

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS**

**FACULDADE DE NUTRIÇÃO**

**MESTRADO EM NUTRIÇÃO**

***SARCOPENIA EM DOENÇAS AUTOIMUNES:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE***

**MARIA CECÍLIA COSTA MOREIRA CARDOSO**

**MACEIÓ – 2020**

**MARIA CECÍLIA COSTA MOREIRA CARDOSO**

***SARCOPENIA EM DOENÇAS AUTOIMUNES:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE***

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Nutrição da Universidade Federal de  
Alagoas como requisito à obtenção do  
título de Mestre em Nutrição.

Orientadora: **Prof<sup>a</sup>. Dra. Juliana Célia Farias Santos**  
Faculdade de Nutrição  
Universidade Federal de Alagoas

Co-Orientador: **Prof. Dr. Nassib Bezerra Bueno**  
Faculdade de Nutrição  
Universidade Federal de Alagoas

**MACEIÓ – 2020**

**Catálogo na Fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**  
**Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

C268s    Cardoso, Maria Cecília Costa Moreira.  
          Sarcopenia em doenças autoimunes : uma revisão sistemática e meta-análise / Maria Cecília Costa Moreira Cardoso. – Maceió, 2020.  
          112 f. : il.

          Orientadora: Juliana Célia Farias Santos.  
          Coorientador: Nassib Bezerra Bueno.  
          Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Maceió.

          Bibliografia: f. 70-80.  
          Apêndices: f. 82-108.  
          Anexos: f. 110-112.

          1. Imunidade. 2. Doença crônica. 3. Inflamação. 4. Sistema musculoesquelético. 5. Força muscular. I. Título.

CDU: 612.748.5



**MESTRADO EM NUTRIÇÃO  
FACULDADE DE NUTRIÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS**



Campus A. C. Simões  
BR 104, km 14, Tabuleiro dos Martins  
Maceió-AL 57072-970  
Fone/fax: 81 3214-1160

---

**PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO**

**“SARCOPENIA EM DOENÇAS AUTOIMUNES:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE”**

por

*Maria Cecília Costa Moreira Cardoso*

A Banca Examinadora, reunida aos dois dias do mês de setembro do ano de 2020, considera a candidata **APROVADA**.

*Juliana Célia F Santos*

---

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Juliana Célia Farias Santos  
Faculdade de Nutrição  
Universidade Federal de Alagoas  
(Orientador)

*Thays de Ataíde e Silva*

---

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Thays de Ataíde e Silva  
Faculdade de Nutrição  
Universidade Federal de Alagoas  
(Examinador)

*Patrícia Brazil Pereira Coelho*

---

Dra. Patrícia Brazil Pereira Coelho  
Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes  
Universidade Federal de Alagoas  
(Examinador)

## **DEDICATÓRIA**

Eu dedico a minha amada avó Aldacy Costa (*in memoriam*), aos meus queridos pais Anna Cristina Costa e Josué Cardoso e a minha fiel companheira e irmã Maria Beatriz Costa.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e Nossa Senhora pela força diária em não desistir, pelo amor infinito, por tantas graças recebidas e impossíveis realizados em todos os dias de minha vida e durante essa jornada árdua de trabalho.

Agradeço a minha avó (*in memoriam*) pelo modelo de profissional e ser humano incrível, que me ajudou como inspiração em minha formação.

A minha tão amada mãe, que é meu refúgio, abrigo e fortaleza. Obrigada mãe por tantas renúncias e por todas as oportunidades que me destes. A senhora é meu exemplo.

A minha irmã, por sempre segurar a minha mão, por me amar de todas as formas que se pode amar. Obrigada por acreditar em mim. Você também é minha inspiração.

Ao meu pai, por todo o amor, amizade e carinho. Obrigada pai, por também acreditar em mim.

A toda minha família que também me inspira e celebra comigo minhas vitórias.

A todos os meus amigos, por serem sinais de Deus em meu caminhar. Juntos sempre chegamos mais longe.

Aos meus médicos, muito obrigada por cuidarem de minha saúde.

A minha orientadora Dra. Juliana e meu co-orientador Dr. Nassib, não tenha palavras para agradecer por todo conhecimento e amizade. Vocês são demais, muito obrigada.

Aos pacientes e funcionários do ambulatório que fiz parte, por toda disponibilidade, paciência e humanidade para a realização de outros projetos durante esse curso.

A todos que colaboraram direta ou indiretamente para realização deste estudo e por todos que entenderam minhas ausências nesse período. Muito obrigada.

Sou só gratidão. Vocês fazem parte dessa conquista.

## RESUMO

CARDOSO, M.C.C.M. **Sarcopenia em doenças autoimunes: uma revisão sistemática e meta-análise.** 2020. 112f. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2020.

As doenças autoimunes (DAs) envolvem um grupo heterogêneo de doenças que pode comprometer múltiplos órgãos. Supõe-se que alguma desregulação imune possa reorientar o gasto energético e favorecer uma carência de reservas que alterem o metabolismo. Nesse contexto, a resposta muscular pode seguir distintos padrões, como resultar no desenvolvimento de sarcopenia. Esta é definida como “um distúrbio muscular esquelético progressivo e generalizado”, a qual utiliza a detecção de baixa força muscular como critério diagnóstico primário. Visando contribuir com a discussão do problema, esta dissertação apresenta uma revisão da literatura, que recupera as principais discussões acerca da relação de sarcopenia em DAs, e um artigo original baseado em uma revisão sistemática e meta-análise que teve como objetivo revisar sistematicamente os achados disponíveis sobre a prevalência de sarcopenia em pacientes com DAs, estimar a prevalência dos estudos incluídos, bem como avaliar as fontes substanciais de heterogeneidade. Buscas sistemáticas em bases de dados foram realizadas. Para identificação de sarcopenia foram considerados os critérios diagnósticos recomendados por sociedades científicas, assim como critérios desenvolvidos pelos próprios autores dos estudos, desde que fossem justificados e embasados na literatura existente. Após cada etapa de triagem da seleção dos artigos, a prevalência de sarcopenia em DAs foi estimada. A partir dos resultados constatados nesta revisão e meta-análise, confirma-se que tal abordagem é necessária em resposta as elevadas taxas de morbidade e mortalidade que ambas as disfunções propiciam, a fim de contribuir para melhores desfechos clínicos e terapêuticos para esses pacientes.

**Palavras-chave:** imunidade, doença crônica, inflamação, sistema musculoesquelético, força muscular, imobilidade.

## ABSTRACT

CARDOSO, M.C.C.M. **Sarcopenia in autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. 2020.** 112f. Dissertation (Master in Nutrition) - Graduate Program in Nutrition, Faculty of Nutrition, Federal University of Alagoas, Maceió, 2020.

Autoimmune diseases (ADs) involve a heterogeneous group of diseases that can compromise multiple organs. It is supposed that some immune dysregulation can reorient energy expenditure and favor a lack of reserves that alter metabolism. In this context, muscle response may follow different patterns, resulting in the development of sarcopenia. This is defined as “a generalized and progressive skeletal muscle disorder”, which uses the detection of low muscle strength as the primary diagnostic criterion. Aiming to contribute to the discussion of the problem, this dissertation presents a literature review, which recovers the main ones affect the relationship of sarcopenia in ADs, and an original article based on a systematic review and meta-analysis that aimed to systematically review the available findings. on the prevalence of sarcopenia in patients with ADs, estimated prevalence of the included studies, as well as evaluating as substantial sources of heterogeneity. Systematic searches in databases were performed. To identify sarcopenia, the diagnostic criteria recommended by scientific societies were considered, as well as the criteria developed by the authors of the studies, provided they are justified and based on the existing literature. After each screening step of article selection, the prevalence of sarcopenia in AD was estimated. From the results found in this review and meta-analysis, it is confirmed that such an approach is necessary in response to the high rates of morbidity and mortality that both disorders provide, in order to contribute to better clinical and therapeutic outcomes for these patients.

**Key words:** immunity, chronic disease, inflammation, musculoskeletal system, muscle strength, immobility.



## LISTA DE FIGURAS

### Revisão da literatura:

		Páginas
<b>Figura 1</b>	Interação entre a instalação das doenças autoimunes, degradação muscular e sarcopenia.	22
<b>Figura 2</b>	Consequências sarcopênicas.	26

### Artigo de resultados:

		Página
<b>Figura 1</b>	Fluxograma de busca e seleção dos artigos	41

## LISTA DE TABELAS

### Artigo de resultados:

		Páginas
<b>Tabela 1</b>	Características dos estudos incluídos na meta-análise de prevalência de sarcopenia em indivíduos com doenças autoimunes.	42
<b>Tabela 2</b>	Análise estimada e de subgrupo da prevalência de sarcopenia em doenças autoimunes.	46
<b>Tabela 3</b>	Associação da sarcopenia a doenças autoimunes e por subgrupos de acordo com as características clínicas e metodológicas dos estudos avaliados.	47

### Material suplementar:

		Páginas
<b>Tabela 1</b>	Características dos estudos incluídos.	82
<b>Tabela 2</b>	Prevalência de sarcopenia, critérios diagnósticos e pontos de corte em pacientes com doenças autoimunes.	95
<b>Tabela 3</b>	Qualidade metodológica dos estudos incluídos de acordo com a Escala de Newcastle-Ottawa (NOS).	105

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO GERAL.....</b>	<b>11</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b>	
Aspectos fisiopatológicos das doenças autoimunes e sua relação com a sarcopenia.....	15
<b>3. ARTIGO DE RESULTADOS</b>	
Sarcopenia em doenças autoimunes: uma revisão sistemática e meta-análise.....	33
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>67</b>
<b>5. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>69</b>
<b>6. APÊNDICES.....</b>	<b>81</b>
<b>7. ANEXOS.....</b>	<b>109</b>



As doenças autoimunes (DAs) compreendem um grupo heterogêneo de doenças com envolvimento em múltiplos órgãos, específicos e/ou a nível sistêmico, causando uma série de distúrbios (GOLDBLATT; O'NEILL, 2013). Enquanto sua etiologia permanece obscura, as DAs são consideradas condições crônicas decorrentes da relação entre aspectos genéticos, hormonais e ambientais, que afetam a tolerância do sistema imune contra antígenos do próprio organismo, prejudicando a funcionalidade adequada das respectivas células, tecidos e órgãos (GOLDBLATT; O'NEILL, 2013; VALESINI et al., 2015).

Crescentes evidências apontam para um contínuo aumento das DAs em todo o mundo, com efeitos significativos na morbidade e mortalidade das populações acometidas. Ao analisar as frequências das DAs mundialmente, Lerner, Jeremias e Matthias (2015) identificaram que estas têm apresentado médias de aumento percentual líquido/ano de incidência e prevalência de 19,1% ( $\pm$  43,1) e 12,5% ( $\pm$  7,9), respectivamente, representando um aumento considerável nos últimos 30 anos. Além disso, segundo a Associação Americana de Doenças Autoimunes mais de cem doenças já foram classificadas como autoimunes (MASCOLO; MCNEILL; FERNANDES, 2017).

No Brasil, ainda são escassos os dados epidemiológicos relacionados à prevalência e incidência das DAs. Isto pode ser resultado da falta de notificação compulsória para todas as manifestações/categorias das DAs, de estudos epidemiológicos, avanços clínicos e terapêuticos e políticas públicas de atenção à esse grupo (JÚNIOR, 2017; SCHOFFEN; PRADO, 2011). Uma vez que essas doenças são consideradas como condições crônicas que contribuem para o aumento da carga de doenças crônicas não transmissíveis, segundo a Organização Mundial da Saúde, é provável que também exista um aumento considerável da prevalência das DAs no Brasil (MALTA et al., 2015; WHO, 2005).

As DAs apresentam um amplo espectro, sendo as mais comuns o lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Sjögren, doença celíaca, hepatite autoimune, doença de Graves, colite ulcerativa, doença de Crohn, cirrose biliar primária e doença de Addison (RENGASAMY et al., 2019). Uma característica comum dessas doenças é sua progressão gradativa, podendo proporcionar graves danos aos tecidos acometidos, associado a nenhuma cura definitiva para nenhuma delas (ROSE, 2016).

Considerando os danos provocados pelas DAs, o sistema musculoesquelético apresenta-se como um dos principais sistemas orgânicos afetados. Revela-se como um importante órgão envolvido em interações hormonais e secretor de moléculas implicadas no metabolismo, cujas funções também estão aliadas em processos inflamatórios (LATROCHE et al., 2015; NIAMS, 2016).

Estes processos, presentes em diversos estados crônicos, favorece a quebra do equilíbrio dinâmico do sistema musculoesquelético, que associado a outros fatores, contribui com o aumento da perda muscular. Por sua vez, o declínio da massa muscular impacta, de forma desfavorável, na qualidade de vida dos pacientes e facilita o desenvolvimento de sarcopenia (BONALDO; SANDRI, 2013; BRANDT; PEDERSEN, 2010; KIM; CHOI, 2015; MUÑOZ-CÁNOVES et al., 2013; WANG; YANG; ZHANG, 2016).

Segundo revisão realizada pelo Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em pessoas idosas, sarcopenia é definida como “um distúrbio muscular esquelético generalizado e progressivo que está associado ao aumento da probabilidade de resultados adversos, como incapacidade física, fraturas, quedas e mortalidade”. Para o diagnóstico de sarcopenia, atualmente, a presença de baixa força muscular é o critério chave para provável diagnóstico, confirmado com a detecção de baixa quantidade ou qualidade muscular. Nesse contexto, com a identificação de desempenho físico inadequado há indicativo de sarcopenia grave (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

Diversos fatores de risco contribuem para o desenvolvimento de sarcopenia. Um dos mecanismos envolvidos é a inflamação crônica. Nas DAs, níveis elevados de citocinas inflamatórias, redução de atividade física, elevado gasto energético em repouso e acinesia devido a ocorrência de dores e prejuízos articulares, terapia medicamentosa com uso de glicocorticoides, por exemplo, são condições que aumentam o risco de sarcopenia (NGEULEU et al., 2017; RALL; ROUBENOFF, 2004; TOROPTSOVA et al., 2020).

É fundamental considerar os resultados adversos decorrentes de sarcopenia, incluindo o desenvolvimento de diversas comorbidades metabólicas, como as doenças cardiovasculares, sendo estas as principais responsáveis por alta morbidade e mortalidade (MURDACA et al., 2012; NGEULEU et al., 2017; SHERER; SHOENFELD, 2006; SOLTÉSZ et al., 2011). Essa relação entre sarcopenia e o aumento do risco cardiovascular pode ser decorrente da alteração de diversos mecanismos fisiopatológicos, como a condição de hiperinflamação, em que a sarcopenia se apresenta, sendo capaz de favorecer a inflamação de células cardíacas, os cardiomiócitos; assim como perda da função de outras células, como as mitocôndrias musculares, proporcionando o aumento de espécies reativas de oxigênio e falhas ao estresse oxidativo das mitocôndrias nos cardiomiócitos e endotélio vascular, podendo contribuir para o estabelecimento das doenças cardiovasculares. Além desses mecanismos, a sarcopenia também está vinculada a alguns distúrbios metabólicos (como resistência à insulina e a hipercolesterolemia) (BOENGLER et al., 2017; DU; OH; NO, 2018; LI et al., 2019; WU et al., 2017). Outros estudos revelaram que a composição corporal prejudicada, como em

estados de obesidade sarcopênica e caquexia reumatoide, estão associados a escores de incapacidade e atividade da doença (DAO; DO; SAKAMOTO, 2011; EL MAGHRAOUI et al., 2015; GILES et al., 2008).

Caimmi et al. (2018) ao investigarem a prevalência de sarcopenia e suas correlações com as principais características clínicas em uma coorte de pacientes com esclerose múltipla, obtiveram que quanto maior a duração da doença, maior o risco de sarcopenia. Semelhante, Marighela et al. (2013) constataram que a duração mais longa de uma DA também se relacionou a um maior risco de sarcopenia nos pacientes acometidos, ao avaliarem composição corporal, densidade mineral óssea e ingestão alimentar na população do estudo comparada a um grupo controle.

Tais dados demonstram que a gravidade da doença e sua duração podem ser fatores de risco relevantes para baixa massa muscular e, conseqüentemente para maiores riscos à sarcopenia, possibilitando ainda mais o comprometimento do estado de saúde dessa população. Porém, mais estudos são necessários para elucidar possíveis associações entre sarcopenia e aspectos autoimunes.

Sendo assim, o presente trabalho compreende uma revisão da literatura, que recupera as principais discussões acerca da relação de sarcopenia em DAs, e um artigo original baseado em uma revisão sistemática e meta-análise com o objetivo de estimar a prevalência de sarcopenia em DAs e avaliar as fontes substanciais de heterogeneidade.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

**CARDOSO, M.C.C.M.; BUENO, N.B.; SANTOS, J.C.F. Aspectos fisiopatológicos das doenças autoimunes e sua relação com a sarcopenia.**



## 2.1 Doenças autoimunes

As doenças autoimunes (DAs) são definidas como uma resposta imune às células do próprio organismo, danificando os órgãos e tecidos do corpo (MAZZONE et al., 2019). O sistema imunológico tem como função proteger o organismo contra infecções ou evolução de tumores, através da identificação de proteínas estranhas. Entretanto, devido à combinação de diversos fatores, o sistema imune rompe sua autotolerância e, conseqüentemente, atua contra as auto-proteínas (autoantígenos), favorecendo o desenvolvimento das DAs (TASSINARI et al., 2008).

Atualmente, a etiologia das DAs ainda não está bem definida. Apesar disso, a influência de uma série de condições, como aspectos genéticos, orgânicos e ambientais têm sido considerados como contribuintes para o desenvolvimento dessas doenças. Atuação hormonal, estresse, fármacos, composição dietética, infecções, exposições a substâncias tóxicas, são exemplos desses fatores desencadeadores (AARDA, 2011; NIAMS, 2016, 2018; NIH, 2019; WANG; WANG; GERSHWIN, 2015).

Dados sobre a prevalência das DAs são insuficientes, em particular, de populações não norte americanas e europeias (SARDU et al., 2012). Apesar disso, as DAs têm sido consideradas um relevante problema de saúde pública, apresentando uma prevalência acumulada em torno de 5% a 10% no mundo (COOPER; BYNUM; SOMERS, 2009; MASCOLO; MCNEILL; FERNANDES, 2017; SCANLIN, 2014). As DAs também são consideradas a terceira classe de doença mais habitual, depois do câncer e das doenças cardíacas (NIH, 2019).

Mundialmente, dentre as DAs mais prevalentes encontram-se a doença autoimune da tireoide e diabetes mellitus tipo 1. E dentre as habitualmente diagnosticadas estão o lúpus eritematosos sistêmico, artrite reumatoide, esclerose múltipla e doenças inflamatórias intestinais (NIAMS, 2016; NIAMS, 2018; WANG; WANG; GERSHWIN, 2015).

No Brasil, também são escassos dados epidemiológicos que englobem todas as DAs. Na literatura médica, a maioria, descreve frequências passadas ou prevalências individuais. Deficiência na notificação dessas doenças, aliado a falta de profissionais especialistas, acesso à saúde pública e atenção das autoridades de saúde para as DAs, podem colaborar para esse quadro (STORHEIM; ZWART, 2014).

Segundo uma análise subnacional sistemática para o Estudo da Carga Global de Doenças de 2016 (MARINHO et al., 2018) algumas DAs, como lúpus eritematoso sistêmico, espondilite anquilosante e artrite psoriásica, que foram primeiramente definidas como

desordens musculoesqueléticas, em conjunto com acometimentos musculares, articulares ou tendinosos, continuam entre as dez causas mais frequentes de anos perdidos com incapacidade entre os anos de 1990 e 2016 no Brasil. Isso é observado considerando que as DAs podem prejudicar vários sistemas do corpo, como o musculoesquelético, neurológico, renal, gastrointestinal, endócrino, vascular, cardíaco, pulmonar e, ainda, olho e pele (NIAMS, 2016).

Em relação ao sexo e faixa etária de maior acometimento pelas DAs, as mulheres são as mais atingidas, representando uma taxa por volta de 75% maior que os homens, sendo essencialmente adultas jovens, com desenvolvimento inicial durante a idade fértil (AARDA, 2011; FAIRWEATHER; ROSE, 2004; HAYTER; COOK, 2012; WANG; WANG; GERSHWIN, 2015). Dados ainda apontam que existem DAs consideradas como as dez causas básicas de mortalidade em mulheres com sessenta e cinco anos ou depois dessa idade (MASCOLO; MCNEILL; FERNANDES, 2017; SCANLIN, 2014).

Dentre os principais motivos que influenciam as diferenças observadas entre o sistema imune de homens e mulheres, resultando em maior susceptibilidade para o desenvolvimento das DAs no sexo feminino, destacam-se a existência de dois cromossomos X em mulheres, efeito dos hormônios sexuais e distinção nas respostas a fatores ambientais (RUBTSOVA; MARRACK; RUBTSOV, 2015).

De modo geral, outro aspecto relevante das DAs refere-se a sua carga inflamatória crônica. Durante a inflamação, citocinas são produzidas por células imunológicas e outras classes de células voltadas para normalização imune (ZHANG; AN, 2007). Porém, a reação imune excessiva em condições inflamatórias crônicas torna-se danosa, sendo a razão para o desenvolvimento das DAs (HAPPEL et al., 2005; RUDNER et al., 2007).

## **2.2 Degradação muscular nas DAs**

Os ajustes das respostas imunes são fundamentais para a manutenção do equilíbrio imunológico. O sistema imune envolve uma gama de células responsáveis pela proteção do organismo. Dentre elas, destacam-se as células T e B, células dendríticas e macrófagos. As células T CD4<sup>+</sup>, por exemplo, são denominadas de células auxiliares, visto que elas atuam regulando o papel de outras células envolvidas na resposta imune. Além disso, as células T CD4<sup>+</sup> apresentam papel central na supressão de patógenos e na autotolerância (HAPPEL et al., 2005; RUDNER et al., 2007).

Além dessas funções, as células auxiliares fabricam citocinas que auxiliam a ativar células imunes (HAPPEL et al., 2005; RUDNER et al., 2007). As citocinas, proteínas secretadas por células estromais ou leucócitos, são intermediários fundamentais no começo da resposta inflamatória (JIAN et al., 2018).

O desequilíbrio das respostas imunes gera as DAs (KUWABARA et al., 2017). O processo inflamatório crônico implícito ao desenvolvimento fisiopatológico de doenças crônicas, como as DAs, dentre elas espondiloartrite, doença de crohn e artrite reumatoide, por exemplo, é identificado como um aspecto decisivo no que se refere à composição corporal dos indivíduos acometidos. Dentre as consequências desse processo inflamatório destaca-se a perda de massa muscular (ENGVALL et al., 2010; MIJAC et al., 2010).

Embora existam outros contribuintes responsáveis para alteração musculoesquelética em doenças inflamatórias crônicas, as citocinas pró-inflamatórias são consideradas as principais envolvidas na perda muscular (LONDHE; GUTTRIDGE, 2015). Nesse contexto, já foi demonstrado que essas citocinas estão implicadas no bloqueio ou estímulo das vias de sinalização atingindo a síntese de proteínas e proteólise, impactando no metabolismo muscular (JO et al., 2012).

