

O impacto da obesidade na atividade da doença em pacientes com espondilite anquilosante

Obesity influence in disease activity in ankylosing spondylitis

Ana Luiza Shiomi¹, Anna Heloisa Tavares¹, Rebeca Loureiro Rebouças¹, Thelma Larocca Skare¹

RESUMO

Introdução: Espondilite anquilosante (EA) ou espondilite axial radiográfica é espondiloartrite axial com predominância masculina, cujos sintomas incluem dor lombar baixa associada com rigidez matinal podendo evoluir para anquilose. Sua causa inflamatória está associada à alteração estrutural, o que pode influir na clínica, funcionalidade e resposta ao tratamento.

Objetivo: Estudar a composição corporal de pacientes com EA e sua influência nos parâmetros inflamatórios dela de acordo com o sexo.

Método: Sessenta e sete pacientes com EA tiveram avaliação da massa corporal magra e gorda por bioimpedância, da atividade da doença e do IMC. A atividade da doença foi calculada pelo ASDAS PCR e a função física pelo BASFI.

Resultado: Todos os pacientes estavam com massa gorda acima do previsto e massa magra abaixo, e a maioria tinham IMC acima da normalidade. Houve correlação positiva entre o IMC e o ASDAS PCR apenas nos homens, sendo inexistente nas mulheres.

Conclusão: A obesidade contribuiu para o aumento dos parâmetros de atividade inflamatória nos homens com EA.

PALAVRAS-CHAVE: Impedância elétrica. Espondilite anquilosante. Índice de massa corporal.

ABSTRACT

Introduction - Ankylosing spondylitis (AS) or radiographic ankylosing spondylitis is an axial spondyloarthritis with a male predominance, whose symptoms include low back pain associated with morning stiffness that can progress to ankylosis. Its inflammatory etiology is associated with structural changes, which can influence the clinical condition, functionality and response to treatment.

Objective: To study body composition and its influence on the inflammatory parameters of AS according to sex.

Method: Sixty-seven patients with AS had lean and fat body mass assessed by bioimpedance and Body Mass Index (BMI) assessment. Disease activity was measured by ASDAS PCR and physical function by BASFI.

Result: All patients had fat mass above predicted and lean mass below predicted, and the majority had a BMI above normal. There was a positive correlation between BMI and ASDAS PCR only in men, with no correlation in women.

Conclusion: Obesity contributed to the increase in inflammatory activity parameters in male AS patients.

KEYWORDS: Electric impedance. Ankylosing spondylitis. Body mass index.

Mensagem Central

Espondilite anquilosante é artrite axial com predominância masculina, cujos sintomas incluem dor lombar baixa associada com rigidez matinal podendo evoluir para anquilose. Sua causa inflamatória está associada às alterações estruturais, o que pode influir na clínica, funcionalidade e resposta ao tratamento. Assim, estudar a composição corporal de pacientes com a doença e sua influência nos parâmetros inflamatórios evolutivos em relação aos sexos é interessante para melhor abordagem clínica aos portadores.

Perspectiva

Este estudo descreveu o perfil nutricional de pacientes com espondilite anquilosante e procurou associá-lo com as manifestações clínicas, atividade de doença, limitações funcionais e tratamentos oferecidos. Nele, observou-se que homens e mulheres tinham sobrepeso, provas inflamatórias elevadas, artrite periférica, avaliação nutricional dentro da normalidade pelo MNA, doença clinicamente ativa, pouca limitação funcional e estavam com a doença em elevada atividade. Evidenciou-se que a obesidade contribuiu para o aumento dos parâmetros de atividade inflamatória da doença somente nos homens.

