopolsky, M. & Parise, G. Hepatocyte growth factor (HGF) and the satellite cell response following

- muscle lengthening contractions in humans. *Muscle and Nerve* **38**, 1434–1442 (2008).
70. Petrella, J. K., Kim, J. S., Mayhew, D. L., Cross, J. M. & Bamman, M. M. Potent myofiber hypertrophy during resistance training in humans is associated with satellite cell-mediated myonuclear addition: A cluster analysis. *J. Appl. Physiol.* **104**, 1736–1742 (2008).
 71. Takarada, Y. *et al.* Rapid increase in plasma growth hormone after low-intensity resistance exercise with vascular occlusion. *J. Appl. Physiol.* **88**, 61–65 (2000).
 72. Abe, T., Kearns, C. & Y., S. Muscle size and strength are increased following walk training with restricted venous blood flow from the leg muscle, Kaatsu-walk training. *J Appl Physiol.* (2006).
 73. Laurentino, G. *et al.* Strength Training with Blood Flow Restriction Diminishes Myostatin Gene Expression. *Med Sci Sport Exerc.* **2012;44(3)**,
 74. Vechin, F. *et al.* Comparisons between low-intensity resistance training with blood flow restriction and high-intensity resistance training on quadriceps muscle mass and strength in elderly. **29**, 1071–1076 (2015).
 75. Toda Y, Segal N, Toda T, Kato A, T. F. A decline in lower extremity lean body mass per body weight is characteristic of women with early phase osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* **27**, (2000).
 76. Nur, H., Saruhan, B. & Tiraje, S. Determinants of physical functioning in women with knee osteoarthritis. *Aging Clin. Exp. Res.* **0**, 0 (2017).
 77. Morita, Y. *et al.* Factors affecting walking ability in female patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One* **13**, 1–15 (2018).
 78. Kemmler, W. *et al.* Prevalence of sarcopenia in Germany and the corresponding effect of osteoarthritis in females 70 years and older living in the community: results of the FORMoSA study. *Clin. Interv. Aging* **10**, 1565–1573 (2015).
 79. Torii, M. *et al.* Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* **29**, 589–595 (2019).
 80. Cook, SB., LaRoche DP, Villa MR, et al. Blood flow restricted resistance training in older adults at risk of mobility limitations. *Exp Gerontol.* 2017;99:138–145.

81. Beijersbergen, CMI., Granacher, U., Vandervoort, AA., et al. The biomechanical mechanism of how strength and power training improves walking speed in old adults remains unknown. *Ageing Res Rev.* 2013;12(2):618–27.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos achados, a revisão sistemática com meta-análise mostrou que o treinamento resistido de baixa intensidade com restrição do fluxo sanguíneo quando comparado ao treinamento resistido de alta intensidade, mostrou-se similar para variáveis de força muscular, massa muscular e funcionalidade em pacientes com artropatias crônicas. Por outro lado, quando o treinamento resistido de baixa intensidade com restrição do fluxo sanguíneo (TBI-RFS) foi comparado ao treinamento resistido de baixa intensidade sem restrição do fluxo sanguíneo, o TBI-RFS mostrou-se mais eficiente para as variáveis de força muscular e massa muscular. Contudo, em relação à funcionalidade, não houve nenhum efeito favorável para nenhuma das intervenções.

Esses achados apontam o treinamento resistido de baixa intensidade com restrição do fluxo sanguíneo como uma potencial estratégia terapêutica para pacientes com artropatias crônicas. Entretanto, foi encontrado um número baixo de estudos envolvendo o TBI-RFS em pacientes com artropatias crônicas, principalmente relacionados à artrite reumatoide (encontrado apenas um estudo). Além disso, também foi encontrado um alto risco de viés através da ferramenta RoB 2.0. para os estudos em nossa revisão sistemática com meta-análise. Portanto, sugerem-se novos estudos comparando o treinamento resistido de baixa intensidade com restrição do fluxo sanguíneo com o treinamento resistido de alta intensidade e/ou treinamento resistido de baixa intensidade sem restrição do fluxo sanguíneo em pacientes com osteoartrite e artrite reumatoide (artropatias crônicas).

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

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

- a) Prosseguir com o Ensaio Clínico Randomizado envolvendo o treinamento resistido de baixa intensidade com restrição do fluxo sanguíneo (TBI-RFS) em pacientes com artrite reumatoide (AR), o qual foi interrompido devido à pandemia;
- b) Manter as avaliações e comparações do TBI-RFS com o treinamento resistido de baixa intensidade sem restrição de fluxo sanguíneo;
- c) Analisar o efeito agudo do TBI-RFS sobre a resposta inflamatória em pacientes com osteoartrite e artrite reumatoide.

10. ANEXOS

10.1. ANEXO 1: SUPPLEMENTARY APPENDIX FOR THE COMPLETE SEARCH STRATEGY

((Osteoarthritis[MeSH] OR osteoarthritis[All Fields] OR "Arthritis, Degenerative"[All Fields] OR "degenerative arthritis" OR Arthroses[All Fields] OR Arthrosis[All Fields] OR Osteoarthrosis[All Fields] OR "Osteoarthrosis Deformans"[All Fields]) OR (Arthritis, Rheumatoid[MeSH] OR "arthritis, rheumatoid"[All Fields] OR "rheumatoid arthritis"[All Fields]) AND (y_10[Filter])) AND (((resistance[All Fields] OR strength[All Fields] OR resistance[All Fields] OR "high intensity"[All Fields] OR exercise[All Fields]) AND (training[All Fields] OR exercise[All Fields]) AND (y_10[Filter])) AND ((kaatsu[All Fields] OR "blood flow restriction"[All Fields] OR "vascular occlusion"[All Fields] OR "blood flow occlusion"[All Fields] OR ischemic[All Fields] OR "low load resistance"[All Fields] OR "partial vascular"[All Fields] OR "restriction blood flow"[All Fields]) AND (train[All Fields] OR training[All Fields] OR strength[All Fields] OR exercise[All Fields]) AND (y_10[Filter]) AND (y_10[Filter])) AND (y_10[Filter])) AND (y_10[Filter])

Figure 6. Supplementary Appendix for the complete search strategy (PubMed).

10.2. ANEXO 2: PRISMA CHECKLIST

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	58
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	59-60
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	61-62
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	62
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	62
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	63
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	63
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	63
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	63-64
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	64

Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	64
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	65
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	65
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	65

Page 1 of 2

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	65
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	65
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	66
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	67-71
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	76-77
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	71-75
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	71-75
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	76-77
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	71-72
DISCUSSION			

Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	77-79
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	80
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	80
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	81

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