O músculo esquelético é um extenso órgão, sendo responsável por 40% do peso corporal total de indivíduos não obesos (JANSSEN et al., 2000). A intensa atuação das células musculares, miócitos, além de proporcionar os movimentos necessários para mobilidade, contribui com as funções de demais órgãos. Por meio de miocinas, por exemplo, o tecido muscular relaciona-se com órgãos, como a pele e os ossos, tecido adiposo, sistemas digestivo e cardiovascular e cérebro (GIUDICE; TAYLOR, 2017; HARTWIG et al., 2014). Segundo Tournadre et al. (2019), o músculo esquelético também está, de forma indireta, relacionado na resposta imune, uma vez que atua como um depósito de aminoácidos acessíveis, de modo imediato, para células do sistema imunológico.

Além do sistema musculoesquelético regular as atividades do metabolismo, também é prejudicado pelos resultados decorrentes de alterações sistêmicas. Seu retorno a estímulos do ambiente é monitorado pelo hipotálamo, que agrega sinais imunológicos e endócrinos, assim como condições sobre estado nutricional e atividade física (CLEGG et al., 2013). Desse modo, durante a instalação da inflamação, ocorre uma significativa mudança no equilíbrio desse sistema no que se refere à perda muscular (PÉREZ-BAOS et al., 2018).

Com relação ao equilíbrio imune alterado no decorrer de um processo inflamatório crônico, esse, possui a capacidade de poder favorecer diretamente a diminuição regenerativa de células satélites, facilitando assim o ciclo da sarcopenia. Esta, definida atualmente, como

“um distúrbio muscular esquelético progressivo e generalizado” que pode se instalar consequente à uma doença sistêmica (ALWAY; MYERS; MOHAMED, 2014; CRUZ-JENTOFT et al., 2019; FRANCESCHI; CAMPISI, 2014 ; LONDHE; GUTTRIDGE, 2015). Supõe-se também que essa desregulação do sistema imune possa reorientar o gasto energético e favorecer uma carência de reservas que alteram o metabolismo como um todo (STRAUB, 2017). Segundo Puthuchery et al. (2013) a ligação entre massa muscular, força muscular e inflamação possivelmente apresenta um esclarecimento patogênico com base na ação da inflamação na estabilidade entre síntese e catabolismo proteicos, e, ao nível muscular relacionado à existência de infiltração de macrófagos CD68<sup>+</sup>.

Assim, inúmeros mecanismos musculares de ajuste atuam nessas condições de estresse ou distúrbios metabólicos a fim de recuperar a homeostase. Dentre esses mecanismos podem-se incluir os complexos proteolíticos intracelulares, como o sistema ubiquitina-proteassoma, mecanismos de autofagia, calpaína, cascata de caspases e resposta ao estresse do retículo endoplasmático, como resumido na figura 1. Vale destacar que a alteração e/ou duração desses mecanismos podem gerar perda de massa muscular, através de ativação apoptótica das células musculares ou elevando a proteólise (PÉREZ-BAOS et al., 2018).

Nesse contexto, a resposta muscular pode seguir distintos padrões, como resultar no desenvolvimento de sarcopenia, encontrada no cenário de doenças crônicas (sarcopenia secundária), como as DAs. Na artrite reumatoide, por exemplo, a sarcopenia, tem apresentado peculiaridade na síndrome de caquexia reumatoide generalizada, que afeta órgãos fundamentais e células imunes juntamente com o sistema musculoesquelético, proporcionando uma perda excessiva de massa muscular nos tecidos (PÉREZ-BAOS et al., 2018).

Nesses pacientes com artrite foi descrito que a instalação de sarcopenia não depende da atividade da doença, o que ainda indaga alguns pesquisadores, uma vez que essa condição é fundamentalmente estimulada pela inflamação sistêmica. Com base nisso, supõe-se que o acordo entre diversos sinais propicie o desenvolvimento de sarcopenia nesses pacientes, sendo os que se destacam: diminuição da atividade anabólica, elevado gasto energético pela inflamação, resistência periférica à insulina, concomitante presença de desnutrição e inatividade física (PÉREZ-BAOS et al., 2018). Entretanto, novos estudos são necessários para elucidar o envolvimento dessas vias (LEMMY et al., 2009).

No cenário inflamatório, citocinas inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6), proteína C reativa (PCR) e receptor da interleucina-1 (IL-1R), apresentam-se como instrumentos iniciais da cascata inflamatória que têm sido

correlacionados com redução da massa muscular, incapacidade física, força muscular diminuída assim como desempenho físico prejudicado (BEYER; METS; BAUTMANS, 2012; CESARI et al., 2004, 2012; PETERSON et al., 2016). Essas citocinas inflamatórias contribuem para alteração muscular impulsionando diversas vias moleculares implicadas na perda de massa muscular, favorecendo uma desregulação entre a síntese e catabolismo proteico (BUDUI; ROSSI; ZAMBONI, 2015; JO et al., 2012).

Nessas circunstâncias também é relatado que a instabilidade redox consequente do estresse oxidativo e o ajuste positivo firmado pelos mediadores pró-inflamatórios agem como suporte fisiológico subjacente de transtornos inflamatórios, incluindo a sarcopenia (CHUNG et al., 2009).

Em um estudo que investigou se a presença de anticorpos anti-proteína de reconhecimento de sinal (SRP) e anti-3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase (HMGCR) em pacientes com miopatia autoimune estavam envolvidos em danos musculares, constatou que a atrofia de fibras musculares estava associada a altos níveis de citocinas inflamatórias, dentre eles: TNF- $\alpha$ , IL- 6, e espécies reativas de oxigênio. Outro resultado, foi que *in vitro* esses anticorpos além de contribuírem para o desenvolvimento de atrofia das fibras musculares, aumentaram a transcrição de *MAFbx* e *TRIM63* (genes considerados marcadores de atrofia) (AROUCHE-DELAPERCHE et al., 2017).

Outro estudo recente, avaliou a resposta muscular à artrite crônica em um modelo animal de sarcopenia. Foi constatado que os animais doentes apresentavam diminuição no tamanho muscular e peso, assim como controle positivo de atrogina-1 (uma das ligases de ubiquitina característica do músculo, conhecida como atrogene), tanto na sinóvia como no músculo, refletindo um acréscimo da degradação de proteínas. Esse tipo de resposta indicou que o músculo inflamado contribuiria para o desenvolvimento da sarcopenia, por meio de um processo de atrofia autócrina provocada pela secreção de mediadores pró-inflamatórios originados de músculos (LITTLE et al., 2017).

Resultado semelhante, foi observado em pacientes com artrite que também apresentaram perda de massa magra associada fundamentalmente à inflamação instalada, catabolismo proteico e elevado gasto energético em repouso (CHALLAL et al., 2016). Outras pesquisas também constatarem resultados parecidos, ao relatarem que a sarcopenia pode estar relacionada e, inclusivamente, ser causada pela inflamação, propiciando a apoptose de miócitos e a proteólise muscular (ARGILÉS et al., 2015; ZEMBRÓN-ŁACNY et al., 2014). Relação positiva entre os parâmetros inflamatórios e sarcopenia também foi observada no

estudo de Visser et al. (2002) que evidenciam a relação inversa entre os parâmetros e a força de preensão manual.

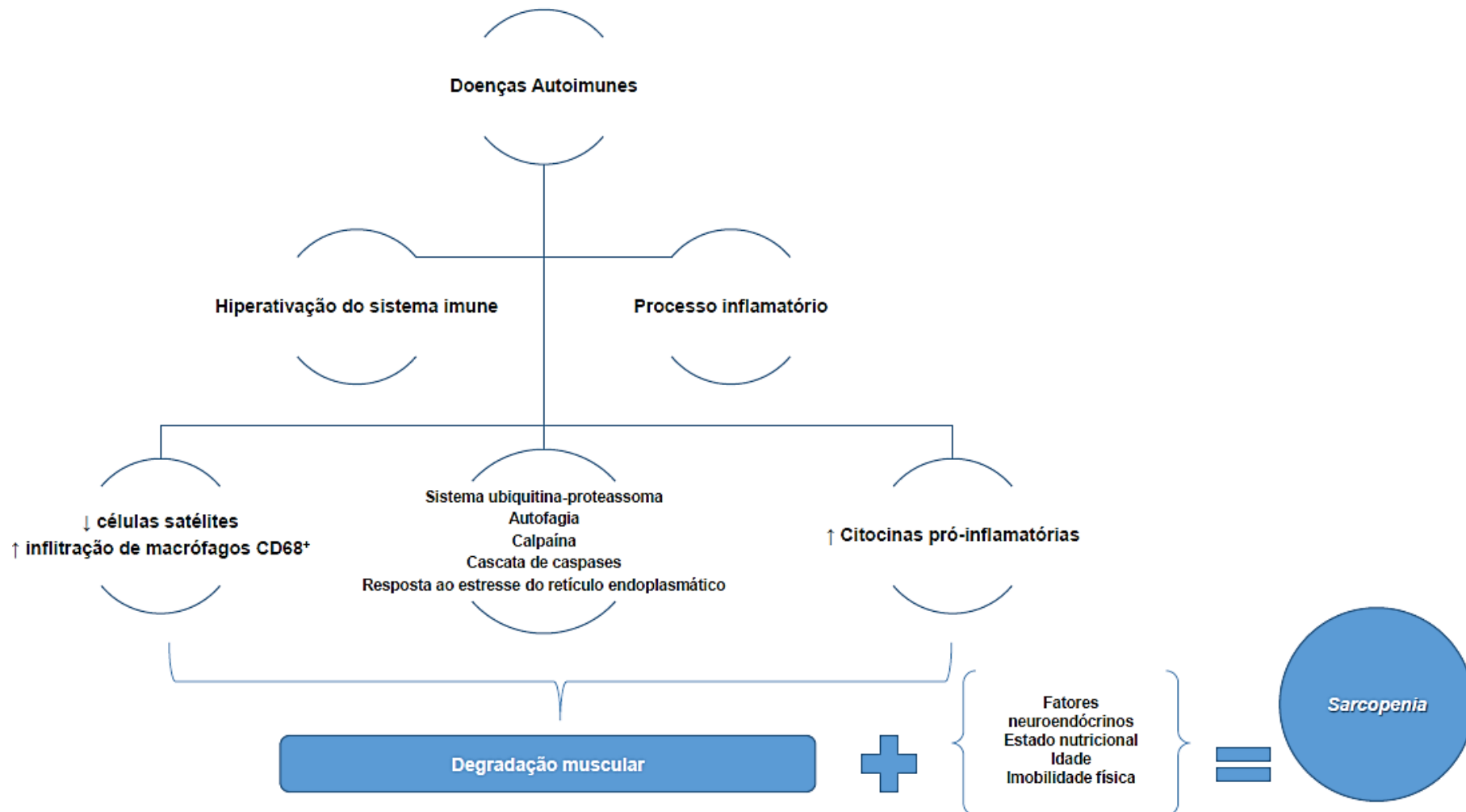
Além dessas funções específicas das citocinas, na maior parte dos processos inflamatórios presentes, elas podem ainda estimular o surgimento de anormalidades em mitocôndrias, de modo a prejudicar a origem ou número dessas organelas, cooperando para a ocorrência da sarcopenia (RAJHANS et al., 2008).

Vale destacar que essa perda muscular também pode ser estimulada pelo uso de glicocorticoides em pacientes com DA em tratamento, devido ao seu efeito negativo de contribuir para inserção de atrofia na musculatura devido à sua ação inibitória do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e sua indução muscular para fornecer miostatina, esta envolvida no aumento do catabolismo muscular (SCHAKMAN et al., 2013).

Importante evidenciar que a perda de massa muscular e possível desenvolvimento de sarcopenia, pode ser intensificada em pacientes com DA, quando outros fatores se associam a esse processo, como dieta inadequada e sedentarismo. Em algumas DAs, a ausência de apetite é identificada, conseqüente à atividade da doença, assim como a sensibilidade gastrointestinal à terapia medicamentosa. Além disso, atrofia muscular, também tem sido reconhecida devido à imobilidade suplementar aos limites físicos decorrentes da presença de algumas DAs (MUNRO; CAPELL, 1997).

Portanto, a patogênese dos danos no sistema musculoesquelético correlacionados com a inflamação sistêmica pode resultar no desenvolvimento de sarcopenia, que tem sido observada em doenças crônicas debilitantes, como as DAs. Todos os possíveis fatores e/ou efeitos associados tornam a sarcopenia uma condição complexa envolvida na saúde como um todo e, que deve ser questionada na intervenção terapêutica dessas doenças.

Sendo assim, é de grande relevância seu melhor detalhamento fisiopatológico, uma vez que seu desenvolvimento pode prejudicar tanto a qualidade quanto a expectativa de vida, especialmente devido à sua relação com doenças cardiovasculares, fraqueza e síndrome metabólica (FUKUDA et al., 2013; KOTLER, 2000; WALSMITH; ROUBENOFF, 2002).



**Figura 1. Interação entre a instalação das doenças autoimunes, degradação muscular e sarcopenia.**

A presença de uma doença autoimune propicia uma desregulação do sistema imunológico que, associado ao processo inflamatório implícito ativam diversos mecanismos de ajustes que, em conjunto com a atuação das citocinas pró-inflamatórias favorecem a degradação muscular. Esta, intensificada com outros fatores que podem estar envolvidos, contribuem para a instalação de sarcopenia.

### 2.3 Sarcopenia: etiologia, epidemiologia e critérios diagnósticos

O cientista americano Irwin Rosenberg em 1989 propôs pela primeira vez o termo “sarcopenia” para caracterizar a redução de massa muscular associada à idade. A partir daí, a sarcopenia foi estabelecida como decorrente do processo de envelhecimento (ROSENBERG, 1989,1997).

Em seguida, outra definição funcional pioneira para sarcopenia, provida por Baumgartner et al. (1995) foi desenvolvida como massa muscular inferior à massa muscular média da população adulta jovem (BAUMGARTNER; HEYMSFIELD; ROCHE, 1995; BAUMGARTNER et al., 1995). Entretanto, uma definição que fosse extensivamente aceita para uso apropriado na prática clínica e na pesquisa começou a ser investigada (CRUZ-JENTOFT et al., 2010).

Esta investigação deu-se uma vez que a sarcopenia apresentava diversos possíveis fatores contribuintes para seu desenvolvimento além do envelhecimento, dentre eles, dieta inadequada, atuação do desenvolvimento na primeira infância, imobilidade ao leito ou sedentarismo, utilização de medicamentos e as doenças crônicas (PADDON-JONES et al., 2008; SAYER et al., 2008; THOMPSON, 2007).

No ano de 2010, o Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Pessoas Idosas (EWGSOP), divulgou uma nova definição que passou a ser largamente utilizada a nível mundial, contribuindo para a melhora na identificação e no cuidado com os indivíduos que apresentassem risco ou desenvolvimento de sarcopenia. Sarcopenia passou então a ser definida como “uma síndrome caracterizada pela perda progressiva e generalizada da massa e força do músculo esquelético com risco de resultados adversos, como incapacidade física, qualidade de vida ruim e morte” (CRUZ-JENTOFT et al., 2010; DELMONICO et al., 2007; GOODPASTER et al., 2006).

Essa versão original de sarcopenia desenvolvida pelo EWGSOP acarretou uma modificação importante naquela época, uma vez que acrescentou a função muscular às antigas definições que apenas consideravam a presença de baixa massa muscular para identificar os casos de sarcopenia (CRUZ-JENTOFT et al., 2010).

No começo de 2018, o EWGSOP (EWGSOP2) uniu-se outra vez para estabelecer se alguma atualização de definição de sarcopenia era evidenciada, e passou a utilizar a baixa força muscular como critério primordial de sarcopenia, considerando que essa medida é a mais fidedigna da função muscular. A partir daí, atualmente, sarcopenia é então definida como “um distúrbio muscular esquelético progressivo e generalizado que está associado ao



aumento da probabilidade de resultados adversos, incluindo quedas, fraturas, incapacidade física e mortalidade” (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

Diante disso, para definição operacional de sarcopenia, o EWGSOP2 utiliza, inicialmente, a constatação de baixa força muscular como possível diagnóstico que se confirma pela detecção de baixa qualidade ou quantidade muscular. Caso essas duas condições sejam identificadas e associadas à presença de baixo desempenho físico o diagnóstico de sarcopenia é tido como grave (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

Essas inserções aconteceram, em parte, em retorno a amplas pesquisas que revelaram que, apesar da perda muscular estar relacionada com a diminuição da força, essa associação não é linear; a redução na força ocorre de forma mais acelerada quando comparada a perda simultânea de massa muscular (GOODPASTER et al., 2006). Outro avanço alcançando refere-se a então identificação da sarcopenia evidentemente como uma doença muscular, apresentando um código internacional de doenças, CID-10-CM, viável para ser utilizado em alguns países para exigir cuidados (VELLAS et al., 2018).

Além da definição atual e mais aceita proposta pelo EWGOP2, existem outras classificações diagnósticas utilizadas, também consequentes de inúmeros grupos de trabalho: Fielding et al. (2011) para o Grupo Internacional de Trabalho sobre Sarcopenia (IWGS); Morley et al. (2011) para a Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders; Chen et al. (2014) para o Grupo de Trabalho Asiático para Sarcopenia (AWGS) e Studenski et al. (2014) para a Fundação para o Projeto de Sarcopenia do National Institutes of Health Biomarkers Consortium (FNHI).

No que se refere à prevalência de sarcopenia há uma grande diversidade devido às condições em que é avaliada como idade, sexo, região populacional, etnia, existência de diferentes valores de corte e escalas de avaliação. Dados apontam que sua prevalência varia entre 5 a 25% na faixa etária de 60 a 70 anos, e 11 a 50% em faixas etárias superiores à 80 anos (JANSSEN, 2011). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a sarcopenia afeta 50 milhões de pessoas e antecipa que esse número afetará até 200 milhões em quarenta anos (CRUZ-JENTOFT et al., 2010; JANSSEN, 2011; PADDON-JONES et al., 2008).

A variedade de pontos de cortes ideais propostos implicam de modo significativo na identificação da sarcopenia (BEAUDART et al., 2014, 2015; DUPUY et al., 2015). Outro fator que limita na prática clínica sua detecção são os equipamentos utilizados em cada uma das técnicas diagnósticas, com alto custo e acesso restrito a esses equipamentos (GUGLIELMI et al., 2016; LOCQUET et al., 2018).

Desse modo, o EWGSOP2 priorizou por apresentar recomendações para diferentes métodos de medição com seus respectivos pontos de cortes sugeridos, com o intuito de contribuir para uma simetria das pesquisas em sarcopenia. Sendo assim, as medidas e as técnicas prioritárias propostas para cada um dos critérios de sarcopenia (força e massa muscular e desempenho), englobam: força de prensão manual, com ponto de corte para baixa força de <27kg para homens e <16kg para mulheres; a quantidade muscular pode ser relatada como massa muscular esquelética (MME) total do corpo, como massa muscular esquelética apendicular (MMEA), ou como área de secção transversal muscular de grupos musculares específicos ou localizações corporais, com pontos de cortes para baixa quantidade muscular para MMEA de <20kg e <15kg ou MMEA /altura<sup>2</sup> com <7kg/m<sup>2</sup> e <5,5kg/m<sup>2</sup> para homens e mulheres, respectivamente, através de técnicas de absorptometria radiológica de dupla energia (DXA) ou por meio de análise de impedância bioelétrica (BIA); e, para avaliação de baixo desempenho físico, através do teste de velocidade de marcha, com ponto de corte recomendado de  $\leq 0,8\text{m}^2$  para ambos os sexos (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

Vale ressaltar que essas novas recomendações do EWGSOP2 estão centralizadas em populações europeias, com emprego de valores referenciais normativos, baseados em indivíduos adultos jovens saudáveis. A partir disso, sempre que viável tais pontos de corte geralmente são estabelecidos em -2 desvios-padrão comparados com os valores médios de referência (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

Em relação às categorias de sarcopenia, em suas definições mais antigas, eram amplamente atribuíveis apenas ao processo de envelhecimento, enquanto que em tantas outras condições, diversas causas podem ser verificadas, dentre elas as doenças crônicas. Desse modo, categorias nomeadas como “primária” e secundária” foram estabelecidas para beneficiar a prática clínica (CRUZ-JENTOFT et al., 2010, 2019). Na categoria primária ou relacionada à idade, a sarcopenia é identificada quando nenhuma outra causa é aparente, enquanto que a secundária é referente quando outros fatores causais, além do processo de envelhecimento, são detectados. Nesta categoria, a sarcopenia pode ser desenvolvida posteriormente a uma doença sistêmica, principalmente as que promovem processos inflamatórios, falência de órgãos e malignidade (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

A imobilidade física, também favorece a instalação de sarcopenia, quer devido ao sedentarismo ou à incapacidade associada à doença (MIJNARENDS et al., 2016). Além desses fatores, a sarcopenia pode ocorrer como consequência da baixa ingestão energética ou proteica, que pode ser originada de condições como má absorção, anorexia ou pouco acesso a alimentos saudáveis (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

Portanto, é de fundamental importância o esclarecimento das possíveis vias envolvidas na instalação da sarcopenia, principalmente devido as relevantes consequências à saúde dos indivíduos acometidos, como as exemplificadas na figura 2.



**Figura. 2. Consequências sarcopênicas.**

O diagnóstico de sarcopenia pode favorecer diversos resultados desfavoráveis. Dentre eles, pode-se destacar a redução do volume de oxigênio máximo, que representa uma avaliação de aptidão cardiorrespiratória contribuindo para redução da atividade física e, conseqüentemente mobilidade insuficiente nesses pacientes. Essas consequências aumentam o risco de fraturas e quedas, o que propicia aumento de incapacidades, dependência, uso de recursos hospitalares e, por fim, aumento nas taxas de mortalidade. Todos esses efeitos sarcopênicos culminam na atenuação da qualidade de vida.

Adaptado de Woo, 2017.

## 2.4 Fisiopatologia da sarcopenia e sarcopenia nas DAs

Grande parte das pesquisas que exploram a sarcopenia em humanos sugere que a perda de massa muscular é promovida especialmente por uma resposta sintética insensível à ingestão alimentar e ao exercício, definida como resistência anabólica (MARKOFSKI et al., 2015; MURTON; GREENHAFF, 2009; WALL et al., 2015).

Além dessa resistência, diversos outros mecanismos estão implicados na fisiopatologia da sarcopenia, através da contribuição de atrofia muscular, fraqueza e miogênese irregular, por exemplo, por intermédio de vias intrínsecas como a autofagia, apoptose, junção neuromuscular, disfunções mitocondriais e inflamação. Além de aspectos extrínsecos, como imobilidade física e estado nutricional (ILICH et al., 2014; KALINKOVICH; LIVSHITS, 2015; KOB et al., 2015; MARZETTI et al., 2014; SAKUMA; AOI; YAMAGUCHI, 2015).

Os amplos estudos em espécies animais também apontam aspectos moleculares, hormonais, celulares e metabólicos como contribuintes para o desenvolvimento de sarcopenia, os quais incluem alteração nas vias de sinais da insulina, elevado estresse oxidativo e disfunção imune; como também expressão exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, desequilíbrio no metabolismo energético e inflamação sistêmica, estes semelhantemente observados em humanos (SAYER et al., 2010).

O destaque para a contribuição da desregulação da insulina para esse processo é compreensível, uma vez que esse hormônio anabólico exerce efeito fundamental nas taxas de produção e degradação de proteínas musculares em indivíduos (ABDULLA et al., 2016). Apesar da ação não ser completamente esclarecida, sabe-se que a insulina favorece o crescimento muscular por meio do IGF-1, produzido por células satélites na renovação dos músculos esqueléticos, contribuindo para recuperação do músculo lesado devido ao acelerado controle da resposta inflamatória (JENNISCHE; SKOTTNER; HANSSON, 1987; PELOSI et al., 2007).