¹Instituto Presbiteriano Mackenzie, São Paulo, SP, Brasil

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Anna Heloisa Tavares (bolsa PIBIC/CNPq) | Recebido em: 17/07/2024 | Aceito em: 22/10/2024 | Correspondência: analuzashiomi@gmail.com | Editor Associada: Gustavo Rassier Isolan

Como citar:

Shiomi AL, Tavares AH, Rebouças RL, Skare TL. O impacto da obesidade na atividade da doença em pacientes com espondilite anquilosante. BioSCIENCE. 2024;82:e00058

INTRODUÇÃO

As espondiloartrites são um grupo de doenças autoinflamatórias, que possuem como característica sorológica a ausência de fator reumatoide ou de anticorpo antinuclear. Dessa classe de doenças, uma forma clássica é a espondilite anquilosante (EA) ou espondilite axial radiográfica. Ela caracteriza-se por comprometer as articulações do esqueleto axial ou periféricas, causando dor e redução do espaço articular nos ossos da coluna vertebral e nas articulações sacroilíacas. Ela é definida pelos critérios modificados de Nova York em 1984, embora muito esteja sendo discutido sobre a sua substituição pelos critérios ASAS para espondiloartrite axial devido ao rápido desenvolvimento de avaliações de exames de imagens e de descobertas genéticas. Porém, o conceito universalmente aceito ainda permanece com a exigência de demonstração objetiva de inflamação axial para a classificação da EA.^{1,2}

Dentre os achados articulares, sintoma característico é a dor nas articulações sacroilíacas de característica inflamatória.³ A sua evolução pode ascender até a região cervical, levando à perda da lordose lombar e cervical devido ao processo inflamatório. Essa dor inflamatória não melhora com repouso, e sim com movimentação. Ela está associada à rigidez matinal, cuja intensidade aumenta com o nível da atividade da doença.⁴ Entre os achados iniciais estão perda da lordose lombar, fadiga, febre, perda de peso, psoríase e inflamações das ênteses.

Tardiamente, a calcificação dos ligamentos e a inflamação das ênteses na coluna levam o paciente a perder mobilidade, curvando o corpo para frente e adquirindo a “posição do esquiador” para manter o equilíbrio. Em relação às manifestações extra-articulares, a uveíte anterior, aguda, unilateral e recorrente atinge 40% dos pacientes e pode anteceder o acometimento articular.⁵ Caracteriza-se pela inflamação da câmara anterior do olho, resultando em vermelhidão, dor, lacrimejamento, e cursa com a presença de HLA-B27. Também ocorre comprometimento cardíaco, inflamação inespecífica dos intestinos grosso e delgado, amiloidose renal e acometimento neurológico por compressão das vértebras por fraturas vertebrais.

Na EA há preponderância do sexo masculino e maior prevalência entre caucasianos. Geralmente, ela ocorre na segunda década de vida e raramente após os 45 anos; tem forte fator genético relacionado à presença do gene Human Leukocyte Antigen (HLA) -B27 que está presente em 90% dos pacientes. No Brasil, estima-se que a prevalência varia de 0,1-6% da população.⁶ Quanto à patogênese, ela ainda é desconhecida; no entanto, pode haver gatilho da inflamação na reação imunológica a um antígeno bacteriano ou ambiental, que pode levar à superexpressão de interleucina-12 (IL-12), IL-17, e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).⁷ Além disso, acredita-se que a cadeia pesada de B27 pode se dobrar erroneamente e interagir com as células Natural Killer (NK) naqueles com EA, resultando em processo pró-inflamatório de apresentação de

antígenos e respostas de citocinas.⁸

Pacientes com a doença têm níveis aumentados de circulação de IL-17 e IL-23 em comparação com pessoas saudáveis. A pontuação do seu grau de atividade inflamatória pelo Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) se correlaciona com níveis séricos de IL-17.² O questionário Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) acompanha a evolução do tratamento da EA com maior acurácia a partir de perguntas sobre fadiga, dor na coluna, inflamação articular, áreas de dor a palpação e rigidez matinal.³