O IGF-1 é acompanhado pela ativação das vias sinalizadoras do fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K) e Akt (ou proteína quinase B) via proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), responsável pelo manejo da síntese proteica e do fator de transcrição forkhead box (FOXO) que participa do monitoramento da degradação proteica (NG et al., 2018).

Esses aspectos hormonais, assim como os demais, têm sido apurados apenas em reduzidos estudos observacionais (AUYEUNG et al., 2011; CLEASBY; JAMIESON; ATHERTON, 2016; GIELEN et al., 2015). Em relação às citocinas inflamatórias associadas,

destacam-se PCR, TNF- $\alpha$ , IL-6, além de algumas glicoproteínas pró-inflamatórias que participam da cascata de coagulação, como o ativador do plasminogênio tecidual (t-PAS), o fator VIII e, ainda, marcadores circulantes e celulares da imunidade inata (HUBBARD et al., 2009; LENG et al., 2009; SERVIDDIO et al., 2009; WALSTON et al., 2002; WESTBURY et al., 2018).

Dentre as citocinas inflamatórias, dos diversos mecanismos associados, a IL-6 pode contribuir para a instalação de sarcopenia, através de seus níveis elevados impedindo o anabolismo do tecido muscular no IGF-1 (BARTLETT et al., 2012; CHEUNG; PAIK; MAK, 2010). Não é à toa que esta citocina se sobressai, além de ter sido a primeira miocina detectada (PEDERSEN; FEBBRAIO, 2008). Em pesquisas preliminares foi observado que em condições de distrofia muscular e caquexia, seus níveis também encontram-se elevados. Assim como nesses estados, essa citocina tem ganhado ênfase como um competente biomarcador de sarcopenia, mas sua contribuição estatística ainda situa-se em fase de avaliação (KWAK et al., 2018).

Uma observação importante é que as principais origens dessa citocina, com características pró e anti-inflamatórias, incluem células imunes (como os monócitos/macrófagos estimulados, fibroblastos, células T, células B, neutrófilos, eosinófilos e mastócitos) ou endoteliais e adipócitos (PEDERSEN; STEENBERG; SCHJERLING, 2001). De modo geral, existem ainda muitas discussões sobre o papel da IL-6 na sarcopenia, na qual a ligação entre níveis plasmáticos elevados e incapacidade, pode ser o elo principal (MIKÓ et al., 2018).

Com relação aos mecanismos específicos do sistema imunológico que possam estar envolvidos no desenvolvimento da sarcopenia ainda estão sob investigação. Há portanto, uma escassez de estudos que verifiquem, de fato, a relação entre os aspectos autoimunes das DAs e sarcopenia, sendo relatado em sua maioria as alterações na força muscular e desempenho físico que os pacientes acometidos apresentam e, em outros, a contribuição desse sistema na mediação de processos inflamatórios (JONES et al., 2019).

Células imunes, como monócitos e neutrófilos, fazem parte das subpopulações de leucócitos diversos, com funções críticas fundamentais no sistema imune e na inflamação. Os neutrófilos, por exemplo, refletem de 40-70% do número de leucócitos, que apresentam importante atuação na inflamação e na imunidade inata. Enquanto que em ambos sistemas imunes (inato e adaptativo), os monócitos representam maior criticidade. Essas células imunes também produzem inúmeros mediadores de citocinas, também identificados como monocinas, que sustentam e controlam a inflamação, compreendendo a IL-6 (LENG et al., 2009).

Já foi observado que essa produção ocorre em condições fisiopatológicas semelhantes à sarcopenia, como na fragilidade. Isto foi comprovado, em parte, em algumas pesquisas que constatarem monócitos purificados com expressão positiva considerável em *ex vivo* coordenada por lipopolissacarídeos (LPS) e não lipopolissacarídeos da quimiocina CXCL10 e outras moléculas da via inflamatória na fragilidade (QU et al., 2009a; 2009b).

No cenário das DAs, o desenvolvimento de sarcopenia tem sido avaliado em doenças únicas, como por exemplo, na artrite reumatoide, sem englobar os diversos tipos de DAs, através de variadas abordagens diagnósticas, gerando dados conflitantes sobre os processos patogênicos (BARONE et al., 2018). Além disso, grande parte dos estudos utilizam como critério diagnóstico apenas o índice de massa muscular, não considerando a avaliação da força muscular e do desempenho físico (DAO; DO; SAKAMOTO, 2011; GILES et al., 2008; NGEULEU et al., 2017; TOURNADRE et al., 2017).

Outros aplicam os critérios diagnósticos do EWGSOP (EL MAGHRAOUI et al., 2016; KRAJEWSKA-WŁODARCZYK; OWCZARCZYK-SACZONEK; PLACEK, 2017; TORII et al., 2018). Além do mais, informações sobre as razões etiológicas da sarcopenia e as prováveis ações favoráveis das terapias orientadas para as vias do sistema imune ainda são inconclusivas (EL MAGHRAOUI et al., 2016; TORII et al., 2018).

Na literatura foram relatadas certas contribuições de aspectos imunes no sistema muscular em poucas doenças, como nas miopatias, que apresentam a autoimunidade como parte de sua etiopatogenia. Na dermatomiosite, por exemplo, o processo autoimune presente envolve ativação do sistema complemento nos vasos perimisial e endomisial, apontada pela degradação de complemento ativado nos capilares, atenuação dos capilares e dominância perifascicular do dano da fibra (ARAHATA; ENGEL, 1984; REIMANN et al., 2010). Em outra miopatia, a polimiosite, essa associação é constatada através da agressão de células T CD8<sup>+</sup> citotóxicas a fibras musculares esqueléticas, identificadas no acometimento de fibras do tipo não necróticas por essas células T, assim como macrófagos (ARAHATA; ENGEL, 1984).

Estes, por sua vez, também parecem apresentar alguma contribuição à alteração muscular. Os macrófagos possuem ações em distúrbios inflamatórios crônicos do músculo esquelético. Logo, depois do desenvolvimento de necrose da fibra muscular, independente do motivo, as vias iniciais para o caminho da renovação engloba retirada de resíduos e o fornecimento de células miogênicas novas. O primeiro desses dois processos depende do recrutamento dos macrófagos, o segundo é estabelecido como resultado do estímulo e multiplicação consecutiva por células satélites locais, designadas como células-tronco

musculares (ZAMMIT et al., 2002). Algumas análises mencionam que a relação entre esses dois processos provavelmente não limita-se à conciliação da remoção e regeneração (CHAZAUD et al., 2003; REIMANN et al., 2010; SONNET et al., 2006).

Assim como essas células imunes, um fator participante no sistema imunológico associado ao dano muscular tem sido estudado, identificado como fator inibitório da migração de macrófagos (MIF). Este fator é uma citocina inflamatória, com ações quimiotáticas, proliferativas e antiapoptóticas, produzidas por células T, quando ativadas, e macrófagos (CALANDRA, 1994; REIMANN et al., 2010). Grande parte dos dados na literatura a respeito do MIF na musculatura lisa têm sido identificados em estudos de miopatias inflamatórias e contatos entre células musculares de macrófagos (CHAZAUD et al., 2003; GREENBERG et al., 2002; SONNET et al., 2006).

Essa citocina também apresenta contribuição na homeostase glicídica (SERRE-BEINIER et al., 2010), e uma vez que o músculo esquelético é um órgão essencial para o aproveitamento de glicose, supõe-se que seus níveis circulantes possam representar o *status* metabólico da glicose na sarcopenia (KWAK et al., 2018).

Como citado anteriormente, nas DAs há escassez de estudos que descrevam sua relação com o desenvolvimento de sarcopenia. Maior parte dos estudos referem-se a pesquisas com populações idosas, nas quais associam o processo de envelhecimento com sua instalação. Apesar disso, existem evidências indicativas que uma desregulação no sistema imune participe do processo sarcopênico, principalmente no que se refere aos componentes peculiares das citocinas durante a inflamação observada nessas doenças, embora as relações causais seguem não elucidadas (WILSON et al., 2017).

Em um estudo que avaliou associações entre DAs diagnosticadas e sarcopenia em uma amostra de voluntários de descendência europeia, constatou que os participantes com DAs diagnosticadas (dentre elas artrite, esclerose múltipla, doença celíaca e psoríase) aumentaram as probabilidades de satisfazer os critérios de sarcopenia do EWGSOP. Este estudo também identificou alguns tipos de antígenos leucocitários humano (HLA), condutores de DAs, naquelas estabelecidas, e relatou a necessidade de determinação de mecanismos que possam estar associados à sarcopenia. O estudo destaca a importância de investigar se essas relações são resultantes de efeitos pró-inflamatórios gerais ou se retratam condições subclínicas de processos autoimunes característicos (JONES et al., 2019).

No estudo de Barone et al., (2018) ao avaliarem a prevalência de sarcopenia e a pré-sarcopenia (redução da massa muscular, isoladamente, sem comprometimento da força muscular), baseados no EWGSOP, em pacientes com três diferentes DAs (artrite reumatoide,

espondilite anquilosante e artrite psoriásica), obtiveram que a prevalência de sarcopenia é semelhante entre elas, enquanto a pré-sarcopenia difere significativamente. Os aspectos nutricionais analisados (avaliações quantitativa e qualitativa da ingestão alimentar, além do IMC, peso e altura), não influenciaram a sarcopenia, enquanto a idade  $\geq 60$  anos e a presença alguma incapacidade funcional aumentaram significativamente o risco.

Em uma revisão realizada por Targowski (2017) que investiga a associação da sarcopenia na artrite reumatoide, aponta que os principais motivos para redução de massa muscular durante o curso da doença referem-se ao processo inflamatório crônico desenvolvido, dor crônica, redução de atividade física e elevado gasto energético em repouso.

Em outra investigação, também sobre artrite, constatou-se que a anormalidade na composição corporal em mulheres estava significativamente relacionada à soropositividade do fator reumatoide, alteração articular, prejuízo funcional e elevados níveis de PCR (GILES et al., 2008). Outros autores também afirmam a interferência de algumas DAs investigadas na alteração da composição corporal, associada aos escores de incapacidade, atividade da doença e fatores reumatóides. No entanto, a influência e relação exata com a sarcopenia permanecem incompreendidas (DAO; DO; SAKAMOTO, 2011; EL MAGHRAOUI et al., 2015; GILES et al., 2008; NGEULEU et al., 2017).

Outra pesquisa que avaliou as correlações entre sarcopenia, síndrome locomotiva e atividade da DA, identificou outros fatores associados à sarcopenia, sendo significativamente maiores no grupo sarcopênico, os níveis elevados de PCR e metaloproteinase de matriz 3 (MMP3). Esta representa progresso da doença e inflamação das articulações médias e grandes, no entanto, a associação entre MMP3 e o músculo continua indefinível (TADA et al., 2018).

Em relação à influência da imobilidade em pacientes com DA e outras condições crônicas, dados da literatura descrevem que a inatividade física promove uma resposta modificada da liberação de miocinas e resistência a elas, o que propicia uma condição pró-inflamatória que contribui com a sarcopenia, assim como acúmulo de gordura favorecendo o desenvolvimento de agravos cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 e resistência à insulina (DÍAZ et al., 2018).

Quanto à relação do tratamento medicamentoso e as possíveis alterações na composição corporal observadas em pacientes com DA, é relatado que um tratamento a longo prazo com administração de altas doses de corticoides apresenta impactos negativos na composição corporal, compreendendo a perda de massa magra e aumento de massa gorda (NATSUI et al., 2006). Em um estudo, ao serem investigados os efeitos sobre a composição



corporal de uma única injeção de alta dose de corticosteroide intramuscular para tratar pacientes com artrite reumatoide durante a fase de surto da doença, os autores constataram que houve uma perda significativa de massa magra apendicular estimada e uma tendência de redução de massa magra total em 4 semanas em relação à linha de base (LEMMEY et al., 2018).

Apesar do mecanismo específico implícito à diminuição de massa muscular por glicocorticoides não ser bem estabelecido, a elevada degradação de proteína muscular via indução do sistema catabólico de ubiquitina-proteassoma, consequente do aumento da expressão de atrogenes (genes, como FOXO, Atrogina-1 e MuRF-1, associados na atrofia muscular) e redução de síntese proteica muscular através da via de inibição das vias anabólicas (como mTOR/S6 quinase 1, PI3K/Akt e IGF-1) foram notados (SCHAKMAN et al., 2013).

Vale destacar que a massa muscular reduzida, promovida pela intervenção do tratamento, observada no estudo aqui citado, também é caracterizada como um dos meios que induzem para a diminuição da função física e força nesses pacientes (LEMMEY et al., 2016; SUMMERS et al., 2008; WALSMITH; ROUBENOFF, 2002) cooperando assim, possivelmente, para o desenvolvimento de sarcopenia.

Portanto, as relações entre o impacto da identificação de sarcopenia em pacientes com DAs e dos possíveis aspectos autoimunes contribuintes para essa condição ainda não foram totalmente esclarecidos. Isso, possivelmente, devido às diversas vias fisiológicas intermediárias que podem coexistir em ambas as disfunções. Sendo assim, novos questionamentos são necessários em resposta às elevadas taxas de morbidade e mortalidade dessas doenças, auxiliando na investigação para detecção adequada e precoce de sarcopenia e, assim contribuir para melhores desfechos clínicos, propiciando melhora no estado funcional e, consequentemente, na qualidade de vida desses pacientes. Além disso, novas abordagens para essa relação possivelmente tornar-se-ão instrumentos base para o desenvolvimento de políticas públicas, tratamentos mais eficazes e até como prevenção do desenvolvimento de sarcopenia.

### 3 ARTIGO DE RESULTADOS

CARDOSO, M.C.C.M.; MONTEIRO, J.R.S.; MACENA, M.L.; BUENO, N.B.; SANTOS, J.C.F. **Sarcopenia em doenças autoimunes: uma revisão sistemática e meta-análise.** *Clinical Nutrition*: (Classificação A1, segundo os critérios do sistema *Qualis* da CAPES/Área de Nutrição).

## **Sarcopenia in autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis**

Maria Cecília Costa Moreira Cardoso<sup>1</sup>;

Nassib Bezerra Bueno<sup>1</sup>;

João Ronaldo Silva Monteiro<sup>1</sup>;

Mateus de Lima Macena<sup>1</sup>;

Juliana Célia de Farias Santos<sup>1</sup>.

1. Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas, Brazil

### **Corresponding author:**

Juliana Célia de Farias Santos

Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Campus A. C. Simões, BR 104  
Norte, Km 97, Zip Code: 57.072-970 - Tabuleiro do Martins, Maceió, AL, Brasil.

Fone: +55-82-999508922;

E-mail: jcfsnut@hotmail.com.

## ABSTRACT

*Background & aims:* Autoimmune diseases (ADs) involve a heterogeneous group of diseases that can compromise multiple organs. In this context, muscle response may follow different patterns, resulting in the development of sarcopenia. This systematic review and meta-analysis aimed to estimate the prevalence of sarcopenia in ADs and assess potential associated factors.

*Methods:* Systematic searches were performed in MEDLINE (via PubMed), Scopus, Web of Science and LILACS databases. To identify sarcopenia, the diagnostic criteria recommended by scientific societies or the criteria developed by the authors of the studies were considered. The random effect model was used to estimate the prevalence of sarcopenia in individuals with AD. The heterogeneity of the studies was explored by subgroup analyses. To assess the methodological quality, the Newcastle-Ottawa Scale was used.

*Results:* A total of 14505 unique records were selected after checking for duplicates. Fifty studies met the inclusion criteria, with a total of 10,710 individuals. The overall estimate of the prevalence of sarcopenia in AD was 34% (95%CI: 29-40%). In the association analyzes between the prevalence of sarcopenia in AD, we identified high odds ratios in the stratified subgroups.

*Conclusions:* Despite the extensive variability of criteria and diagnostic techniques for detecting sarcopenia, the present review estimated a high prevalence of sarcopenia in AD, which may contribute to the advancement of research that consider the aspects involved in the development of sarcopenia in AD and alert to the need consensus aimed at screening and diagnosing sarcopenia in this population.

**Keywords:** autoimmunity; chronic disease; inflammation; immunity; muscle strength; musculoskeletal system.

## INTRODUCTION

The immune system's function is to protect the body by identifying foreign proteins. However, on some occasions, due to the combination of several factors, the immune system can break its self-tolerance, favoring the development of autoimmune diseases (ADs) [1]. ADs have been considered a relevant public health problem, with a prevalence of around 5% to 10% worldwide [2-4].

In this scenario, it is assumed that an immune dysregulation reorients energy expenditure and favors a lack of reserves that alter metabolism [5]. One of the systems affected in this condition is the musculoskeletal system, affected with a significant homeostatic change, favoring muscle loss [6].

Thus, some authors point out that the link between muscle mass and strength and inflammation, possibly, presents a pathogenic explanation as the basis of the action of inflammation in the stability between protein synthesis and catabolism, and, at the muscle level, related to the existence of macrophage infiltration [7]. From this, the muscle response may follow different patterns, resulting in the development of sarcopenia, investigated in the context of ADs [6]. Currently, the most cited and recently updated definition of sarcopenia is that proposed by the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) as “a generalized and progressive skeletal muscle disorder that is associated with an increased likelihood of adverse outcomes, including falls, fractures, physical disability and mortality” [8,9].

In AD patients, it is believed that some mechanisms contribute to the onset of sarcopenia, such as decreased anabolic activity, high energy expenditure due to inflammation and physical inactivity [6]. In a study that looked at associations between ADs and sarcopenia

in a sample of volunteers, it found that having any diagnosis of AD (including arthritis, multiple sclerosis, celiac disease, and psoriasis) was associated with sarcopenia. This study also identified some types of human leukocyte antigens, conductors of ADs, and reported the need to determine mechanisms that may be associated with sarcopenia [10]. Another investigation, in women with arthritis, found that the abnormality in body composition was significantly related to rheumatoid factor seropositivity, joint alteration, functional impairment and high levels of C-reactive protein [11].

Despite these possible contributing factors for the development of sarcopenia in ADs, there are few studies investigating the prevalence of sarcopenia in a range of ADs. Thus, this study aimed to systematically review the available findings about the prevalence of sarcopenia in patients with ADs, estimate the prevalence from the included studies, as well as assess the substantial sources of heterogeneity.

## **METHODS**

This systematic review was reported following the indications of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement (PRISMA) [12]. A research protocol was previously published in the Prospective International Registry of Systematic Reviews (PROSPERO), number CRD42020167530, available at [www.crd.york.ac.uk/prospero](http://www.crd.york.ac.uk/prospero).

### **Search strategy**

Two reviewers independently performed a systematic search in the following databases: MEDLINE (via Pubmed), Scopus, Web of Science and LILACS from the base conceptions until March 2021. The keywords chosen for the search were identified from terms pre-set Medical Subject Heading terms (MeSH) which included: Autoimmune Diseases OR Autoimmune Disease OR Immune System Diseases OR Immune Disorders OR Immune Disorder OR Immunologic Diseases OR Immunologic Disease OR Immunological Diseases

OR Immunological Disease OR Immune Disease OR Immune Diseases AND sarcopenia OR sarcopenias OR “sarcopenic” OR “sarcopenics” OR “autoimmune sarcopenia”. Additional searches of gray literature through GreyLit.org were carried out. Only articles with a title and/or abstract available in English, Portuguese or Spanish were considered. Searches were not restricted by year of publication, sex or age group.

### **Eligibility criteria**

Studies that met the following criteria were selected: 1) the population studied had a diagnosis of some AD; 2) inform the prevalence of sarcopenia in the group of individuals with AD; 3) had used for the diagnosis of sarcopenia consensus criteria recommended by scientific societies and/or criteria developed by study authors, provided they were justified and based on the existing literature. Additionally, studies that examined the association between sarcopenia and AD and provided an appropriate effect estimate for this association (odds ratio, relative risk, or hazard ratio) or data that allowed the calculation of risk estimates and confidence intervals of 95 %, have also been included.

The established exclusion criteria were: 1) studies that failed to define exposure as AD; 2) failed to define the outcome as sarcopenia; 3) duplicate publications of the included studies. Discrepancies in screening articles for eligibility were discussed between the two reviewers to reach a consensus, and if necessary, a third author was consulted.

### **Study selection**

All studies identified from the databases were saved in a reference manager (Mendeley Desktop, 1.19.4, Software Mendeley Ltd, Netherlands). Duplicates from the initial search records using the software were excluded. Then, the articles were selected according to the eligibility criteria. Initially, titles and abstracts of all studies were reviewed for eligibility. Subsequently, the studies identified as eligible were evaluated in full text, and finally included in the final qualitative synthesis. In the stage of confirmation of eligibility, an adapted

standardized evaluation form was used, containing the eligibility criteria, in order to record the reasons for exclusion in this stage. Each stage of study selection was conducted by the two reviewers independently and reviewed, and any disagreement was resolved through discussion.

### **Data extraction**

The following data were extracted from the studies selected as eligible: authors, year of publication, country, study design, number of participants, gender, age, type of AD, duration of AD, use and dosage of medications, prevalence of sarcopenia, criteria used for diagnosis of sarcopenia (encompassing methods and cut-off points), estimates (odds ratio, relative risk, or hazard ratio) and its corresponding confidence interval or standard error. In longitudinal studies, only baseline data were included. Data were independently extracted by the reviewers and divergences were clarified by consensus.

### **Quality assessment**

To assess the quality of the included studies, the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was used for cohort and case-control studies and an alternative version of the NOS for cross-sectional studies [13,14]. This assessment was made by the two reviewers independently and a third reviewer decided the possible contradictions.

The NOS uses a points system, which includes three domains: selection of study participants, comparability of study groups, and result analysis. Each study can receive a maximum of one point in the selection and outcome categories and a maximum of two points in the comparability category. Thus, in the cohort and case-control studies, according to the score variation, a total of  $\geq 7$  points were classified as high-quality studies [13,15]. For cross-sectional studies, the score can range from 0 to 7 points [14,16,17]. A median of  $\geq 4$  points was judged to be of high-quality in these studies, as adopted in the study of Yeung et al. (2019) [18].



## **Statistical analysis**

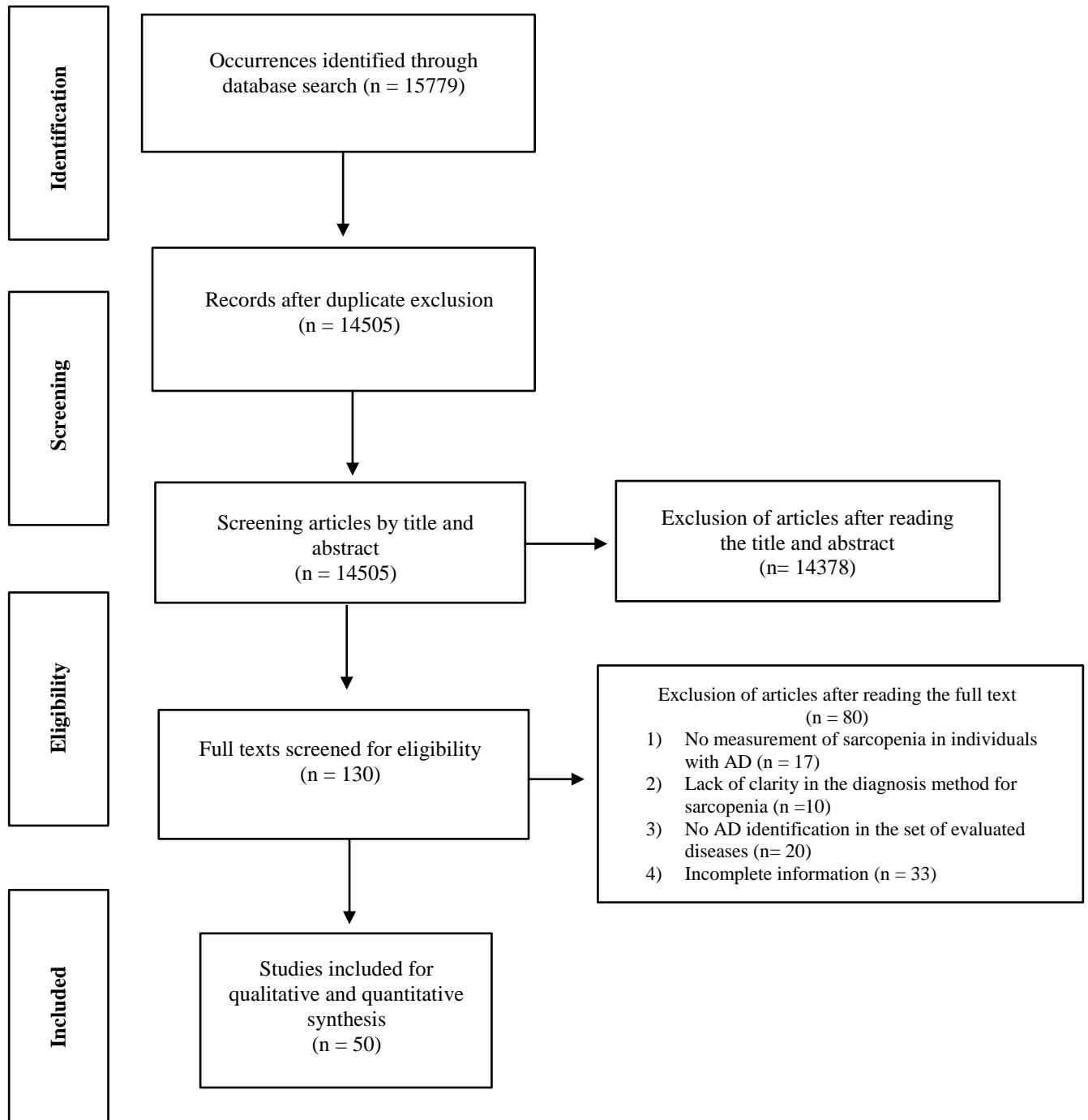
Data were expressed in absolute numbers and proportions. To combine the prevalence of sarcopenia, the DerSimonian and Laird random effect model was used, with stabilization of variances by the Freeman-Tukey method. Likewise, this model was applied to group sarcopenia prevalence rates separately by groups of ADs, definitions of sarcopenia, and diagnostic methods for assessing sarcopenia, presented as percentages and confidence intervals (95%CI). If a study included disease groups and controls, odds ratios (OR) were calculated for sarcopenia and a random-effects model was also applied to group these ORs together.

Heterogeneity was analyzed using the  $I^2$  test. For bilateral p calculation a value  $<0.05$  was considered significant. All meta-analysis methods were performed using STATA (version 12.0, College Station, TX, USA).

## **RESULTS**

### **Search and study selection**

Searches in the databases resulted in 14505 unique occurrences. Based on the inclusion criteria, titles and abstracts were evaluated and 130 articles were selected. At this stage of full-text eligibility, 80 articles were excluded. Thus, 50 articles were included in this review (**Figure 1**).



**Fig. 1** Search and selection flowchart of articles

### Characteristics of included studies

All included studies were published between 2008 and 2021, with a total of 10710 individuals examined and mostly evaluating both sexes. Regarding the location of these studies, European populations were the most studied. The average age of patients with AD

ranged from 7.1 to 76.4 years. For studies with a control group, in this one, the mean age ranged from 39.2 to 64.1 years. As for the design, most studies were cross-sectional. **Table 1** summarizes the characteristics of the 50 studies included [11,19-67]. Twenty-eight different reference sources were used to define the diagnostic criteria for sarcopenia [8,9,65,68-92]. Detailed information extracted from each study is described in **Supplementary Tables 1 and 2**.

### Quality assessment

Based on the assessment of the components of the NOS scales, only the studies by Cravo et al. (2017) [32], Csontos et al. (2017) [33], Flores Quispe et al. (2020) [38], Holt et al. (2016) [39], Labarthe et al. (2020) [41] and Mager et al. (2018) [43] were classified as of low quality, as shown separately in **Supplementary Table 3**. The frequency of studies assessed as high and low methodological quality is shown in **Table 1**.

**Table 1.** Characteristics of the studies included in the meta-analysis of the prevalence of sarcopenia in individuals with autoimmune diseases.

Características dos estudos	n (%)
<b>Continents</b>	
European	20 (40)
American	8 (16)
Asian	14 (28)
African	1 (2)
Oceanic	4 (8)
Transcontinental	3 (6)
<b>Type of study</b>	
Cross-sectional	17 (34)
Cross-sectional with control group	12 (24)

Case-control	3 (6)
Retrospective	12 (24)
Retrospective with control group	2 (4)
Prospective	3 (6)
Intervention study	1 (2)
<hr/>	
<b>Age group</b>	
Adult	30 (60)
Elderly	15 (30)
Adult/Elderly	3 (6)
Child/Adolescent	2 (4)
<hr/>	
<b>Sample size (n)</b>	
< 50	5 (10)
50 - 100	16 (32)
100 - 300	24 (48)
> 300	5 (10)
<hr/>	
<b>Sex</b>	
Female	11 (22)
Male	-
Both	39 (78)
<hr/>	
<b>Autoimmune diseases</b>	
Rheumatoid arthritis	22 (44)
Inflammatory bowel disease	18 (36)
Others	10 (20)
<hr/>	
<b>Duration of disease in years (Mean)</b>	
0 - 5	5 (10)
5 - 10	20 (40)
10 - 15	10 (20)
> 15	1 (2)
Not reported	14 (28)
<hr/>	

<b>Definition of sarcopenia</b>	
International Consensus/Guidelines	24 (48)
Based on other studies/authors	24 (48)
Consensus/guideline + reference study	2 (4)
<b>Diagnostic methods</b>	
Muscle mass + muscle strength + physical performance	9 (18)
Muscle mass + muscle strength	5 (10)
Only muscle mass	36 (72)
<b>Methodological quality</b>	
High	44 (88)
Low	6 (12)

## Meta-analysis

### Prevalence of sarcopenia in autoimmune diseases

Overall estimates of the prevalence of sarcopenia in patients with AD were 34% (95%CI: 29-40%). There was substantial heterogeneity between studies ( $I^2 = 95.29\%$ ,  $p = 0.00$ ), which can be mainly attributed to the clinical and methodological diversity of the populations evaluated. To examine other sources of heterogeneity, we stratified our analysis into three subgroups: 1) based on ADs, 2) based on diagnostic methods for sarcopenia, and 3) based on measurement parameters. **Table 2** shows the estimated and subgroup analysis of the prevalence of sarcopenia in AD.

When analyzing the subgroup of ADs, little difference can be seen in the prevalence of sarcopenia, in which inflammatory bowel diseases (IBD) this was 37% (95%CI: 30-45%), in rheumatoid arthritis (RA) corresponding to 32 % (95%CI: 23-42%) and in the other ADs it is also equivalent to 32% (95%CI: 22-43%). Despite the little variation between these prevalences, in each subgroup of the aforementioned diseases, high heterogeneity was

identified ( $I^2 = 92.67\%$ ,  $p = 0.00$ ;  $I^2 = 97.05\%$ ,  $p = 0.00$ ;  $I^2 = 87, 53\%$ ,  $p = 0.00$ , respectively). With regard to the subgroup of sarcopenia definitions, we were able to identify important differences in prevalence. The subgroup that applied one of the definitions developed by international consensus with other reference studies had the highest prevalence of sarcopenia, corresponding to 57% (95%CI: 50-65%), with no observed heterogeneity. Then, a prevalence of 40% (95%CI: 28-52%) was identified in the subgroup that was based only on criteria produced in other studies. In this subgroup, substantial heterogeneity was found ( $I^2 = 96.83\%$ ,  $p = 0.00$ ). Finally, the lowest prevalence of sarcopenia corresponding to 28% (95%CI: 23-32%) was observed in the subgroup that applied the definitions by consensus or international clinical guidelines, also presenting a high heterogeneity ( $I^2 = 89.01\%$ ,  $p = 0.00$ ).

As for the subgroup referring to the diagnostic methods of sarcopenia, as expected, the studies that used only muscle mass had the highest prevalence of sarcopenia and high heterogeneity (39%; 95%CI: 32-46%;  $I^2 = 96.0$ ,  $p = 0.00$ ). Those studies that used muscle mass and strength showed a reduced prevalence as well as an important heterogeneity identified (22%; 95%CI: 11-34%;  $I^2 = 88.17\%$ ,  $p = 0.00$ ). Similar prevalence was found in studies that used the three sarcopenia measurement parameters (muscle mass, muscle strength and physical performance), such as considerable heterogeneity (23%; 95%CI: 16-31%;  $I^2 = 87.34\%$ ,  $p = 0.00$ ).

**Table 2.** Estimated and subgroup analysis of the prevalence of sarcopenia in autoimmune diseases.

	<b>Studies included (n)</b>	<b>Sarcopenia (n)</b>	<b>Total sample with AD (n)</b>	<b>Grouped prevalence (%)</b>	<b>95%CI</b>
<b>Estimated prevalence</b>	50	2363	7456	34	29-40
<b>Prevalence in subgroups</b>					
<b>Diseases</b>					
Rheumatoid arthritis	22	1451	4735	32	23-42
Inflammatory Bowel Diseases	18	726	2018	37	30-45
Other autoimmune diseases	10	186	703	32	22-43
<b>Definition of sarcopenia</b>					
Other studies + consensus/guidelines	2	98	172	57	50-65
Other studies	24	823	2268	40	28-52
International Consensus/Guidelines	24	1442	5016	28	23-32
<b>Diagnostic methods</b>					
Only muscle mass	36	1930	5749	39	32-46
Muscle mass + muscle strength	5	91	477	22	11-34
Muscle mass + muscle strength + physical performance	9	342	1230	23	16-31

### Association between prevalence of sarcopenia in autoimmune diseases

To assess the association of the prevalence of sarcopenia in individuals with AD, meta-analyses with ORs were performed in the respective studies that allowed this assessment. Overall, the OR for sarcopenia among individuals with AD compared to those without AD was 3.74 (95%CI: 2.75-5.09;  $p < 0.01$ ), with moderate heterogeneity between studies ( $I^2 = 38.2\%$ ;  $p = 0.056$ ). Thus, we also performed analyzes by subgroups according to

the same characteristics used to identify the prevalence described above. **Table 3** shows the association analyzes of sarcopenia in ADs and by subgroups.

In the AD subgroup, RA had the lowest OR for sarcopenia (OR=2.82; 95%CI: 2.18-3.64). In contrast, individuals diagnosed with IBD had a high OR, followed by those with other ADs (OR = 9.18; 95%CI: 5.09-16.57; OR = 5.48; 95%CI: 1.93- 15.53, respectively.). As for the subgroup of definitions of sarcopenia, studies that applied the criteria of consensus or international guidelines identified a higher OR for sarcopenia (OR = 6.02; 95%CI: 3.76-9.63). Similarly, we found in our analyzes that studies that used more diagnostic methods had a higher OR compared to those that used only one parameter (OR = 6.0; 95%CI: 3.06-11.76; OR = 4.98; 95%CI: 1.25-19.83; OR = 3.45; 95%CI: 2.45-4.88, in that order).

**Table 3.** Association of sarcopenia in autoimmune diseases and by subgroups according to the clinical and methodological characteristics of the evaluated studies.

	Studies included (n)	ORs (95%CI)	Heterogeneity (%)
<b>Estimated OR</b>	17	3.74 (2.75 – 5.09)	I <sup>2</sup> = 38.2; p = 0.056
<b>ORs in subgroups</b>			
<b>Diseases</b>			
Rheumatoid arthritis	12	2.82 (2.18 – 3.64)	I <sup>2</sup> = 1.4; p = 0.430
Inflammatory Bowel Diseases	3	9.18 (5.0 – 16.57)	I <sup>2</sup> = 0.0; p = 0.645
Other autoimmune diseases	2	5.47 (1.93 – 15.52)	I <sup>2</sup> = 0.0; p = 0.837
<b>Definition of sarcopenia</b>			
Other studies + consensus/guidelines	-	-	-
Other studies	10	2.86 (2.12 – 3.85)	I <sup>2</sup> = 14.8; p = 0.307
International Consensus/Guidelines	7	6.01 (3.75 – 9.63)	I <sup>2</sup> = 11.7; p = 0.340



<b>Diagnostic methods</b>			
Only muscle mass	14	3.45 (2.44 – 4.88)	$I^2 = 41.9; p = 0.050$
Muscle mass + muscle strength	1	4.98 (1.25 – 19.82)	-
Muscle mass + muscle strength + physical performance	2	6.00 (3.06 – 11.75)	$I^2 = 0.0; p = 0.658$

## DISCUSSION

Based on the results of the meta-analyses performed, the estimated prevalence of sarcopenia in AD was 34%. When exploring studies that reported some association between AD and sarcopenia, we identified an OR of 3.74 for sarcopenia. These findings reveal the disturbing role of inflammation in decreasing muscle mass and strength. Despite the high heterogeneity among the included studies, possibly related to the cultural history of each population, quality of life, ethnic and racial characteristics, dietary practices, body size, the different diagnostic criteria and cutoff points used [77,93], and from the clinical peculiarities of ADs, this finding cannot be taken for granted.

The stratification of data into subgroups of diseases allowed us to observe the high prevalence of sarcopenia regardless of the underlying pathology. In this context, chronic inflammation has been considered a crucial factor for the development of sarcopenia [94,95].

The higher prevalence seen in IBD is similar to some studies that report the prevalence of sarcopenia to be frequent in IBD patients, due to some aspects such as ineffective response to initial treatment, in addition to the association with nutritional problems, high disease activity and surgical complications [32,96-98]. Intestinal microbiota may be associated with inflammation and contribute to the high prevalence of sarcopenia in IBD found in this meta-analysis. In the studies by Bindels and Delzenne (2013) and Bindels et al. (2012) it was suggested that the observed changes in microbiome function and composition may influence muscle tissue by interfering with inflammatory cytokine synthesis and amino acid availability

[99,100]. Such aspects are confirmed in our association results, where in the subgroup analysis of the ADs identified as having a diagnosis of IBD presented the highest OR for sarcopenia.

As for the association analysis, considering all the studies included in our review, when extracting the studies that evaluated some association between the prevalence of sarcopenia in AD, we obtained a high odds ratio. Some studies point to the contribution of the clinical picture of self-reactivity to the intensification and aggravation of inflammation in these patients, providing overexpression of pro-inflammatory cytokines, considered potent contributors to the loss of muscle mass [96,101-103]. Other possible contributing factors seem to be due to the particularities of each group, such as disease activity, prolonged use of medications and reduced mobility [96]. Similar to our finding, in the study by Jones et al. (2019) was found in participants with AD diagnoses increased odds of meeting the criteria for sarcopenia (OR 1.83, 95%CI: 1.74-1.92) [10].

In addition to these factors related to the clinical condition of patients with ADs, a crucial aspect that must be considered in determining the prevalence of sarcopenia refers to the diversity of diagnostic methods for assessing sarcopenia, which contribute to the identification of different prevalence estimates, such as observed in our analyses. Similarly, Pacifico et al. (2020) when carrying out a meta-analysis with the aim of determining the prevalence of sarcopenia, they found a limitation of high heterogeneity in the results of the meta-analyses resulting from the differences between the definitions of sarcopenia used in the included studies [104].

In this review, by subgrouping the definitions used, it can be seen that studies that applied a combination of criteria had a higher prevalence of sarcopenia. On the other hand, those studies that used only the definitions of consensus or clinical guidelines were found to have a lower prevalence estimate. This analysis confirms that the combination of different

definitions, in addition to contributing to variation in the prevalence results, may favor an overestimation of these data, since it provides a multitude of factors considered. On the other hand, when using only revised definitions and developed by consensus with international recommendations for the diagnosis of sarcopenia, there seems to be a more accurate assessment due to the elements aimed at an adequate identification of sarcopenia.

This result can also be confirmed in our association analysis, which found that studies that applied the definitions established by these consensuses had a higher risk of sarcopenia when compared to studies that were based on their own criteria or developed by similar studies. In other words, the practical use of these consensuses allowed for a better and, consequently, greater chance to identify cases of sarcopenia. What could also be seen in our subgroup analysis on the association of diagnostic methods, where we found that the studies that used a greater number of parameters, proposed by the main consensus, were the ones that exhibited the highest odds ratio for sarcopenia.

In this review, we obtained from the analysis of the tools used to characterize sarcopenia that studies that measured only muscle mass had a higher prevalence of sarcopenia than those that used muscle strength or muscle strength and physical performance in addition to mass (39% vs 22% vs 23%). In the study by Mayhew et al. (2019) by documenting similarities and differences between estimates of the prevalence of sarcopenia by definition, the authors also found that diagnoses that included measures of muscle function or physical performance, in addition to muscle mass, provided lower estimates of sarcopenia relative to the unique measures of muscle mass [105].

The present study alerts to some aspects that may justify this result, such as the diversity of techniques for adjusting lean mass for body size in sarcopenia and the need for explanations about its effects, the use of bioimpedance (BIA) measurements having produced estimates prevalence rates higher than dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), as well as

the lack of evidence between gait speed and length used in the studies and the impact on the prevalence of sarcopenia. It is worth noting in this inconstancy of prevalence data that each of these suggested tools have a variety of techniques, as well as cutoff points depending on availability in surveys and reference populations.

The limitations of this review need to be considered. Initially, it is worth noting that the lack of standardization of diagnostic methods, techniques and their respective cutoff points for the determination of sarcopenia favors the opposite and varied prevalences identified, as well as hindering the interpretation of the results. In the context of ADs, in addition to these limitations, the absence of a consensus on sarcopenia in ADs also contributed to a limited and scarce comparability between studies. Another limitation observed refers to the lack of control groups in some studies, making it difficult to accurately interpret the prevalence of sarcopenia. One of the strengths of this review and meta-analysis is that it is the first, to our knowledge, to estimate the overall prevalence of sarcopenia in AD and to assess potential sources of heterogeneity. Another strength of this review was the insertion of almost 100% of high quality studies.

Although the extensive variability of criteria and diagnostic techniques for detecting sarcopenia provides significant heterogeneity between the results, this review evidenced a high prevalence of sarcopenia in the ADs identified in the included studies. In addition, this meta-analysis measured the association between the prevalence of sarcopenia in AD. Therefore, these findings are extremely relevant as they can help advance research that considers the aspects involved in the development of sarcopenia in AD and alert to the need for a consensus aimed at screening and diagnosing sarcopenia in this population. With these measures, favor the attention of health strategies that contribute to the reduction of clinical damage and, consequently, improvement in the quality and life expectancy of these patients.

**Funding:** This work was partially funded by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (Capes), through a scholarship to Maria Cecília Costa Moreira Cardoso.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflicts of interests.

**Author contributions:** Conceptualization: MCCMC, JCFS; Data curation: MCCMC, JRSM; Formal analysis: MCCMC, NBB, MLM; Investigation: MCCMC, JRSM; Methodology: NBB, JCFS; Visualization: NBB, MLM, JCFS; Roles/Writing – Original draft: MCCMC, JRSM, JCFS; Writing – review & editing: NBB, MLM, JCFS.

## References

1. Tassinari OW, Caiazza Jr RJ, Ehrlich JR, Liu BC. Identifying autoantigens as theranostic targets: antigen arrays and immunoproteomics approaches. *Curr Opin Mol Ther* 2008;10(2):107-15.
2. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun* 2009;33(3–4): 197–207.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.09.008>.
3. Mascolo M, McNeill A, Fernandes M. Workshop Autoimmune Diseases – Modern Diseases. <https://www.europarl.europa.eu/committees/en/autoimmune-diseases-modern-diseases/product-details/20170822WKS00741>. [Accessed 19 May 2019].
4. Scanlin A. AutoimmuneDiseases: The Growing Impact.  
[http://www.bstquarterly.com/Assets/downloads/BSTQ/Articles/BSTQ\\_2014-04\\_AR\\_Autoimmune-Disease-The-Growing-Impact.pdf](http://www.bstquarterly.com/Assets/downloads/BSTQ/Articles/BSTQ_2014-04_AR_Autoimmune-Disease-The-Growing-Impact.pdf). [Accessed 12 May 2019].
5. Straub RH. The brain and immune system prompt energy shortage in chronic inflammation and ageing. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13(12):743–751.  
<https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.172>.
6. Pérez-Baos S, Prieto-Potin I, Román-Blas JA, Sánchez-Pernaute O, Largo R, Herrero-

- Beaumont G. Mediators and patterns of muscle loss in chronic systemic inflammation. *Front Physiol* 2018; 9:409. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00409>.
7. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. 2013. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA* 2013;310(15):1591-1600. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278481>.
  8. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39(4):412–423. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>.
  9. 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. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
  10. Jones G, Pilling LC, Kuo C, Kuchel G, Ferrucci L, Melzer D. Sarcopenia and variation in the human leukocyte antigen complex. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2019;75(2):301–308. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz042>.
  11. Giles JT, Ling SM, Ferrucci L, Bartlett SJ, Andersen RE, Towns M, et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: Association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Rheum* 2008;59(6):807–815. <https://doi.org/10.1002/art.23719>.
  12. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffman TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>.
  13. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Hospital Research Institute: University of Ottawa, Ottawa,

- Ontario, Canada. [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). [Accessed 2 May 2019].
14. Modesti, PA, Reboldi G, Cappuccio FP, Agyemang C, Remuzzi G, Rapi S, et al. Panethnic differences in blood pressure in Europe: a Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(1):e0147601. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147601>.
  15. Lo CK, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers to authors assessments. *BMC Med Res Methodol* 2014;14:45. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-45>.
  16. Hermont AP, Oliveira PA, Martins CC, Paiva SM, Pordeus IA, Auad SM. Tooth erosion and eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2014;9(11):111-123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111123>.
  17. Jüni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The Hazards of Scoring the Quality of Clinical Trials for Meta-analysis. *JAMA* 1999;282(11):1054-1060. <https://doi.org/10.1001/jama.282.11.1054>.
  18. Yeung SS, Reijnierse EM, Pham VK, Trappenburg MC, Lim KW, Meskers CG, et al. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;10(3):485–500. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12411>.
  19. Adams DW, Gurwara S, Silver HJ, Horst SN, Beaulieu DB, Schwartz DA, et al. Sarcopenia is common in overweight patients with inflammatory bowel disease and may predict need for surgery. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(7):1182–1186. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001128>.
  20. Aguiar R, Sequeira J, Meirinhos T, Ambrósio C, Barcelos A. SARCOSPA - Sarcopenia in spondyloarthritis patients. *Acta Reumatol Port* 2014;39(4):322–6.