Além disso, achados laboratoriais em pacientes com EA podem servir como marcadores de doenças crônicas. Esses incluem aumento da sedimentação de eritrócitos e da proteína C reativa (PCR).⁷ Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) é índice para avaliar a atividade da doença, que combina a proteína C reativa (PCR, mg/l) como reagente de fase aguda com 4 itens autorrelatados adicionais: dor nas costas (0-10 na escala visual analógica), duração da manhã rigidez, dor/inchaço periférico e avaliação global da atividade da doença do paciente. ASDAS PCR classifica 4 estados de atividade da doença: inativa (<1,3), moderada (entre 1,3 e 2,1), alta (entre 2,1 e 3,5) e muito alta (>3,5).^{1,2}

A condição de inflamação crônica causada pela EA em longa duração, e atividade elevada da doença, levam ao desenvolvimento de sarcopenia. O estado inflamatório, especialmente nas articulações, causando dor, disfunção articular e artrose, implica em diminuição da atividade física e comprometimento da qualidade de vida. A diminuição da atividade física e a inflamação crônica são fatores de risco para a perda de massa magra. Assim, parece relevante avaliar a prevalência de perda de massa magra e sua associação com marcadores inflamatórios, curso da doença reumática e atividade.⁹ Na avaliação de incapacidade funcional, destaca-se o questionário Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) que avalia o grau de capacidade do paciente para realizar atividades.¹⁰

Atualmente, sabe-se que o tecido adiposo realiza funções endócrinas, produzindo adipocinas com atividades bem definidas no processo imunológico.⁴ O TNF- α é citocina pró-inflamatória produzida pelo tecido adiposo que influencia no processo imune específico e inespecífico por meio do recrutamento e ativação de neutrófilos e monócitos para o local da infecção. Há correlação entre o aumento dos seus níveis séricos, do tecido adiposo subcutâneo e do visceral com a obesidade. Em um estudo europeu, pacientes com excesso de peso (IMC > 27 kg/m²) apresentaram valores séricos de TNF- α e de TNFR-2 (receptor 2 do fator de necrose tumoral) mais elevados do que em pessoas com peso normal (IMC < 25 kg/m²).¹¹

A avaliação apenas com o IMC é limitada, pois apesar de haver correlação entre atividade da doença e sarcopenia, não há entre BASDAI e ASDAS com IMC.^{9,12} Contudo, quando se avalia a gordura visceral e a atividade de doença parece existir correlação. Isso

se deve ao quadro de caquexia obesa, já que - apesar de o paciente não ter alteração no IMC - há mudança na proporção constitucional do indivíduo.¹³

Apesar de se ter estudos crescentes acerca de avaliação nutricional em pacientes reumatológicos, ainda há muito a ser elucidado.⁹

O paciente espondilítico possui boas perspectivas terapêuticas. O tratamento deve ser multiprofissional, com terapêutica medicamentosa, amparo psicológico para boa integração em sociedade, e fisioterapia em todos os estágios da doença para re-educação postural e prevenir limitações funcionais. Os anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) de uso contínuo em dose máxima constituem o único tratamento medicamentoso que comprovadamente evita a progressão das manifestações axiais da EA, e devem ser utilizados desde o início do tratamento. Para aqueles com risco de gastrototoxicidade, ou que não toleram os AINHs, inicia-se o tratamento com anti-inflamatórios COX-2, como o etoricoxibe e o celecoxibe.¹⁴

Caso não ocorra resposta aos anti-inflamatórios ou com intensa atividade da doença, são indicados agentes anti-TNF, como adalimumabe, infliximabe, golimumabe e secuquimumabe, que diminuem as provas de fase aguda e melhoram a inflamação osteoarticular.¹⁵

O objetivo deste estudo foi descrever o perfil epidemiológico, de atividade inflamatória, nutricional e funcional de pacientes com EA de um serviço ambulatorial de reumatologia.