21. Alkan Melikoğlu M. Presarcopenia and its impact on disability in female patients with rheumatoid arthritis. *Arch Rheumatol* 2017;32(1): 53–59.  
<https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2017.6078>.
22. Baker JF, Long J, Ibrahim S, Leonard MB, Katz P. Are men at greater risk of lean mass deficits in rheumatoid arthritis? *Arthritis Care Res* 2015;67(1):112–9.  
<https://doi.org/10.1002/acr.22396>.
23. Bamba S, Sasaki M, Takaoka A, Takahashi K, Imaeda H, Nishida A, et al. Sarcopenia is a predictive factor for intestinal resection in admitted patients with Crohn's disease. *PLoS One* 2017;12(6): e0180036. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180036>.
24. Batsis JA, Mackenzie TA, Jones JD, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ. Sarcopenia, sarcopenic obesity and inflammation: Results from the 1999–2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Nutr.* 2016;35(6):1472–1483.  
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.03.028>.
25. Bouchi R, Fukuda T, Takeuchi T, Nakano Y, Murakami M, Minami I, et al. Association of sarcopenia with both latent autoimmune diabetes in adults and type 2 diabetes: A cross-sectional study. *J Diabetes Complications* 2017;31(6): 992–996.  
<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.02.021>.
26. Brance ML, Di Gregorio S, Pons-Estel BA, Quagliato NJ, Jorfen M, Berbotto G, et al. Prevalence of sarcopenia and whole-body composition in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2020;27(6S):S153-S160.  
<https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001549>.
27. Bryant RV, Ooi S, Schultz CG, Goess C, Grafton R, Hughes J, et al. Low muscle mass and sarcopenia: Common and predictive of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(9):895–906. <https://doi.org/10.1111/apt.13156>.
28. Bryant RV, Schultz CG, Ooi S, Goess C, Costello SP, Vincent AD, et al. Obesity in



- inflammatory bowel disease: Gains in adiposity despite high prevalence of Myopenia and Osteopenia. *Nutrients* 2018;10(9):1192. <https://doi.org/10.3390/nu10091192>.
29. Caimmi C, Caramaschi P, Venturini A, Bertoldo E, Vantaggiato E, Viapiana O, et al. Malnutrition and sarcopenia in a large cohort of patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2018;37(4):987–997. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3932-y>.
30. Ceyhan Dogan S, Hizmetli S, Hayta E, Kaptanoğlu E, Erselcan T, Güler E. Sarcopenia in women with rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol* 2015;2(2): 57–61. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2015.0038>.
31. Corallo C, Fioravanti A, Tenti S, Pecetti G, Nuti R, Giordano N. Sarcopenia in systemic sclerosis: the impact of nutritional, clinical, and laboratory features. *Rheumatol Int* 2019;39(10):1767–1775. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04401-w>.
32. Cravo ML, Velho S, Torres J, Santos MP, Palmela C, Cruz R, et al. Lower skeletal muscle attenuation and high visceral fat index are associated with complicated disease in patients with Crohn’s disease: An exploratory study. *Clin Nutr ESPEN* 2017;21:79–85. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.04.005>.
33. Csontos AA, Molnár A, Piri Z, Pálfi E, Miheller P. Malnutrition risk questionnaire combined with body composition measurement in malnutrition screening in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2017;109(1):26–32. <https://doi.org/10.17235/reed.2016.4557/2016>.
34. Cushing KC, Kordbacheh H, Gee MS, Kambadakone A, Ananthakrishnan AN. Sarcopenia is a novel predictor of the need for rescue therapy in hospitalized ulcerative colitis patients. *J Crohns Colitis* 2018;12(9):1036–1041. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy064>.
35. Dao HH, Do Q, Sakamoto J. Abnormal body composition phenotypes in Vietnamese women with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(7):1250–

1258. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker004>.
36. Delgado-Frías E, González-Gay MA, Muñiz-Montes JR, Rodríguez-Bethencourt MA, González-Díaz A, Díaz-González F, et al. Relationship of abdominal adiposity and body composition with endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(4):516–523.
37. Doerfler B, Allen TS, Southwood C, Brenner D, Hirano I, Sheean P. Medical Nutrition Therapy for Patients with Advanced Systemic Sclerosis (MNT PASS): A Pilot Intervention Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017;41(4):678–684. <https://doi.org/10.1177/0148607115597883>.
38. Flores Quispe SK, Cavaliere A, Weber M, Stramare R, Zuliani M, Quaia E, et al. Sarcopenia in juvenile localized scleroderma: new insights on deep involvement. *Eur Radiol* 2020;30(7): 4091–4097. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06764-2>.
39. Holt DQ, Strauss BJ, Lau KK, Moore GT. Body composition analysis using abdominal scans from routine clinical care in patients with Crohn’s Disease. *Scan J Gastroenterol* 2016;51(7):842–847. <https://doi.org/10.3109/00365521.2016.1161069>.
40. Krajewska-Wlodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Changes in body composition and bone mineral density in postmenopausal women with psoriatic arthritis. *Reumatologia* 2017;55(5):215–221. <https://doi.org/10.5114/reum.2017.71627>.
41. Labarthe G, Dolores M, Verdalle-Cazes M, Charpentier C, Roullee P, Dacher J, et al. Magnetic resonance imaging assessment of body composition parameters in Crohn’s disease. *Dig Liver Dis* 2020;52(8):878–884. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.06.024>.
42. Lee CH, Yoon H, Oh DJ, Lee JM, Choi YJ, Shin CM, et al. The prevalence of sarcopenia and its effect on prognosis in patients with Crohn’s disease. *Intest Res* 2020;18(1):79–84. <https://doi.org/10.5217/ir.2019.00107>.

43. Mager DR, Carroll MW, Wine E, Siminoski K, MacDonald K, Kluthe CL, et al. Vitamin D status and risk for sarcopenia in youth with inflammatory bowel diseases. *Eur J Clin Nutr* 2018;72(4):623–626. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0105-2>.
44. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Okazaki K. Sarcopenia-associated factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Geriatr Gerontol Int* 2019;19(9):907–912. <https://doi.org/10.1111/ggi.13747>.
45. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Okazaki K. Sarcopenia in Japanese younger patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Modern Rheumatology* 2021;31(2):504–505. <https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1740411>.
46. Mori H, Kuroda A, Araki M, Suzuki R, Taniguchi S, Tamaki M, et al. Advanced glycation end-products are a risk for muscle weakness in Japanese patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Investig* 2017;8(3): 377–382. <https://doi.org/10.1111/jdi.12582>.
47. Ngeuleu A, Allali F, Medrare L, Madhi A, Rkain H, Hajjaj-Hassouni N. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatol Int* 2017;37(6):1015–1020. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3665-x>.
48. O'Brien S, Kavanagh RG, Carey BW, Maher MM, O'Connor OJ, Andrews EJ. The impact of sarcopenia and myosteotosis on postoperative outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Eur Radiol Exp* 2018;2(1):37. <https://doi.org/10.1186/s41747-018-0072-3>.
49. Paolino S, Goegan F, Cimmino MA, Casabella A, Pizzorni C, Patanè M, et al. Advanced microvascular damage associated with occurrence of sarcopenia in systemic sclerosis patients: Results from a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38:S65–S72.
50. Pedersen M, Cromwell J, Nau P. Sarcopenia is a predictor of surgical morbidity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(10):1867–1872.

- <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001166>.
51. Pizzoferrato M, De Sire R, Ingravalle F, Mentella MC, Petito V, Martone AM, et al. Characterization of sarcopenia in an IBD population attending an Italian gastroenterology tertiary center. *Nutrients* 2019;11(10):2281. <https://doi.org/10.3390/nu11102281>.
52. Reina D, Gómez-Vaquero C, Díaz-Torné C, Solé JM, Rheumatology Service. Hospital Moisès Broggi. Assessment of nutritional status by dual X-Ray absorptiometry in women with rheumatoid arthritis: A case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(6):e14361. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001436>.
53. Santos MJ, Vinagre F, Canas da Silva J, Gil V, Fonseca JE. Body composition phenotypes in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: A comparative study of Caucasian female patients. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(3):470–476.
54. Schneider SM, Al-Jaouni R, Fillippi J, Wiroth J, Zeanandin G, Arab K, et al. Sarcopenia is prevalent in patients with Crohn's disease in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(11):1562–1568. <https://doi.org/10.1002/ibd.20504>.
55. Siegert E, March C, Otten L, Makowka A, Preis E, Buttgerit F, et al. Prevalence of sarcopenia in systemic sclerosis: Assessing body composition and functional disability in patients with systemic sclerosis. *Nutrition* 2018;55–56:51–55. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.03.046>.
56. Tada M, Yamada Y, Mandai K, Hidaka N. Matrix metalloprotease 3 is associated with sarcopenia in rheumatoid arthritis - results from the CHIKARA study. *Int J Rheum Dis* 2018;21(11):1962–1969. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13335>.
57. Tekgoz E, Colak S, Ates FS, Sonaeren I, Yilmaz S, Cinar M. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: Is it a common manifestation? *Int J Rheum Dis* 2020;23(12):1685–1691. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13976>.

58. Thiberge C, Charpentier C, Gillibert A, Modzelewski R, Dachet J, Savoye G, et al. Lower subcutaneous or visceral adiposity assessed by abdominal computed tomography could predict adverse outcome in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2018;12(12):1429–1437. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy124>.
59. 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* 2019;29(4):589–595. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1510565>.
60. Toroptsova NV, Dobrovolskaya OV, Nikitinskaya OA, Demin NV, Feklistov AY. Frequency of sarcopenia and factors associated with lean mass in women with rheumatoid arthritis. *Ter Arkh* 2020;92(5):15–21. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.05.000622>.
61. Tournadre A, Pereira B, Dutheil F, Giraud C, Courteix D, Sapin V, et al. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8(4):639–646. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12189>.
62. Vlietstra L, Stebbings S, Meredith-Jones K, Abbott JH, Treharne GJ, Waters DL. Sarcopenia in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The association with self-reported fatigue, physical function and obesity. *PLoS One* 2019;14(6): e0217462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217462>.
63. Yamada Y, Tada M, Mandai K, Hidaka N, Inui K, Nakamura H. Glucocorticoid use is an independent risk factor for developing sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis: from the CHIKARA study. *Clin Rheumatol* 2020;39(6):1757–1764. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-04929-4>.
64. Yang CW, Li C, Li T, Liu C, Lin C, Lin W, et al. Association of sarcopenic obesity with higher serum high-sensitivity c-reactive protein levels in Chinese older males - A

- community-based study (Taichung Community Health Study-Elderly, TCHS-E). *PLoS One* 2015;10(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132908>.
65. Zhang T, Cao L, Cao T, Yang J, Gong J, Zhu W, et al. Prevalence of sarcopenia and its impact on postoperative outcome in patients with crohn's disease undergoing bowel resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017a;41(4):592–600. <https://doi.org/10.1177/0148607115612054>.
66. Zhang T, Ding C, Xie T, Yang J, Dai X, Lv T, et al. Skeletal muscle depletion correlates with disease activity in ulcerative colitis and is reversed after colectomy. *Clin Nutr* 2017;36(6):1586–1592. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.10.004>.
67. Zhang L, Mao D, Zhang Q. Correlation between sarcopenia and nailfold microcirculation, serum 25-hydroxycholecalciferol (vitamin D3) and IL-17 levels in female patients with rheumatoid arthritis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomoc Czech Repub* 2020;165(3):264-269. <https://doi.org/10.5507/bp.2020.036>.
68. Choban P, Dickerson R, Malone A, Worthington P, Compher C, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: nutrition support of hospitalized adult patients with obesity. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37(6): 714–744. <https://doi.org/10.1177/0148607113499374>.
69. Lee RC, Wang Z, Heo M, Ross R, Janssen I, Heymsfield SB. Total-body skeletal muscle mass: Development and cross-validation of anthropometric prediction models. *Am J Clin Nutr* 2000;72(3):796–803. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.796>.
70. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147(8):755–763. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009520>.
71. Coin A, Sarti S, Ruggiero E, Giannini S, Pedrazzoni M, Minisola S, et al. Prevalence of Sarcopenia Based on Different Diagnostic Criteria Using DEXA and Appendicular

- Skeletal Muscle Mass Reference Values in an Italian Population Aged 20 to 80. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14(7):507–512. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.02.010>.
72. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick E, Goodpaster B, Nevitt M, et al. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc* 2003;(11):1602–1609. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51534.x>.
73. Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One* 2009;4(9):e7038. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007038>.
74. Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Moriya K, Hino K, Nishiguchi S. Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria. *Hepatol Res* 2016;46(10):951–963. <https://doi.org/10.1111/hepr.12774>.
75. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69(5):547–558. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu010>.
76. Cooper C, Fielding R, Visser M, van Loon LJ, Rolland Y, Orwoll E, et al. Tools in the assessment of sarcopenia. *Calcif Tissue Int* 2013;93(3):201–210. <https://doi.org/10.1007/s00223-013-9757-z>.
77. Chen L, Liu L, Woo J, Assantachai P, Auyeung T, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15(2):95–101. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.11.025>.
78. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women.

- Am J Epidemiol 2004;159(4):413–421. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh058>.
79. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *The Lancet Oncol* 2011;12(5):489–495. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70218-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7).
80. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr* 2015;34(3):335–340. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.03.001>.
81. Hull H, Thornton J, Wang J, Pierson Jr RN, Kaleen Z, Pi-Sunyer X, et al. Fat-free mass index: changes and race/ethnic differences in adulthood. *Int J Obes* 2010;35(1):121-127. <https://doi.org/10.1038/IJO.2010.111>.
82. Schanz S, Fierlbeck G, Ulmer A, Schmalzing M, Kümmerle-Deschner J, Claussen CD, et al. Localized scleroderma: MR findings and clinical features. *Radiology* 2011;260(3):817–824. <https://doi.org/10.1148/radiol.11102136>.
83. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33(5):997–1006. <https://doi.org/10.1139/H08-075>.
84. Kim Y, Lee Y, Chung Y, Lee D, Joo N, Hong D, et al. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in the Korean population based on the fourth Korean National Health and Nutritional Examination Surveys. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67(10):1107–1113. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls071>.
85. Kim J, Shen W, Gallagher D, Jones Jr A, Wang Z, Wang J, et al. Total-body skeletal muscle mass: Estimation by dual-energy X-ray absorptiometry in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 2006;84(5):1014–1020. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.5.1014>.



86. Webber CE, Barr RD. Age and gender-dependent values of skeletal muscle mass in healthy children and adolescents. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012;3(1):25–29. <https://doi.org/10.1007/s13539-011-0042-6>.
87. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: Skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol* 2013;31(12):1539–1547. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2722>.
88. Joglekar S, Asghar A, Mott SL, Johnson BE, Button AM, Clark E, et al. Sarcopenia is an independent predictor of complications following pancreatectomy for adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2015;111(6):771–775. <https://doi.org/10.1002/jso.23862>.
89. Schutz Y, Kyle UU, Pichard C. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in caucasians aged 18-98 y. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(7):953–960. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802037>.
90. Baumgartner RN. Body Composition in Healthy Aging. *Ann N Y Acad Sci* 2000;904(1):437–448. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06498.x>.
91. McLean RR, Shardell MD, Alley DE, Cawthon PM, Fragala MS, Harris TB, et al. 2014. Criteria for clinically relevant weakness and low lean mass and their longitudinal association with incident mobility impairment and mortality: the foundation for the National Institutes of Health (FNIH) sarcopenia project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69(5):576–583. <https://doi.org/10.1093/GERONA/GLU012>.
92. Sanada K, Miyachi M, Tanimoto M, Yamamoto K, Murakami H, Okumura S, et al. A cross-sectional study of sarcopenia in Japanese men and women: Reference values and association with cardiovascular risk factors. *Eur J Appl Physiol* 2010;110(1):57–65. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1473-z>.

93. Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, Ahadi Z, Larijani B, Heshmat R. Prevalence of sarcopenia in the world: A systematic review and meta- analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord* 2017;16:21. <https://doi.org/10.1186/s40200-017-0302-x>.
94. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14(12):877–882. <https://doi.org/10.1016/J.JAMDA.2013.05.009>.
95. Ryall JG, Schertzer JD, Lynch GS. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. *Biogerontology* 2008;9(4):213–228. <https://doi.org/10.1007/S10522-008-9131-0>.
96. An HJ, Tizaoui K, Terrazzino S, Cargnin S, Lee KH, Nam SW, et al. Sarcopenia in autoimmune and rheumatic diseases: a comprehensive review. *Int J Mol Sci* 2020;21(16):1–21. <https://doi.org/10.3390/IJMS21165678>.
97. Ding NS, Malietzis G, Lung PF, Penez L, Yip WM, Gabe S, et al. The body composition profile is associated with response to anti-TNF therapy in Crohn’s disease and may offer an alternative dosing paradigm. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46(9):883–891. <https://doi.org/10.1111/APT.14293>.
98. Ryan E, McNicholas D, Creavin B, Kelly ME, Walsh T, Beddy D. Sarcopenia and inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(1):67–73. <https://doi.org/10.1093/IBD/IZY212>.
99. Bindels LB, Delzenne NM. Muscle wasting: the gut microbiota as a new therapeutic target? *Int J Biochem Cell Biol* 2013;45(10):2186–2190. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCEL.2013.06.021>.
100. Bindels LB, Beck R, Schakman O, Martin JC, De Backer F, Sohet FM, et al. Restoring specific lactobacilli levels decreases inflammation and muscle atrophy markers in an

acute leukemia mouse model. *PLoS One* 2012;7(6): e37971.

<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0037971>.

101. Bryant RV, Trott MJ, Bartholomeusz, Andrews JM. Systematic review: Body composition in adults with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(3): 213–225. <https://doi.org/10.1111/apt.12372>.
102. McKinnell IW, Rudnicki MA. Molecular mechanisms of muscle atrophy. *Cell* 2004;119(7):907–910. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.12.007>.
103. Subramaniam K, Fallon K, Ruut T, Lane D, McKay R, Shadbolt B, et al. Infliximab reverses inflammatory muscle wasting (sarcopenia) in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(5):419–428. <https://doi.org/10.1111/apt.13058>.
104. Pacifico J, Geerlings MA, Reijnierse EM, Phassouliotis C, Lim WK, Maier AB. Prevalence of sarcopenia as a comorbid disease: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol* 2020;131:110801. <https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2019.110801>.
105. Mayhew AJ, Amog K, Phillips S, Parise G, McNicholas PD, De Souza RJ, et al. The prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults, an exploration of differences between studies and within definitions: a systematic review and meta-analyses. *Age Ageing* 2019;48(1):48–56. <https://doi.org/10.1093/AGEING/AFY106.7>

**4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Embora a extensa variabilidade de critérios e técnicas de diagnóstico para detectar sarcopenia forneça heterogeneidade significativa entre os estudos, esta pesquisa, evidenciou uma alta prevalência de sarcopenia nas DAs identificadas nos estudos incluídos da revisão sistemática. Além disso, a meta-análise realizada mediu a associação entre a prevalência de sarcopenia nas DAs. Portanto, esses achados são de extrema relevância, pois podem auxiliar no avanço de pesquisas que considerem os aspectos envolvidos no desenvolvimento da sarcopenia nas DAs e alertem para a necessidade de um consenso específico para o rastreamento e diagnóstico da sarcopenia nessa população.

Além disso, os dados de prevalência no contexto das DAs, cooperam para amenizar consequências adversas que muitas vezes já são observadas em pacientes com DA, como má qualidade de vida, incapacidade e aumento no risco de mortalidade.

Portanto, pesquisas futuras são indispensáveis para uma adequada percepção de sarcopenia no cenário das DAs, afim de assistir no desenvolvimento e implementação de estratégias de saúde que contribuam para a redução dos agravos clínicos e, conseqüentemente, melhora na qualidade e expectativa de vida desses pacientes.



AARDA. The Cost Burden of Autoimmune Disease: The Latest Front in the War on Healthcare Spending. **American autoimmune**, 2011.

ABDULLA, H. et al. Role of insulin in the regulation of human skeletal muscle protein synthesis and breakdown: a systematic review and meta-analysis. **Diabetologia**, v. 59, n. 1, p. 44–55, 24 jan. 2016.

ALWAY, S. E.; MYERS, M. J.; MOHAMED, J. S. Regulation of satellite cell function in sarcopenia. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 6. 2014.

ARAHATA, K.; ENGEL, A. G. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. I: Quantitation of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibers invaded by T cells. **Annals of neurology**, v. 16, n. 2, p. 193–208, ago. 1984.

ARGILÉS, J. M. et al. Cachexia and sarcopenia: mechanisms and potential targets for intervention. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 22, p. 100–106, jun. 2015.

AROUCHE-DELAPECHE, L. et al. Pathogenic role of anti-signal recognition protein and anti-3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase antibodies in necrotizing myopathies: Myofiber atrophy and impairment of muscle regeneration in necrotizing autoimmune myopathies. **Annals of Neurology**, v. 81, n. 4, p. 538–548, 1 abr. 2017.

AUYEUNG, T. W. et al. Testosterone but not estradiol level is positively related to muscle strength and physical performance independent of muscle mass: a cross-sectional study in 1489 older men. **European Journal of Endocrinology**, v. 164, n. 5, p. 811–817, maio 2011.

BARONE, M. et al. Sarcopenia in Patients with Rheumatic Diseases: Prevalence and Associated Risk Factors. **Journal of clinical medicine**, v. 7, n. 12, 1 dez. 2018.

BARTLETT, D. B. et al. The age-related increase in low-grade systemic inflammation (Inflammaging) is not driven by cytomegalovirus infection. **Aging Cell**, v. 11, n. 5, p. 912–915, out. 2012.

BAUMGARTNER, R. N. et al. Cross-sectional age differences in body composition in persons 60+ years of age. **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**, v. 50, n. 6, p. M307-16, nov. 1995.

BAUMGARTNER, R. N.; HEYMSFIELD, S. B.; ROCHE, A. F. Human body composition and the epidemiology of chronic disease. **Obesity research**, v. 3, n. 1, p. 73–95, jan. 1995.

BEAUDART, C. et al. Prevalence of sarcopenia: the impact of different diagnostic cut-off limits. **Journal of musculoskeletal & neuronal interactions**, v. 14, n. 4, p. 425–31, dez. 2014.

BEAUDART, C. et al. Estimation of sarcopenia prevalence using various assessment tools. **Experimental Gerontology**, v. 61, p. 31–37, jan. 2015.

BEYER, I.; METS, T.; BAUTMANS, I. Chronic low-grade inflammation and age-related sarcopenia. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 15, n. 1, p. 12–22, jan. 2012.

BOENGLER, K. et al. Mitochondria and ageing: role in heart, skeletal muscle and adipose tissue. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 8, n. 3, p. 349-369, 1 jun. 2017.

BONALDO, P.; SANDRI, M. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. **Disease Models & Mechanisms**, v. 6, n. 1, p. 25–39, 1 jan. 2013.

BRANDT, C.; PEDERSEN, B. K. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. **Journal of biomedicine & biotechnology**, v. 2010. 2010.

BUDUI, S. L.; ROSSI, A. P.; ZAMBONI, M. The pathogenetic bases of sarcopenia. **Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases**, v. 12, n. 1, p. 22–6, 2015.

CAIMMI, C. et al. Malnutrition and sarcopenia in a large cohort of patients with systemic sclerosis. **Clinical Rheumatology**, v. 37, n. 4, p. 987–997, 1 abr. 2018.

CALANDRA, T. The macrophage is an important and previously unrecognized source of macrophage migration inhibitory factor. **Journal of Experimental Medicine**, v. 179, n. 6, p. 1895–1902, 1 jun. 1994.

CESARI, M. et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**, v. 59, n. 3, p. 242–8, mar. 2004.

CESARI, M. et al. Oxidative Damage, Platelet Activation, and Inflammation to Predict Mobility Disability and Mortality in Older Persons: Results From the Health Aging and Body Composition Study. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 67A, n. 6, p. 671–676, 1 jun. 2012.

CHALLAL, S. et al. Cachexia and adiposity in rheumatoid arthritis. Relevance for disease management and clinical outcomes. **Joint Bone Spine**, v. 83, p. 127–133, 2016.

CHAZAUD, B. et al. Satellite cells attract monocytes and use macrophages as a support to escape apoptosis and enhance muscle growth. **The Journal of Cell Biology**, v. 163, n. 5, p. 1133–1143, 8 dez. 2003.

CHEN, L.-K. et al. Sarcopenia in Asia: Consensus Report of the Asian Working Group for Sarcopenia. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 15, n. 2, p. 95–101, fev. 2014.

CHEUNG, W. W.; PAIK, K. H.; MAK, R. H. Inflammation and cachexia in chronic kidney disease. **Pediatric Nephrology**, v. 25, n. 4, p. 711–724, 29 abr. 2010.

CHUNG, H. Y. et al. Molecular inflammation: Underpinnings of aging and age-related diseases. **Ageing Research Reviews**, v. 8, n. 1, p. 18–30, jan. 2009.

CLEASBY, M. E.; JAMIESON, P. M.; ATHERTON, P. J. Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common co-morbidities. **Journal of Endocrinology**, v. 229, n. 2, p. R67–R81, maio 2016.

CLEGG, A. et al. Frailty in elderly people. **The Lancet**, v. 381, n. 9868, p. 752–762, 2 mar. 2013.

COOPER, G. S.; BYNUM, M. L. K.; SOMERS, E. C. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: Improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. **Journal of Autoimmunity**, v. 33, n. 3–4, p. 197–207, nov. 2009.



CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. **Age and Ageing**, v. 39, n. 4, p. 412–423, 1 jul. 2010.

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, v. 48, n. 1, p. 16-31, 1 jan. 2019.

DAO, H.-H.; DO, Q.-T.; SAKAMOTO, J. Abnormal body composition phenotypes in Vietnamese women with early rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, v. 50, n. 7, p. 1250–1258, 1 jul. 2011.

DELMONICO, M. J. et al. Alternative Definitions of Sarcopenia, Lower Extremity Performance, and Functional Impairment with Aging in Older Men and Women. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 55, n. 5, p. 769–774, maio 2007.

DÍAZ, B. B. et al. Myokines, physical activity, insulin resistance and autoimmune diseases. **Immunology letters**, v. 203, p. 1–5, nov. 2018.

DU, Y.; OH, C.; NO, J. Associations between Sarcopenia and Metabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of obesity & metabolic syndrome**, v. 27, n. 3, p. 175-185, 2018.

DUPUY, C. et al. Searching for a relevant definition of sarcopenia: results from the cross-sectional EPIDOS study. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 6, n. 2, p. 144–154, jun. 2015.

EL MAGHRAOUI, A. et al. Does Rheumatoid Cachexia Predispose Patients with Rheumatoid Arthritis to Osteoporosis and Vertebral Fractures? **The Journal of rheumatology**, v. 42, n. 9, p. 1556–62, set. 2015.

EL MAGHRAOUI, A. et al. Is there a relation between pre-sarcopenia, sarcopenia, cachexia and osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis? **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 17, n. 1, p. 268, 11 dez. 2016.

ENGVALL, I.-L. et al. Infliximab therapy increases body fat mass in early rheumatoid arthritis independently of changes in disease activity and levels of leptin and adiponectin: a randomised study over 21 months. **Arthritis Research & Therapy**, v. 12, n. 5, p. R197, 2010.

FAIRWEATHER, D.; ROSE, N. R. Women and autoimmune diseases. **Emerging infectious diseases**, v. 10, n. 11, p. 2005–11, nov. 2004.

FIELDING, R. A. et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 12, n. 4, p. 249–56, maio 2011.

FRANCESCHI, C.; CAMPISI, J. Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases. **Journals of Gerontology: BIOLOGICAL SCIENCES**, v. 69, n. S1, 2014.

FUKUDA, W. et al. Low body mass index is associated with impaired quality of life in patients with rheumatoid arthritis. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 16, n. 3, p. 297–302, jun. 2013.

- GIELEN, E. et al. Endocrine determinants of incident sarcopenia in middle-aged and elderly European men. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 6, n. 3, p. 242–252, set. 2015.
- GILES, J. T. et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: Association with disease characteristics and pharmacotherapies. **Arthritis & Rheumatism**, v. 59, n. 6, p. 807–815, 15 jun. 2008.
- GIUDICE, J.; TAYLOR, J. M. Muscle as a paracrine and endocrine organ. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 34, p. 49–55, jun. 2017.
- GOLDBLATT, F.; O'NEILL, S. G. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. **The Lancet**, v. 382, n. 9894, p. 797–808, 31 ago. 2013.
- GOODPASTER, B. H. et al. The Loss of Skeletal Muscle Strength, Mass, and Quality in Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 61, n. 10, p. 1059–1064, 1 out. 2006.
- GREENBERG, S. A. et al. Molecular profiles of inflammatory myopathies. **Neurology**, v. 59, n. 8, p. 1170–82, 22 out. 2002.
- GUGLIELMI, G. et al. The role of DXA in sarcopenia. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 28, n. 6, p. 1047–1060, 2 dez. 2016.
- HAPPEL, K. I. et al. Divergent roles of IL-23 and IL-12 in host defense against *Klebsiella pneumoniae*. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 202, n. 6, p. 761–769, 19 set. 2005.
- HARTWIG, S. et al. Secretome profiling of primary human skeletal muscle cells. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics**, v. 1844, n. 5, p. 1011–1017, maio 2014.
- HAYTER, S. M.; COOK, M. C. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. **Autoimmunity reviews**, v. 11, n. 10, p. 754–65, ago. 2012.
- HUBBARD, R. E. et al. Inflammation and frailty measures in older people. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 13, n. 9b, p. 3103–3109, set. 2009.
- ILICH, J. Z. et al. Interrelationship among muscle, fat, and bone: Connecting the dots on cellular, hormonal, and whole body levels. **Ageing Research Reviews**, v. 15, p. 51–60, maio 2014.
- JANSSEN, I. et al. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr. **Journal of Applied Physiology**, v. 89, n. 1, p. 81–88, jul. 2000.
- JANSSEN, I. The epidemiology of sarcopenia. **Clinics in geriatric medicine**, v. 27, n. 3, p. 355–63, ago. 2011.
- JENNISCHE, E.; SKOTTNER, A.; HANSSON, H.-A. Satellite cells express the trophic factor IGF-I in regenerating skeletal muscle. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 129, n. 1, p. 9–15, jan. 1987.
- JIAN, J. et al. Progranulin: A key player in autoimmune diseases. **Cytokine**, v. 101, p. 48–55,

2018.

JO, E. et al. Potential mechanisms underlying the role of chronic inflammation in age-related muscle wasting. **Aging clinical and experimental research**, v. 24, n. 5, p. 412–22, out. 2012.

JONES, G. et al. Sarcopenia and variation in the Human Leukocyte Antigen complex. **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**, 17 fev. 2019.

JÚNIOR, D. **Estudo da prevalência de doenças autoimunes na microrregião de saúde de águas formosas-Minas Gerais-Brasil**. 2017. Disponível em: <[http://acervo.ufvjm.edu.br/jspui/bitstream/1/1636/1/dilceu\\_silveira\\_tolentino\\_junior.pdf](http://acervo.ufvjm.edu.br/jspui/bitstream/1/1636/1/dilceu_silveira_tolentino_junior.pdf)>. Acesso em: 19 abr. 2019.

KALINKOVICH, A.; LIVSHITS, G. Sarcopenia – The search for emerging biomarkers. **Ageing Research Reviews**, v. 22, p. 58–71, jul. 2015.

KIM, T. N.; CHOI, K. M. The implications of sarcopenia and sarcopenic obesity on cardiometabolic disease. **Journal of cellular biochemistry**, v. 116, n. 7, p. 1171–8, jul. 2015.

KOB, R. et al. Sarcopenic obesity: molecular clues to a better understanding of its pathogenesis? **Biogerontology**, v. 16, n. 1, p. 15–29, 7 fev. 2015.

KOTLER, D. P. Cachexia. **Annals of internal medicine**, v. 133, n. 8, p. 622–34, 17 out. 2000.

KRAJEWSKA-WŁODARCZYK, M.; OWCZARCZYK-SACZONEK, A.; PLACEK, W. Changes in body composition and bone mineral density in postmenopausal women with psoriatic arthritis. **Reumatologia**, v. 5, n. 5, p. 215–221, 2017.

KUWABARA, T. et al. The Role of IL-17 and Related Cytokines in Inflammatory Autoimmune Diseases. **Mediators of inflammation**, v. 2017, p. 3908061, 2017.

KWAK, J. Y. et al. Prediction of sarcopenia using a combination of multiple serum biomarkers. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 8574, 5 dez. 2018.

LATROCHE, C. et al. Skeletal Muscle Microvasculature: A Highly Dynamic Lifeline. **Physiology**, v. 30, n. 6, p. 417–27, nov. 2015.

LEMMEY, A. B. et al. Effects of high-intensity resistance training in patients with rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. **Arthritis & Rheumatism**, v. 61, n. 12, p. 1726–1734, 15 dez. 2009.

LEMMEY, A. B. et al. Tight control of disease activity fails to improve body composition or physical function in rheumatoid arthritis patients. **Rheumatology**, v. 55, n. 10, p. 1736–1745, out. 2016.

LEMMEY, A. B. et al. Muscle loss following a single high-dose intramuscular injection of corticosteroids to treat disease flare in patients with rheumatoid arthritis. **European journal of rheumatology**, v. 5, n. 3, p. 160–164, set. 2018.

LENG, S. X. et al. Associations of neutrophil and monocyte counts with frailty in community-dwelling disabled older women: Results from the Women’s Health and Aging Studies I. **Experimental Gerontology**, v. 44, n. 8, p. 511–516, ago. 2009.

LERNER, A.; JEREMIAS, P.; MATTHIAS, T. The World Incidence and Prevalence of

Autoimmune Diseases is Increasing. **International Journal of Celiac Disease**, v. 3, n. 4, p. 151–155, 5 maio. 2015.

LI, C. WEI et al. Circulating factors associated with sarcopenia during ageing and after intensive lifestyle intervention. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 10, n. 3, p. 586–600, 1 jun. 2019.

LITTLE, R. D. et al. Compensatory anabolic signaling in the sarcopenia of experimental chronic arthritis. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 6311, 24 dez. 2017.

LOCQUET, M. et al. Comparison of the performance of five screening methods for sarcopenia. **Clinical epidemiology**, v. 10, p. 71–82, 2018.

LONDHE, P.; GUTTRIDGE, D. C. Inflammation induced loss of skeletal muscle. **Bone**, v. 80, p. 131–142, nov. 2015.

MALTA, D. C. et al. A vigilância e o monitoramento das principais doenças crônicas não transmissíveis no Brasil - Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, n. suppl 2, p. 3–16, dez. 2015.

MARIGHELA, T. F. et al. Risk factors for body composition abnormalities in systemic sclerosis. **Clinical rheumatology**, v. 32, n. 7, p. 1037–1044, jul. 2013.

MARINHO, F. et al. Burden of disease in Brazil, 1990–2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, v. 392, n. 10149, p. 760–775, set. 2018.

MARKOFSKI, M. M. et al. Effect of age on basal muscle protein synthesis and mTORC1 signaling in a large cohort of young and older men and women. **Experimental gerontology**, v. 65, p. 1–7, maio 2015.

MARZETTI, E. et al. Serum levels of C-terminal agrin fragment (CAF) are associated with sarcopenia in older hip fractured patients. **Experimental Gerontology**, v. 60, p. 79–82, dez. 2014.

MASCOLO, M.; MCNEILL, A.; FERNANDES, M. **Workshop Autoimmune Diseases – Modern Diseases**. 2017. Disponível em: <[http://www.europarl.europa.eu/cmsdata/133620/ENVI\\_2017-09\\_WS\\_Autoimmune\\_diseases\\_PE\\_614.174\\_\(Publication\).pdf](http://www.europarl.europa.eu/cmsdata/133620/ENVI_2017-09_WS_Autoimmune_diseases_PE_614.174_(Publication).pdf)>. Acesso em: 12 maio. 2019.

MAZZONE, R. et al. The emerging role of epigenetics in human autoimmune disorders. **Clinical epigenetics**, v. 11, n. 1, p. 34, 2019.

MIJAC, D. D. et al. Nutritional status in patients with active inflammatory bowel disease: prevalence of malnutrition and methods for routine nutritional assessment. **European journal of internal medicine**, v. 21, n. 4, p. 315–9, ago. 2010.

MIJNARENDS, D. M. et al. Physical activity and incidence of sarcopenia: the population-based AGES—Reykjavik Study. **Age and Ageing**, v. 45, n. 5, p. 614–620, set. 2016.

MIKÓ, A. et al. Gender difference in the effects of interleukin-6 on grip strength - a systematic review and meta-analysis. **BMC geriatrics**, v. 18, n. 1, p. 107, 8 dez. 2018.

MORLEY, J. E. et al. Sarcopenia With Limited Mobility: An International Consensus.

- Journal of the American Medical Directors Association**, v. 12, n. 6, p. 403–409, jul. 2011.
- MUÑOZ-CÁNOVES, P. et al. Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? **The FEBS journal**, v. 280, n. 17, p. 4131–48, set. 2013.
- MUNRO, R.; CAPELL, H. Prevalence of low body mass in rheumatoid arthritis: association with the acute phase response. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 56, n. 5, p. 326–9, 1 maio 1997.
- MURDACA, G. et al. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases. **Atherosclerosis**, v. 224, n. 2, p. 309–317, out. 2012.
- MURTON, A. J.; GREENHAFF, P. L. Muscle atrophy in immobilization and senescence in humans. **Current opinion in neurology**, v. 22, n. 5, p. 500–5, out. 2009.
- NATSUI, K. et al. High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass. **Osteoporosis International**, v. 17, n. 1, p. 105–108, 11 jan. 2006.
- NG, T. P. et al. Dysregulated homeostatic pathways in sarcopenia among frail older adults. **Aging cell**, v. 17, n. 6, p. e12842, dez. 2018.
- NGEULEU, A. et al. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: prevalence, influence of disease activity and associated factors. **Rheumatology International**, v. 37, n. 6, p. 1015–1020, 3 jun. 2017.
- NIAMS. **Understanding autoimmune diseases**. 2016. Disponível em: <<https://www.niams.nih.gov/>>. Acesso em: 23 abr. 2019.
- NIAMS. **Autoimmune Diseases**. 2018. Disponível em: <[https://www.niams.nih.gov](https://www.niams.nih.gov/)>. Acesso em: 12 maio. 2019.
- NIH. **Autoimmune Disorders**. 2019. Disponível em: <<https://medlineplus.gov/ency/article/000816.htm>>. Acesso em: 12 maio. 2019.
- PADDON-JONES, D. et al. Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. **The American journal of clinical nutrition**, v. 87, n. 5, p. 1562S–1566S, 1 maio 2008.
- PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. **Physiological Reviews**, v. 88, n. 4, p. 1379–1406, out. 2008.
- PEDERSEN, B. K.; STEENBERG, A.; SCHJERLING, P. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. **The Journal of Physiology**, v. 536, n. 2, p. 329–337, 15 out. 2001.
- PELOSI, L. et al. Local expression of IGF-1 accelerates muscle regeneration by rapidly modulating inflammatory cytokines and chemokines. **The FASEB Journal**, v. 21, n. 7, p. 1393–1402, maio 2007.
- PÉREZ-BAOS, S. et al. Mediators and Patterns of Muscle Loss in Chronic Systemic Inflammation. **Frontiers in physiology**, v. 9, p. 409, 2018.
- PETERSON, M. J. et al. A Novel Analytic Technique to Measure Associations Between Circulating Biomarkers and Physical Performance Across the Adult Life Span. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 71, n. 2, p. 196–

202, fev. 2016.

PUTHUCHEARY, Z. A. et al. Acute Skeletal Muscle Wasting in Critical Illness. **JAMA**, v. 310, n. 15, p. 1591, 16 out. 2013.

QU, T. et al. Upregulated ex vivo expression of stress-responsive inflammatory pathway genes by LPS-challenged CD14(+) monocytes in frail older adults. **Mechanisms of ageing and development**, v. 130, n. 3, p. 161–6, mar. 2009a.

QU, T. et al. Upregulated monocytic expression of CXC chemokine ligand 10 (CXCL-10) and its relationship with serum interleukin-6 levels in the syndrome of frailty. **Cytokine**, v. 46, n. 3, p. 319–24, jun. 2009b.

RAJHANS, R. et al. Modulation of in situ estrogen synthesis by proline-, glutamic acid-, and leucine-rich protein-1: potential estrogen receptor autocrine signaling loop in breast cancer cells. **Molecular Endocrinology**, v. 22, n. 3, p. 649–664, mar. 2008.

RALL, L. C.; ROUBENOFF, R. Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. **Rheumatology**, v. 43, n. 10, p. 1219–1223, 13 jul. 2004.

REIMANN, J. et al. Macrophage migration inhibitory factor in normal human skeletal muscle and inflammatory myopathies. **Journal of neuropathology and experimental neurology**, v. 69, n. 6, p. 654–62, 1 jun. 2010.

RENGASAMY, K. R. R. et al. The role of flavonoids in autoimmune diseases: Therapeutic updates. **Pharmacology & therapeutics**, v. 194, p. 107–131, fev. 2019.

ROSE, N. R. Prediction and Prevention of Autoimmune Disease in the 21st Century: A Review and Preview. **American Journal of Epidemiology**, v. 183, n. 5, p. 403–406, 1 mar. 2016.

ROSENBERG, I. H. Summary comments. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 50, n. 5, p. 1231–1233, 1 nov. 1989.

ROSENBERG, I. H. Sarcopenia: origins and clinical relevance. **The Journal of nutrition**, v. 127, n. 5 Suppl, p. 990S-991S, 1 maio 1997.

RUBTSOVA, K.; MARRACK, P.; RUBTSOV, A. V. Sexual dimorphism in autoimmunity. **Journal of Clinical Investigation**, v. 125, n. 6, p. 2187–2193, 1 jun. 2015.

RUDNER, X. L. et al. Interleukin-23 (IL-23)-IL-17 Cytokine Axis in Murine *Pneumocystis carinii* Infection. **Infection and Immunity**, v. 75, n. 6, p. 3055–3061, 1 jun. 2007.

SAKUMA, K.; AOI, W.; YAMAGUCHI, A. Current understanding of sarcopenia: possible candidates modulating muscle mass. **Pflügers Archiv - European Journal of Physiology**, v. 467, n. 2, p. 213–229, 7 fev. 2015.

SARDU, C. et al. Population Based Study of 12 Autoimmune Diseases in Sardinia, Italy: Prevalence and Comorbidity. **PLoS ONE**, v. 7, n. 3, p. e32487, 2 mar. 2012.

SAYER, A. A. et al. The developmental origins of sarcopenia. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 12, n. 7, p. 427–32, 2008.

SAYER, A. A. et al. The developmental origins of sarcopenia: from epidemiological evidence to underlying mechanisms. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v. 1,

n. 03, p. 150–157, 5 jun. 2010.

SCANLIN, A. **Autoimmune Diseases: The Growing Impact**. 2014. Disponível em: <[http://www.bstquarterly.com/Assets/downloads/BSTQ/Articles/BSTQ\\_2014-04\\_AR\\_Autoimmune-Disease-The-Growing-Impact.pdf](http://www.bstquarterly.com/Assets/downloads/BSTQ/Articles/BSTQ_2014-04_AR_Autoimmune-Disease-The-Growing-Impact.pdf)>. Acesso em: 12 maio. 2019.

SCHAKMAN, O. et al. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 45, n. 10, p. 2163–2172, out. 2013.

SCHOFFEN, J. P. F.; PRADO, I. M. M. Artigos de Revisão: Aspectos Epidemiológicos. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 4, n. 1, p. 73–80, 2011.

SERRE-BEINIER, V. et al. Macrophage migration inhibitory factor deficiency leads to age-dependent impairment of glucose homeostasis in mice. **Journal of Endocrinology**, v. 206, n. 3, p. 297–306, set. 2010.

SERVIDDIO, G. et al. Frailty Syndrome is Associated with Altered Circulating Redox Balance and Increased Markers of Oxidative Stress. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, v. 22, n. 3, p. 819–827, jul. 2009.

SHERER, Y.; SHOENFELD, Y. Mechanisms of Disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. **Nature Clinical Practice Rheumatology**, v. 2, n. 2, p. 99–106, fev. 2006.

SMOLEN, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 76, n. 6, p. 960–977, 1 jun. 2017.

SOLTÉSZ, P. et al. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment. **Autoimmunity reviews**, v. 10, n. 7, p. 416–25, maio 2011.

SONNET, C. et al. Human macrophages rescue myoblasts and myotubes from apoptosis through a set of adhesion molecular systems. **Journal of Cell Science**, v. 119, n. 12, p. 2497–2507, 15 jun. 2006.

STORHEIM, K.; ZWART, J.-A. Musculoskeletal disorders and the Global Burden of Disease study. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 73, n. 6, p. 949–50, 1 jun. 2014.

STRAUB, R. H. The brain and immune system prompt energy shortage in chronic inflammation and ageing. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 13, n. 12, p. 743–751, 12 out. 2017.

STUDENSKI, S. A. et al. The FNIH Sarcopenia Project: Rationale, Study Description, Conference Recommendations, and Final Estimates. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 69, n. 5, p. 547–558, maio 2014.

SUMMERS, G. D. et al. Rheumatoid cachexia: a clinical perspective. **Rheumatology**, v. 47, n. 8, p. 1124–1131, 29 abr. 2008.

TADA, M. et al. Matrix metalloprotease 3 is associated with sarcopenia in rheumatoid arthritis - results from the CHIKARA study. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 21, n. 11, p. 1962–1969, 1 nov. 2018.

TARGOWSKI, T. Sarcopaenia and rheumatoid arthritis. **Reumatologia**, v. 55, n. 2, p. 84–87,

2017.

TASSINARI, O. W. et al. Identifying autoantigens as theranostic targets: antigen arrays and immunoproteomics approaches. **Current opinion in molecular therapeutics**, v. 10, n. 2, p. 107–15, abr. 2008.

THOMPSON, D. D. Aging and sarcopenia. **Journal of musculoskeletal & neuronal interactions**, v. 7, n. 4, p. 344–5, 2007.

TOROPTSOVA, N. V. et al. Frequency of sarcopenia and factors associated with lean mass in women with rheumatoid arthritis. **Terapevticheskii Arkhiv**, v. 92, n. 5, p. 15–21, 2020.

TORII, M. et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. **Modern Rheumatology**, p. 1–7, 11 set. 2018.

TOURNADRE, A. et al. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 8, n. 4, p. 639–646, ago. 2017.

TOURNADRE, A. et al. Sarcopenia. **Joint Bone Spine**. v. 86, n. 3, p. 309 – 314, maio. 2019.

VALESINI, G. et al. Citrullination and autoimmunity. **Autoimmunity Reviews**, v. 14, n. 6, p. 490–497, jun. 2015.

VELLAS, B. et al. Implications of ICD-10 for Sarcopenia Clinical Practice and Clinical Trials: Report by the International Conference on Frailty and Sarcopenia Research Task Force. **The Journal of frailty & aging**, v. 7, n. 1, p. 2–9, 2018.

VISSER, M. et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**, v. 57, n. 5, p. M326-32, maio 2002.

WALL, B. T. et al. Aging Is Accompanied by a Blunted Muscle Protein Synthetic Response to Protein Ingestion. **PloS one**, v. 10, n. 11, p. e0140903, 4 nov. 2015.

WALSMITH, J.; ROUBENOFF, R. Cachexia in rheumatoid arthritis. **International journal of cardiology**, v. 85, n. 1, p. 89–99, set. 2002.

WALSTON, J. et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. **Archives of internal medicine**, v. 162, n. 20, p. 2333–41, 11 nov. 2002.

WANG, J.; YANG, X.; ZHANG, J. Bridges between mitochondrial oxidative stress, ER stress and mTOR signaling in pancreatic  $\beta$  cells. **Cellular signalling**, v. 28, n. 8, p. 1099–104, ago. 2016.

WANG, L.; WANG, F.-S.; GERSHWIN, M. E. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. **Journal of Internal Medicine**, v. 278, n. 4, p. 369–395, out. 2015.

WESTBURY, L. D. et al. Relationships Between Markers of Inflammation and Muscle Mass, Strength and Function: Findings from the Hertfordshire Cohort Study. **Calcified Tissue International**, v. 102, n. 3, p. 287–295, 3 mar. 2018.

WILSON, D. et al. Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system.



**Ageing research reviews**, v. 36, p. 1–10, jul. 2017.

WOO, J. Sarcopenia. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 33, n. 3, p. 305 – 314, ago. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Preventing chronic diseases: a vital investment**. 2005. Disponível em:

<[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43314/9241563001\\_eng.pdf;jsessionid=C423250092FC1BE1D2B762E4B39225A5?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43314/9241563001_eng.pdf;jsessionid=C423250092FC1BE1D2B762E4B39225A5?sequence=1)>. Acesso em: 19 abr. 2019.

WU, M.-Y. et al. New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 10. 2017.

ZAMMIT, P. S. et al. Kinetics of myoblast proliferation show that resident satellite cells are competent to fully regenerate skeletal muscle fibers. **Experimental cell research**, v. 281, n. 1, p. 39–49, 15 nov. 2002.

ZEMBRÓN-LACNY, A. et al. Sarcopenia: monitoring, molecular mechanisms, and physical intervention. **Physiological research**, v. 63, n. 6, p. 683–91, 2014.

ZHANG, J.-M.; AN, J. Cytokines, Inflammation, and Pain. **International Anesthesiology Clinics**, v. 45, n. 2, p. 27–37, 2007.



**APÊNDICE 1 - SUPPLEMENTARY TABLE 1**

**Supplementary Table 1.** Characteristics of included studies.

References	Contry	Type of study	Sample Total, n Groups, n	Male, n (%)	Age in years (mean + SD or Median + IQR)	Autoimmune Disease	Duration in years of the disease Mean (SD) or Median (IQR)	Use of medicines, n (%)	Drug doses
<b>Adams et al. 2017</b>	United States	Retrospective	90	43 (48)	35 (26.50)	Inflammatory bowel disease CD: 76 (85) UC: 14 (15)	Sarcopenics: 4 (2.13) Non-sarcopenic: 6 (2.12)	All patients were using the anti-TNF-alpha drug Biological agent: (15) Infliximab: (37) Steroids: (33) Immunomodulators: (44)	-
<b>Aguiar et al. 2014</b>	Portugal	Case-control	120 Ankylosing spondylitis: 36 Psoriatic arthritis: 24 Control: 60	Ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: 29 (48.2) Control: 26 (43.3)	Ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: 45.5 ± 13.4 Control: 44.9 ± 14.1	Ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis	10.9 ± 11.6	Corticosteroids: Ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: 3 (5) Control: 1 (1.6)	<10mg/day
<b>Alkan Melikoğlu, 2017</b>	Turkey	Cross-sectional with control group	80 RA: 40 Control: 40	-	RA: 48.3 ± 8.3 Control: 46.2 ± 6.9	Rheumatoid arthritis	75.4 ± 68.1 (months)	-	-
<b>Baker et al. 2015</b>	United States	Cross-sectional	190 UCSF Cohort: 141 UPenn Cohort: 49	67 (35.2) UCSF Cohort: 56 (39.7) UPenn Cohort:	UCSF Cohort: 58.6 ± 10.8 UPenn Cohort:	Rheumatoid arthritis	UCSF Cohort: 19.4± 11.1 UPenn Cohort:	Glucocorticoids UCSF Cohort Men: 19 (33.9) Women:	Glucocorticoids UCSF Cohort Men: 0 (0, 2.5) mg/day Women

				Cohort: 11 (22.5)	51.1 ± 13.4		13.5 ± 11.0	31 (36.5)	0 (0, 2.1) mg/day
								UPenn Cohort Men: 3 (27.3) Women: 17 (43.6)	UPenn Cohort: 0 (0, 2.5) mg/day 0 (0, 5) mg/day
								MTX UCSF Cohort Men: (83) Women: (89)	
								UPenn Cohort Men: (64) Women: (64)	
								Biological Therapies UPenn Cohort Men: (73) Women: (62)	
<b>Bamba et al. 2017</b>	Japan	Retrospective	72	CD: 35 (48.6) UC: 18 (25)	CD: 29.0 (25.0 - 37.0)  UC: 39 (28-55) Total sample: 71.1 ± 0.19	Inflammatory bowel disease CD: 43 UC: 29	-	-	-
<b>Batsis et al. 2016</b>	United States	Cross-sectional	2379	Total sample: 2453 (43.5)		Rheumatoid arthritis	-	-	-
<b>Bouchi et al. 2017</b>	Japan	Cross-sectional with control group	269 LADA: 20 T2DM: 208 Control: 41	LADA: 13 (65) T2DM: 131 (63) Control: 22 (54)	LADA: 65 ± 9 T2DM: 65 ± 10 Control: 64 ± 8	Latent Autoimmune Diabetes	LADA: 9 (5-13) T2DM: 9 (7-13) Control: N/D	Patients using glucocorticoids were excluded.	-

<b>Brance et al. 2020</b>	Argentina	Cross-sectional with control group	205 RA: 105 Control: 100	RA: 18 (17) Control: 16 (16)	RA: 53.3 ± 13.4 Control: 52.1 ± 12.6	Rheumatoid arthritis	6.0 (2.5 – 14.0)	Corticosteroids: 60 (62.9)  c-DMARDs/ b-DMARDs: 75 (71.4) / 30 (28.6) TNF- $\alpha$ : 76 (72.4) Other biological medicines: 29 (27,6) Corticosteroids (months) CD: 12 (3-30) UC: 6 (3,2-18)	Corticosteroids: Average dosage: 4.0 (IQR, 0-5.0) mg/day  Use in days: 1440 (IQR, 365–3960)  Cumulative dosage: 8,4 (IQR, 1,8–27,0) g
<b>Bryant et al. 2015</b>	Australia	Cross-sectional	137 CD: 95 UC: 42	CD: 51 (54) UC: 25 (60)	CD: 31 (27 - 39) UC: 30 (22 - 39)	Crohn's Disease and Ulcerative Colitis	CD: 8 (5-13) UC: 6 (2–10)	Current steroids CD: 25 (26) UC: 15 (36)  Steroids $\geq$ 12 months CD: 42 (44) UC: 13 (31)	Corticosteroids (value referring to cumulative months) prednisolone $\geq$ 10 mg/day
<b>Bryant et al. 2018</b>	Australia	Prospective	Baseline and 12 months: 129 24 months: 110  Baseline: CD: 95 UC: 34 12 months:	Baseline and 12 months: 75 (58)  24 months: 62 (58)	Baseline: 31 (25 – 40)  12 months: 33 (26 – 41)  24 months: 33 (27 –	Crohn's Disease and Ulcerative Colitis	7.7 (4.5 – 12.3)	TNF antagonists CD: 51 (54) UC: 4 (10) Current use of steroids Baseline: 38(29) 12 months: 11 (9) 24 months: 7(6)  General biological therapy Baseline: 53 (41) 12 months: 63 (49)	Duration of use (corticosteroids, in months) 28 ± 57 And Baseline: 6 (1-24)

			CD:92 UC: 37 24 months: CD:79 UC: 28		42)			24 months: 59 (54)	
<b>Caimmi et al. 2018</b>	Italy	Prospective	141	22 (15.6)	63 ± 13	Systemic Sclerosis	Sarcopenic: 16 (8) Non-Sarcopenic: 12 (7)	5-Aminosalicylic acid therapy: Baseline: 55 (43) 12 months: 58 (45) 24 months: 53(48)  Immunomodulatory therapy Baseline: 73 (57) 12 months: 78 (60) 24 months: 67 (61) Steroids: 23 (16.3) Immunosuppressants: 49 (34.8) Sarcopenics on steroids: 7 (24.1) Sarcopenics using immunosuppressants: 10 (34.5)	-
<b>Ceyhan Dogan et al. 2015</b>	Turkey	Case-control	60 RA: 30 Control: 30	-	RA: 47.70 ± 5.49 Control: 47.70 ± 5.49	Rheumatoid arthritis	Minimum 2 years	Steroids: 14 DMARD: 24 Biological agents: 10	-
<b>Corallo et al. 2019</b>	Italy	Cross-sectional	62	8 (13.0)	62.0 (3.,0 – 78;0)	Systemic sclerosis	8.0 (6.0 - 14.0)	-	Patients being treated with prednisone (or another equivalent steroid) did not exceed the dose of 10 mg/day
<b>Cravo et al. 2017</b>	Portugal	Retrospective	71	36 (50.7)	43	Crohn's Disease	9.7 (0-32)	Corticosteroids: 8 (11.3) 5-Aminosalicylic acid therapy: 22 (31) Azathioprine:	-

<b>Csontos et al. 2017</b>	Hungary	Cross-sectional	173 CD: 126 UC: 47	92 (53.2)	34.8 ± 12.3	Crohn's Disease and Ulcerative Colitis	108.6 ± 96.4 (months)	21 (29.5)	-
				68 (54.1)	33.5 ± 11.5		111.9 ± 96.8 (months)	Biological: 2 (2.8)	
				24 (51.1)	38.3 ± 13.6		100.1 ± 95.6 (months)	Biologicals + azathioprine: 5 (7)	
<b>Cushing et al. 2018</b>	United States	Retrospective	89 (82 with sarcopenia assessment)	57 (64)	43 (9-86)	Ulcerative Colitis	Sarcopenic: 2 ± 7	Intravenous corticosteroid therapy with methyl prednisone or Hydrocortisone. Previous Biologicals Sarcopenic: 17 [29.8] Non-sarcopenic: 9 [36]	Methyl prednisone 60 mg/day hydrocortisone 300-400 mg/day
							Non-sarcopenic: 3.5 ± 4.5		

<b>Dao, Do &amp; Sakamoto, 2011</b>	Vietnam	Cross-sectional with control group	210 RA: 105 Control: 105	-	RA: 56.3 ± 8.7 Control: 55.7 ± 8.5	Rheumatoid arthritis	RA (in months): 21.6 ± 9.7	Non-biological DMARDs RA: (89.5)  Glucocorticoids RA: (68.6)	Glucocorticoids RA: 8.6 ± 3.7mg/day
<b>Delgado-Frías et al. 2015</b>	Spain	Cross-sectional with control group	197 RA: 100 Control: 97	-	RA: 55.6 ± 9.3 Control: 54.8 ± 10.2	Rheumatoid arthritis	9.3 (3.0-13.0)*	RA: Prednisone: 46 (46) MTX: 80 (80)	Prednisone (current mean): 2 [0-5] mg/day
<b>Doerfler et al. 2017</b>	United States	Intervention study	18	2(11)	51 ± 11	Systemic sclerosis	-	-	-
<b>Flores Quispe et al. 2020</b>	Italy	Retrospective	14	5 (35.7)	7.1 ± 3.6	Localized juvenile scleroderma	-	-	-
<b>Giles et al. 2008</b>	United States	Cross-sectional with control group	378 RA: 189 Control: 189	RA: 72 (38) Control: 72 (38)	RA: 59.9 ± 8.4 Control: 60.7 ± 8.8	Rheumatoid arthritis	9 (5-17)	RA: Any non-biological DMARD use: 158 (84.0) Any biological use of DMARD: 85 (45.0) Combined use of biological and non-biological DMARD: 66 (34.9) Use of glucocorticoids: 83 (43.9) No use of DMARD: 12 (6.3)	-
<b>Holt et al. 2016</b>	Australia	Retrospective	37	15 (40.5)	43.8	Crohn's Disease	-	-	-
<b>Krajewska-Włodarczyk, Owczarczyk-Saczonek &amp; Placek, 2017</b>	Poland	Cross-sectional with control group	95 Psoriatic arthritis: 51 Control: 44	-	Psoriatic arthritis: 65.6 ± 5.9 Control: 61.3 ± 8.7	Psoriatic arthritis	11.1 ± 8.9	-	-
<b>Labarthe et</b>	France	Retrospective	132	57 (43.0)	36.9 ± 12.0	Crohn's	10.4 ± 4.69	Biological	-



<b>al. 2020</b>						disease		immunomodulator: 68 (52)	
								Other: 64 (48)	
<b>Lee et al. 2020</b>	South Korea	Retrospective	79	58 (73.4)	29.9 ± 11.3	Crohn's Disease	-	-	-
<b>Mager et al. 2018</b>	Canada	Cross-sectional	85 CD: 58 UC: 27	44(51.7) CD: 31 (53.4) UC: 13 (48.1)	13.1 ± 2.9 CD: 12.9 ± 3.1 UC: 13.5 ± 2.7	Crohn's Disease and Ulcerative Colitis	-	-	-
<b>Mochizuki et al. 2019</b>	Japan	Cross-sectional	240	51 (21.2)	75.0 ± 6.2	Rheumatoid arthritis	13.8 ± 11.1	Glucocorticoids: 23 (32,4) bDMARD or use of tsDMARD: 42 (59.2) MTX: 33 (46.5) Glucocorticoids: Sarcopenic: 3 (33.3) Non-sarcopenic: 14 (17.9) bDMARDs or tsDMARDs: Sarcopenic: 6 (66.7) Non-sarcopenic: 40 (51.3) MTX: Sarcopenic: 7 (77.8) Non-sarcopenic: 57 (73.1) Anti-CCP Ab positive: Sarcopenic: 7 (77.8) Non-sarcopenic:	-
<b>Mochizuki et al. 2021</b>	Japan	Cross-sectional	87	Sarcopenic: 1 (11.1) Non-sarcopenic: 12 (15.4)	Sarcopenic: 60 (55, 62) Non-sarcopenic: 54 (47.25, 60)	Rheumatoid arthritis	Sarcopenic: 9 (5, 19) Non-sarcopenic: 8.5 (5, 12)		-

<b>Mori et al. 2017</b>	Japan	Cross-sectional	36	9 (25)	55.7 ± 10.3	Type 1 Diabetes Mellitus	13.9 ± 10.2	60 (76.9) Patients who used steroids were excluded	-
<b>Ngeuleu et al. 2017</b>	Morocco	Cross-sectional	123	16 (13)	52.3 ± 13.2	Rheumatoid arthritis	9.8 ± 8	Steroids: 105 (84) CsDMARDs: 111 (90.2) MTX: 109 (88.6) bDMARDs: 10 (8.1) Steroids: 42 (55) Sarcopenic: 17 (57) Non-sarcopenic: 25 (53)	Steroids: 11 ± 9
<b>O'Brien et al. 2018</b>	Ireland	Retrospective	77 CD: 52 (68) UC: 21 (27) Undetermined colitis: 4 (5)	46 (60)	42 (20 – 80)	Crohn's disease Ulcerative colitis and Undetermined colitis	-	Immunosuppressants: 34 (44) Sarcopenic: 10 (33) Non-sarcopenic: 24 (51)	-
<b>Paolino et al. 2020</b>	Italy	Retrospective with control group	86 Systemic sclerosis: 43 Control: 43	Systemic sclerosis: 7 (16.3)	Systemic sclerosis: 64.1 ± 11.2 Control: 62.2 ± 11.7	Systemic sclerosis	10.23 ± 6.0	-	-
<b>Pedersen, Cromwell &amp; Nau, 2017</b>	United States	Retrospective	1033 IBD: 178 Control: 855****	86 (48.3)***	IBD: 42.71 (18 - 86) Sarcopenic: 56.86 (29 – 86) Non-	Inflammatory bowel disease CD: 127 (71) UC: 51 (29)	-	IBD Steroids: 86 (48.59) Immunomodulators: 63 (35.4) Biological: 42 (23.73)	-

<b>Pizzoferrato et al. 2019</b>	Italy	Cross-sectional with control group	216 CD: 69 UC: 58 Control: 89	77 (61)	sarcopenic: 40.51 (18 - 76)	41.60 ± 13.76	Crohn's Disease and Ulcerative Colitis	-	5-Aminosalicylic acid derivatives 50 (28.5) Steroids: 54 (43) CD: 29 (23) UC: 25 (20)  Anti TNF-alpha: 102 (80) CD: 60 (47) UC: 42 (33)	-
<b>Reina et al. 2019</b>	Spain	Case-control	189 RA: 89 Control: 100	-	RA: 62 ± 8 Control: 64 ± 9		Rheumatoid arthritis	14 ± 9	-	-
<b>Santos et al. 2011</b>	Portugal	Cross-sectional with control group	288 SLE: 92 RA: 89 Control: 107	-	SLE: 46.8 ± 14.1 RA: 49.8 ± 13.8 Control: 47.5 ± 13.1		Systemic lupus erythematosus and Rheumatoid arthritis	SLE: 8.5 ± 6.9 RA: 9.7 ± 7.1	Corticosteroids: SLE: 52 (56.5) RA: 46 (51.7)  Antimalarials: SLE: 67 (73)  Immunosuppressants: SLE: 31 (33.6)	Corticosteroids SLE: 5 [8,8] RA: 2.5 [5]**
<b>Schneider et al. 2008</b>	France	Cross-sectional with control group	132 CD: 82 Control: 50	CD: 39 (48) Control: 20 (40)	CD: 36.2 ± 13.9 Control: 39.2 ± 13.3		Crohn's disease	CD: 10.3 ± 9.5  Sarcopenics: 10.6 ± 10.1  Non-sarcopenic:	DMARDs RA: 82 (92) of which MTX: (92,7) Biological: (39,3)  CD: Prednisone: (56) Oral mesalamine: (26) Azathioprine: (50)  TNF - alpha antagonists: (13)	Prednisone (cumulative dose): 17.9 ± 16.3 g  Daily dose: < 30 mg of prednisone (n=13)

							9.7 ± 8.3		Use of immunosuppressive drugs Sarcopenics: (55) Non-sarcopenic: (64)	Oral mesalamine: (2–4 g /day) Azathioprine: (2,0–3,0 mg/kg/day) Total dose of steroids (g): Sarcopenic with CD: 18.8 ± 16.6 Non-sarcopenic with CD (g): 16.1 ± 15.6 Number of drugs/day: 5 (0–19) Number of immunosuppressants: 1 (0-5) Number of non-steroidal immunosuppressants: 1 (0-5)
<b>Siegert et al. 2018</b>	Germany	Cross-sectional	129	11 (8.5)	60 (28 - 83).	Systemic sclerosis	7.0 (0 – 34)		Prednisolone: 52 (40.3) Non-Steroidal Immunosuppressants: 79 (61.2)	
<b>Tada et al. 2018</b>	Japan	Cross-sectional	100	22 (22)	68.0 (59.0, 76.0)	Rheumatoid arthritis	RA: 5.5 (1.2, 11.3) Sarcopenics: 5.5 (1.1, 12.6) Non-sarcopenic: 7.5 (1.3, 15.0)		MTX: (86) Glucocorticoid: (26)	MTX: 8.2 mg/week. Glucocorticoid: 4.1 mg/day

<b>Tekgoz et al. 2020</b>	Turkey	Cross-sectional with control group	200 RA: 100 Control:100	RA: 30(30) Control: 30(30)	RA: 58.5 ± 10.9 Control: 56.6 ± 10.1	Rheumatoid arthritis	Presarcopenia (n=35): 8.0 (14.0) Non-sarcopenic: (n=65): 4.0 (8.0)	-	-
<b>Thiberge et al. 2018</b>	France	Retrospective	149	68 (45.6)	41 ± 17.5	Crohn's disease	11.6 ± 10.5	Corticosteroids: 108 (85.7)	Immunosuppressants: 85 (63)
<b>Torii et al. 2019</b>	Japan	Cross-sectional	388	-	65 (54.3 - 72.0)	Rheumatoid arthritis	9 (4.0 - 21.0).	Biological: 86 (61.9) Glucocorticoids: 122 (31.4) MTX: 269 (69.3) bDMARDs: 166 (42.8) Glucocorticoids: 39 (49)	-
<b>Toroptsova et al. 2020</b>	Russia	Cross-sectional	79	-	60 (55.65)	Rheumatoid arthritis	9 (3.0 – 11.0)	MTX: 41 (52) Sulfasalazine: 8 (10) Plaquenil: 7 (9) Leflunomide: 8 (10) DMARD concurrent RA: 19/21 (90)	Cumulative dose (in prednisolone equivalent): 9125 (2737; 17325)
<b>Tournadre et al. 2017</b>	France	Cross-sectional with control group	42 RA: 21 Control: 21	RA: 5/21 (24) Control: 5/21 (24)	RA: 57,8 ± 10,5 Control: 57,8 ± 5,4	Rheumatoid arthritis	8.5 (1.7 – 21.5)	Current Steroids RA:14/21 (67)	Steroids (prednisone) 4,12 ± 3,35 mg/day
								At least one previous	

<b>Vlietstra et al. 2019</b>	New Zealand	Cross-sectional	157 RA: 82	RA: 22 (26.8)	RA: 61.1 ± 13.3	Rheumatoid arthritis	-	biological: RA: 18/21 (86) Steroids: (42.7)	-
<b>Yamada et al. 2020</b>	Japan	Prospective	95	3 (33.3)	76 (70, 80)	Rheumatoid arthritis	Sarcopenic: 7.4 (2.0, 13.5)	Sarcopenic Glucocorticoids: 55.6 MTX: 9 (100.0) bDMARDs: 3 (33.3)	Glucocorticoid dose at baseline (mg/day): 3,9 ± 1,5 Average dose of glucocorticoids (mg/day): 3.5 ± 1.6 Dose of MTX (mg/week): 7.2 ± 3.2
<b>Yang et al. 2015</b>	China	Cross-sectional	844 RA: 12	Total sample: Sarcopenic: 59 (59.0) Non- sarcopenic: 209 (51.6)	Total sample: 76,4 ± 7,0 32.00 ± 11.47 75 (65.8)	Rheumatoid arthritis	-	-	-
<b>Zhang et al. 2017a</b>	China	Retrospective	114	Sarcopenic: 55 (78.6) Non- sarcopenic: 20 (45.5)	Sarcopenic: 28.77 ± 10.22 Non- sarcopenic: 37.14 ± 11.56	Crohn's disease	-	Preoperative medication: Corticosteroids; Immunosuppressants; Biological agents	Corticosteroids: (>20 mg/day)
<b>Zhang et al. 2017b</b>	China	Retrospective	264 CD: 105 UC: 99 Control: 60	-	≥ 18 years up to 65	Inflammatory bowel disease (CD and UC)	-	UC Steroids: 46 (46.5) Immunosuppressants: 12 (12.1)	UC Steroids: (> 20 mg/day)

5-Aminosalicylic acid: 76 (76.8)

Biological agents: 5 (5.1)

CD Steroids: 53 (50,5)

Immunosuppressants: 41 (39.0)

5-Aminosalicylic acid: 77 (73,3)

Biological agents: 20 (19.0)

<b>Zhang, Mao &amp; Zhang, 2020</b>	China	Cross-sectional	130	-	45.37 ± 9.84	Rheumatoid arthritis	11.83 ± 6.82 (months)	Steroids; MTX	Total steroid therapy time: ≤3 months
					Sarcopenic: 43.33 ± 9.58				

**Note:** \* median (interquartile range); \*\* median and interquartile range for continuous variables not normally distributed; \*\*\*result corresponding to the total sample; \*\*\*\* The use of this control group was justified given the incessant nature of inflammatory bowel disease and thus, being able to assess whether the study population did not have a higher probability of sarcopenia when compared to the general population (the results between the two groups were not significantly different, with P = 0.126). AD = Autoimmune Disease; Anti-CCP Ab = anti-cyclic citrullinated peptide antibody; b DMARDs = biological disease-modifying antirheumatic drug; CD = Crohn's disease; Cs DMARDs/ TsDMARD = conventional anti-rheumatic drugs for synthetic disease modification; DMARDs = disease-modifying antirheumatic drug; IBD= Inflammatory Bowel Disease; IQR = interquartile range; LADA = Latent Autoimmune Diabetes; MTX = methotrexate; RA = rheumatoid arthritis; SLE = Systemic lupus erythematosus; UC = ulcerative colitis; UCSF Cohort= University of California at San Francisco Cohort; UPenn Cohort= University of Pennsylvania Cohort (the study type definitions were retained as reported in the original studies).

## APÊNDICE 2 - SUPPLEMENTARY TABLE 2

**Supplementary Table 2.** Prevalence of sarcopenia, diagnostic criteria and cutoff points in patients with autoimmune diseases.

References	Prevalence of sarcopenia in the assessed autoimmune disease (%)	Prevalence of sarcopenia of controls (%)	Diagnostic criteria			Cutoff points for sarcopenia			
			Source	Muscle mass	Muscle strength	Physical performance	Male Female	Muscle strength	Physical performance
<b>Adams et al. 2017</b>	45	-	ASPEN Clinical Guidelines (Choban et al. 2013)	Abdominal computed tomography (Single transverse tomography slice in L3 vertebra = skeletal muscle mass)	-	-	<52.4 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> <38.5 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	-	-
			Zhang et al. 2017a						
<b>Aguiar et al. 2014</b>	61.7	43.3	Lee et al. 2000	Equation of Lee et al., 2000 (muscle mass index)	-	-	<10.75 kg/m <sup>2</sup> <6.75 kg/m <sup>2</sup>	-	-
<b>Alkan Melkoğlu, 2017</b>	20	7	Baumgartner et al., 1998	DXA (Muscle mass index)	-	-	<5.45kg/m <sup>2</sup>	-	-
			Baumgartner et al. 1998				Baumgartner et al.:		
<b>Baker et al. 2015)</b>	UCSF cohort Male: 37-57 Female: 13-20	-	Coin et al. 2013	DXA (Appendicular lean body mass divided by the square of height)	-	-	7.26 kg/m <sup>2</sup> 5.45 kg/m <sup>2</sup>	-	-
	UPenn cohort Male: 18 Female: 5-16		Newman et al. 2003				Coin et al.:		
			Kelly, Wilson & Heymsfield 2009				Newman et al.:		
							7.59 kg/m <sup>2</sup> 5.47 kg/m <sup>2</sup>		
							7.23 kg/m <sup>2</sup> 5.67 kg/m <sup>2</sup>		



<b>Bamba et al. 2017</b>	42 CD: 37 UC: 48	-	Nishikawa et al. 2016	Abdominal computed tomography (Skeletal muscle index = L3 skeletal muscle area)	-	-	Kelly, Wilson & Heymsfield: 7.07 kg/m <sup>2</sup> 6.32 kg/m <sup>2</sup>	< 42 cm/m <sup>2</sup> < 38 cm/m <sup>2</sup>	-	-
<b>Batsis et al. 2016</b>	Appendicular lean mass: 29.9 Appendicular lean mass: BMI: 24.3	-	Studenski et al., 2014	DXA (Appendicular lean mass and Appendicular lean mass: BMI ratio)	-	-	Appendicular lean mass: <19.75kg <15.02kg	Appendicular lean mass: BMI: <0.789kg/m <sup>2</sup> <0.512kg/m <sup>2</sup>	-	-
<b>Brance et al. 2020</b>	19	3	Cruz-Jentoft et al. 2019	DXA (Appendicular skeletal muscle mass index)	Handgrip strength	4m walking tests Get up from chair test	<7kg/m <sup>2</sup> <5.5kg/m <sup>2</sup>	<27kg <16kg	≤0.8 m/s <15s ≥20 s	
<b>Bryant et al. 2015</b>	12 CD: 12 UC: 14	-	Cooper et al. 2013	DXA (Appendicular skeletal muscle mass index)	Handgrip strength	Timed-Up and Go	> 1 SD below average	> 1 SD below average	-	
<b>Bryant et al. 2018</b>	Baseline: 9	-	Cruz-Jentoft et al. 2010	DXA (Appendicular skeletal muscle mass index)	Handgrip strength		> 1 SD below average	> 1 SD below average	-	
<b>Bouchi et al.</b>	35	9.8	Chen et al.	DXA	Bilateral		< 7.0 kg/m <sup>2</sup>	< 26 kg	-	

2017			2014		(Skeletal muscle index was calculated as the sum of the fat-free mass in the upper and lower extremities divided by the square of height)	handgrip strength	< 5.4 kg/m <sup>2</sup>	< 18 kg
<b>Caimmi et al. 2018</b>	20.7*	-	Baumgartner et al. 1998	(Appendicular skeletal muscle mass divided by the square of height)	DXA	-	< 7.26 kg/m <sup>2</sup> < 5.50 kg/m <sup>2</sup>	-
<b>Ceyhan Dogan et al. 2015</b>	43.3	10	Janssen et al. 2004	(Skeletal muscle index)	DXA	-	≤5.75kg/m <sup>2</sup>	-
<b>Corallo et al. 2019</b>	Relative Skeletal Mass Index: 42 Handgrip strength: 55	-	Cruz-Jentoft et al. 2010 Cruz-Jentoft et al. 2019	(Relative Skeletal Mass Index)	DXA	Handgrip strength	<7.26 kg/m <sup>2</sup> <5.5 kg/m <sup>2</sup>	<30 <20
<b>Cravo et al. 2017</b>	31	-	Fearon et al. 2011	Computed tomography (Skeletal muscle index defined as L3 muscle area)		-	<43cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> <41cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	-
<b>Csontos et al. 2017</b>	27.7 CD: 29.4 UC: 23.4	-	ESPEN (Cederholm et al., 2015)	BIA (Fat-free mass index)		-	≤17kg/m <sup>2</sup> ≤15kg/m <sup>2</sup>	-
<b>Cushing et al. 2018</b>	69.5	-	Zhang et al. 2017a	Computed tomography (Skeletal		-	<55cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> <39cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	-

				muscle index defined as L3 muscle area)					
<b>Dao, Do &amp; Sakamoto, 2011</b>	18.1	9.5	Hull et al. 2010	DXA (Fat-free mass index)	-	-	Cutoff points by age, sex, and race-stratified cutoff points for fat-free mass index (kg/m <sup>2</sup> )	-	-
<b>Delgado-Frías et al. 2015</b>	13	6	Janssen et al. 2004	DXA (Skeletal muscle relative index divided by height squared)	-	-	Severe: ≤ 5.75 kg/m <sup>2</sup> Moderate: 5.76 - 6.75 kg/m <sup>2</sup>	-	-
<b>Doerfler et al. 2017</b>	Baseline: 50 Of those at the beginning of the study: 53 In follow-up: 39	-	Baumgartner et al. 1998	DXA (Appendicular lean mass)	-	-	<7.26kg/m <sup>2</sup> <5.45kg/m <sup>2</sup>	-	-
<b>Flores Quispe et al. 2020</b>	57.1	-	Schanz et al. 2011	Magnetic Resonance (Muscle area was calculated by performing the region of interest freehand (ROI) at the most affected level of the involved limb using T-weighted axial sequence images)	-	-	Three Grade Scoring System	-	-
<b>Giles et al. 2008</b>	Male: 33.3	Male: 22.2	Janssen et al. 2004	DXA (Relative index	-	-	≤ 8.50 kg/m <sup>2</sup> ≤ 5.75 kg/m <sup>2</sup>	-	-

	Female: 21.4	Female: 7.7		of skeletal muscle divided by the square of height)					
<b>Holt et al. 2016</b>	Male: 45.4 Female: 50	-	Baumgartner et al. 1998	Computed tomography (Skeletal muscle index defined as L3 muscle area)	-	-	<7.26kg/m <sup>2</sup> <5.45kg/m <sup>2</sup>	-	-
<b>Krajewska-Wlodarczyk, Owczarczyk-Saczonek &amp; Placek, 2017</b>	13.7	9	Cruz-Jentoft et al. 2010	BIA (Appendicular lean mass index)	-	-	<5.45kg/m <sup>2</sup>	-	-
<b>Labarthe et al. 2020</b>	Total sample: 40 Inactive or low disease: 32 Active or severe disease: 50	-	Mourtzakis et al. 2008	Magnetic Resonance (L3 level was used for skeletal muscle segmentation; The product of the sum of the pixels of each respective surface was made and divided by the squared size to obtain the muscle index skeletal)	-	-	<54.4 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> <38.9 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	-	-
<b>Lee et al. 2020</b>	51	-	Mourtzakis et al., 2008 Kim et al., 2012	Computed tomography (Skeletal muscle index defined as L3	-	-	<49cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> <31cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	-	-

<b>Mager et al. 2018</b>	23.5 CD: 31 UC: 14.8	-	Kim et al., 2006 Webber e Barr, 2012	muscle area) DXA (Skeletal muscle mass)	-	-	Z score <-2	-	-
<b>Mochizuki et al. 2019</b>	29.6	-	Chen et al., 2014	BIA (Appendicular skeletal mass)	Handgrip strength	Walking speed	<7kg/m <sup>2</sup> <5.7kg/m <sup>2</sup>	<26kg <18kg	<0.8m/s
<b>Mochizuki et al. 2021</b>	10.3	-	Chen et al., 2014	BIA (skeletal muscle relative index)	Handgrip strength	Walking speed	<7kg/m <sup>2</sup> <5.7kg/m <sup>2</sup>	<26kg <18kg	<0.8m/s
<b>Mori et al. 2017</b>	Total: 16.6 Male: 0 Female: 22.2	-	Chen et al. 2014	BIA (Skeletal muscle mass index divided by height squared) DXA (Relative index of skeletal muscle divided by the square of height)	Handgrip strength  Knee extension force	Walking speed	< 7.0 kg/m <sup>2</sup> < 5.7 kg/m <sup>2</sup>	< 26 kg < 18 kg  < 0.3 kg/kg of body weight	< 0,8 m/s
<b>Ngeuleu et al. 2017</b>	Total: 39.8 Male: 7.4 Female: 32.4	-	Baumgartner et al. 1998	DXA (Relative index of skeletal muscle divided by the square of height)	-	-	< 7.26 kg/m <sup>2</sup> < 5.5 kg/m <sup>2</sup>	-	-
<b>O'Brien et al. 2018</b>	39 CD: 42,3 UC: 28,5 IC: 50	-	Martin et al., 2013	Computed tomography (Skeletal muscle index defined as L3 muscle area)	-	-	<43cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> with BMI <25 kg/m <sup>2</sup> and <53cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> with BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	-	-
<b>Paolino et al. 2020</b>	23.26	4.65	Cruz-Jentoft et al. 2010	DXA (skeletal muscle relative index)	-	-	<41 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> <7.26kg/m <sup>2</sup> <5.5kg/m <sup>2</sup>	-	-
<b>Pedersen,</b>	24.72	-	Joglekar et al.	Computed	-	-	Lower sex	-	-

<b>Cromwell &amp; Nau, 2017</b>			2015	tomography (Total Psoas Index or Hounsfield unit average calculations)			quartile at the level of the third lumbar vertebral body (cm/m <sup>2</sup> )		
<b>Pizzoferrato et al. 2019</b>	28	1	Cruz-Jentoft et al. 2019	DXA (Appendicular Skeletal Mass Index)	-	-	<7.23 kg/m <sup>2</sup> <5.67 kg/m <sup>2</sup>	-	-
<b>Reina et al. 2019</b>	44	19	Janssen et al. 2004	DXA (Relative index of skeletal muscle divided by the square of height)	-	-	≤ 5.75 kg/m <sup>2</sup>	-	-
<b>Santos et al. 2011</b>	17.4 for SLE 10.1 for RA	6.5	Schutz, Kyle & Pichard, 2002	BIA (Fat-free mass index divided by the square of height)	-	-	≤ 2 SD below the reference mean (kg/m <sup>2</sup> )	-	-
<b>Schneider et al. 2008</b>	60	16	Baumgartner et al. 1998	DXA (Skeletal muscle index divided by height squared)	-	-	< 7.26 kg/m <sup>2</sup> <5.45 kg/m <sup>2</sup>	-	-
<b>Siegert et al. 2018</b>	22.5	-	Cruz-Jentoft et al. 2010	BIA (Appendicular lean mass stratified according to the square of height)	Handgrip strength	-	< 7.26 kg/m <sup>2</sup> < 5.5 kg/m <sup>2</sup>	Based on the lowest 20%, adjusted for gender and BMI: Male ≤ 24 ≤ 29 kg 24.1-26 ≤ 30 kg 26.1-28 ≤ 30	-

								kg > 28 ≤ 32 kg Female: ≤ 23 ≤ 17 kg 23.1-26 ≤ 17,3 kg 26,1-29 ≤ 18 kg > 29 ≤ 21 kg	
<b>Tada et al. 2018</b>	Total: 28 Male: 31.8 Female: 26.9	-	Chen et al. 2014	BIA (Skeletal muscle mass index divided by height squared)	Handgrip strength	Walking speed	< 7.0 kg/m <sup>2</sup> < 5.7 kg/m <sup>2</sup>	< 26 kg < 18 kg	< 0.8 m/s
<b>Tekgoz et al. 2020</b>	Sarcopenia: 0 Pre Sarcopenic: 35	Sarcopenia: 1 Pre sarcopenic: 9	Cruz-Jentoft et al., 2019	BIA (skeletal muscle mass index)	Handgrip strength	Walking speed	<9.2kg/m <sup>2</sup> <7.4kg/m <sup>2</sup>	<27kg <16kg	<0.8m/s
<b>Thiberge et al. 2018</b>	33.6	-	Mourtzakis et al., 2008	Computed tomography (Skeletal muscle index defined as L3 muscle area)	-	-	<55.4cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> <38.9cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	-	-
<b>Torii et al. 2019</b>	37.1	-	Cruz-Jentoft et al. 2010	BIA (Skeletal Muscle Mass Index)	Handgrip strength	Walking speed	<7kg/m <sup>2</sup> <5.7kg/m <sup>2</sup>	<26kg <18kg	<0.8m/s
<b>Toroptsova et al. 2020</b>	25	-	Cruz-Jentoft et al., 2019	DXA (Appendicular muscle index)	Handgrip strength Get up from chair test	4m walking speed	- <6kg/m <sup>2</sup>	- <16kg <15s	<0.8m/s
<b>Tournadre et al. 2017</b>	28.6	4.8	Baumgartner, 2000	DXA (Skeletal	-	-	< 7.26 kg/m <sup>2</sup> < 5.5 kg/m <sup>2</sup>	-	-

<b>Vlietstra et al. 2019</b>	17.1	-	McLean et al. 2014	muscle mass index divided by height squared) DXA (Total appendicular lean mass adjusted by BMI) BIA	-	-	< 0,789 kg < 0.512 kg	-	-
<b>Yamada et al. 2020</b>	13.4	-	Chen et al., 2014	(Appendicular skeletal muscle mass index)	Handgrip strength	Walking speed	<7.0kg/m <sup>2</sup> <5.7kg/m <sup>2</sup>	<26kg <18kg	<0.8m/s
<b>Yang et al. 2015</b>	12.4	-	Sanada et al., 2010	DXA (Skeletal muscle Index) Computed tomography	-	-	<6.87kg/m <sup>2</sup> <5.46kg/m <sup>2</sup>	-	-
<b>Zhang et al. 2017a</b>	61.4	-	Fearon et al., 2011	(Skeletal muscle index defined as L3 muscle area) Computed tomography	-	-	<55cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> <39cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	-	-
<b>Zhang et al. 2017b</b>	43.6 CD: 59 UC: 27.3	8.3	Fearon et al. 2011	Computed tomography (Skeletal muscle index was defined as the total cross-sectional area divided by the square of the height of skeletal muscles at L3)	-	-	< 49.9 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> < 28.7 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	-	-
<b>Zhang, Mao &amp; Zhang, 2020</b>	43.1	-	Chen et al., 2014	DXA (Appendicular skeletal mass index)	-	-	<7kg/m <sup>2</sup> <5.7kg/m <sup>2</sup>	-	-



**Note:** \* Complete body composition information was only available for 140 patients in this sample; BIA = Bioelectrical Impedance Analysis; BMI = body mass index; CD = Crohn's disease; CI= confidence interval; DXA = dual energy X-ray absorptiometry; OR = odds ratio; RA = rheumatoid arthritis; UC= ulcerative colitis; Skeletal muscle mass index = division of extremity skeletal muscle by height squared; Relative skeletal mass index = derived from appendicular skeletal muscle mass in kilograms divided by the square of height in meters; Skeletal muscle relative index = mass divided by the square of the height of the appendicular skeletal muscle; Fat-free mass index = division of fat-free mass by the square of height.

### APÊNDICE 3 - SUPPLEMENTARY TABLE 3

**Supplementary Table 3.** Methodological quality of included studies according to the Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

COHORT STUDIES										
References	Selection			Comparability		Results			Points	Quality
	Representativeness of the exposed cohort with sarcopenia	Selection of unexposed cohorts	Exposure verification	Outcome of interest at the beginning of the study	Based on design or analysis driven by confounding factors	Evaluation of results	Sufficient follow-up of results	Adequacy of monitoring		
Adams et al. 2017	-	-	*	*	**	*	*	*	7	High
Bamba et al. 2017	-	-	*	*	**	*	*	*	7	High
Bryant et al. 2018	-	-	*	*	**	*	*	*	7	High
Caimmi et al. 2018	*	*	*	*	**	*	*	*	9	High
Cravo et al. 2017	-	-	*	*	**	*	-	-	5	Low
Cushing et al. 2018	*	-	*	*	**	*	-	*	7	High
Flores Quispe et al. 2020	*	-	*	*	-	*	-	*	5	Low
Holt et al. 2016	-	-	*	*	-	*	-	*	4	Low
Labarthe et al. 2020	-	-	*	*	*	*	*	*	6	Low
Lee et al. 2020	-	-	*	*	**	*	*	*	7	High
O'Brien et al. 2018	*	*	*	*	**	*	-	*	8	High
Paolino et al.	*	*	*	*	*	*	-	*	7	High

<b>2020 Pedersen, Cromwell &amp; Nau, 2017</b>	-	-	*	*	**	*	*	*	7	High
<b>Thiberge et al. 2018</b>	-	-	*	*	**	*	*	*	7	High
<b>Yamada et al. 2020</b>	-	-	*	*	**	*	*	*	7	High
<b>Zhang et al. 2017a</b>	-	-	*	*	**	*	*	*	7	High
<b>Zhang et al. 2017b</b>	*	-	*	*	**	*	-	*	7	High

#### CASE-CONTROL STUDIES

References	Selection		Comparability			Exposure		Points	Quality	
	Adequate case definition	Representativeness of cases	Selection of controls	Definition of controls	Based on design or quality	Exposure determination	Case and Control verification method			Non-response rate
<b>Aguiar et al. 2014</b>	*	-	-	*	**	*	*	*	7	High
<b>Ceyhan Dogan et al. 2015</b>	*	*	*	*	-	*	*	*	7	High
<b>Reina et al. 2019</b>	*	*	*	*	**	*	*	*	9	High

#### CROSS-SECTIONAL STUDIES

References	Selection		Comparability			Results		Points	Quality
	Representativeness of the sample	Selection of unexposed subjects	Checking the outcome	Subjects in different outcome groups are comparable, based on study design or analysis.		Evaluation of results	Response rate		
<b>Alkan Melikoğlu, 2017</b>	-	*	*	-		*	*	4	High
<b>Baker et al. 2015</b>	*	-	*	**		*	*	6	High
<b>Batsis et al. 2016</b>	*	-	*	**		*	*	6	High
<b>Brance et al. 2020</b>	-	-	*	**		*	*	5	High

<b>Bryant et al. 2015</b>	*	*	*	*	*	-	5	High
<b>Bouchi et al. 2017</b>	-	*	*	**	*	-	5	High
<b>Corallo et al. 2019</b>	*	-	*	-	*	*	4	High
<b>Csontos et al. 2017</b>	-	-	*	-	*	*	3	Low
<b>Dao, Do &amp; Sakamot, 2011</b>	*	-	*	**	*	*	6	High
<b>Delgado-Frías et al. 2015</b>	*	*	*	**	*	*	7	High
<b>Doerfler et al. 2017</b>	-	-	*	*	*	-	3	Low
<b>Krajewska-Włodarczyk, Owczarczyk-Saczonek &amp; Placek, 2017</b>	*	*	*	-	*	*	5	High
<b>Giles et al. 2008</b>	*	-	*	**	-	*	5	High
<b>Mager et al. 2018</b>	-	-	*	-	*	*	3	Low
<b>Mochizuki et al. 2019</b>	-	-	*	**	*	*	5	High
<b>Mochizuki et al. 2021</b>	-	-	*	**	*	*	5	High
<b>Mori et al. 2017</b>	-	-	*	**	*	*	5	High
<b>Ngeuleu et al. 2017</b>	*	-	*	**	*	*	6	High
<b>Pizzoferrato et al. 2019</b>	-	*	*	*	*	-	4	High
<b>Santos et al. 2011</b>	*	*	*	**	*	*	7	High
<b>Schneider et</b>	-	-	*	**	*	*	5	High

<b>al. 2008</b>									
<b>Siegert et al. 2018</b>	*	-	*	**	*	*	6	High	
<b>Tada et al. 2018</b>	*	-	*	**	*	*	6	High	
<b>Tekgoz et al. 2020</b>	-	-	*	**	*	*	5	High	
<b>Torii et al. 2019</b>	-	-	*	**	*	*	5	High	
<b>Toroptsova et al. 2020</b>	-	-	*	**	*	*	5	High	
<b>Tournadre et al. 2017</b>	-	-	*	**	*	*	5	High	
<b>Vlietstra et al. 2019</b>	-	-	*	**	*	*	5	High	
<b>Yang et al. 2015</b>	*	-	*	**	*	*	6	High	
<b>Zhang, Mao &amp; Zhang, 2020</b>	*	*	*	**	*	*	7	High	

Note: \* = 1 point.



## ANEXO 1 – CHECKLIST PRISMA

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

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	Page 7
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	Page 7
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	Page 7
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	-
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	-
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Page 7
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Page 9 and Figure 1
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Page 7 and Supplementary Table 1
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Page 8 and Supplementary Table 3
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Supplementary Table 2
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Pages 8, 9 and 10
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	Tables 2 and 3
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	Tables 2 and 3
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	Tables 2 and 3
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	-
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	-
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Page 10



Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	Pages 13
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Pages 13
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Page 13
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	Page 4
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	Page 4
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	-
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	Page 13
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	Page 14
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	-

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

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>