MÉTODO

Trata-se de pesquisa observacional, analítica e transversal. A amostra de conveniência foi composta por 67 pacientes do ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil, que compareceram para consulta de rotina e foram convidados a participar do estudo por ordem de chegada e respeitados os critérios de inclusão e exclusão. A coleta de dados foi feita de dezembro de 2021 a maio de 2023. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil, FEMPAR, sob protocolo número 5.096.190. Todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Critérios de inclusão foram: preencher os critérios classificatórios de Nova York Modificado em 1984 para EA e aceitarem participar do estudo mediante assinatura de TCLE. Critérios de exclusão foram: pacientes abaixo de 18 anos; prontuários com dados incompletos; síndromes disabsortivas, hipotireoidismo não tratado e pacientes com sobreposição de outras doenças inflamatórias. Indivíduos com implantes metálicos (placas, parafusos e marca passos) dada interferência com a bioimpedância também foram excluídos.

A coleta de dados foi feita a partir da aplicação de questionários, análise de prontuários, entrevista com o paciente, aferição de medidas antropométricas e realização do exame de bioimpedância em pacientes.

Os seguintes dados foram coletados dos prontuários: 1) demográficos e antropométricos: idade, idade no início da doença, sexo, raça, uso de fumo, uso de álcool, peso e altura para IMC, medida da circunferência da cintura e do quadril; 2) laboratoriais: VHS, PCR e presença de HLA B27; 3) clínicos: manifestações clínicas articulares e extra-articulares possíveis na espondilite anquilosante, sendo detalhadas suas intensidades e peculiaridades, com destaque à dor lombar inflamatória, envolvimento articular axial (ombro e quadril) e periférico dos membros superiores e inferiores, sacroileíte e sua simetria, envolvimento da coluna torácica e cervical, entesites ou entesopatias, uveítes, dactilites, bursites, sinovites, miosites, tenossinovites, e eventuais problemas respiratórios ou intestinais; 4) medicamentos modificadores de doença reumatológica utilizados, como metotrexato, sulfassalazina, antimaláricos, ciclosporina, leflunomida, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquimumabe; 5) bioimpedância, feita com aparelho Bodystat 1500, envolvendo a porcentagem de massa magra, gordura e água com os valores de referência do aparelho para a classificação de cada um; e 6) resultados dos questionários aplicados, ou seja, BASDAI para avaliar o grau de atividade da doença, o BASFI e o ASDAS PCR e VHS para analisar o nível de função ainda presente nos participantes.

O resultado do BASDAI variou de 0-10, sendo 0 nenhuma atividade da doença e 10, a máxima. Já o total calculado do BASFI também variou de 0-10, porém 0 representando nenhum comprometimento das atividades da vida diária e 10, a impossibilidade de realizá-las por consequência da doença. O escore ASDAS categorizou a atividade de doença em inativa, moderada, elevada ou muito elevada. Os 3 pontos de corte para diferenciar esses estados são: 1,3, 2,1 e 3,5.

Análise estatística

Os dados foram coletados e armazenados em uma planilha do Microsoft Excel. A análise foi realizada com o auxílio do programa computacional SPSS v.22.0. Os resultados foram expressos por médias, medianas, valores mínimos, valores máximos e desvios-padrão (variáveis quantitativas) ou por frequências e percentuais (variáveis qualitativas). As correlações foram feitas pelos testes de correlação Spearman ou Person dependendo da distribuição da amostra obtida. A análise inferencial foi realizada por meio pelo qui-quadrado, teste exato de Fisher, T de Student ou de Mann-Whitney). Valores de p menores que 0,05 foram considerados significativos.

RESULTADO

Do universo de 83 pacientes identificados com EA, foram estudados 67 que atendiam aos critérios do estudo, sendo 33 homens e 34 mulheres. De modo geral, eram de meia idade, caucasianos, tinham sobrepeso e não apresentavam hábitos etílicos ou tabágicos. Grande parte apresentava manifestação clínica de artrite periférica e HLA B27 positivo (Tabela 1)

A maioria dos pacientes estava com doença clinicamente ativa pelo ASDAS PCR e tinham pouca limitação funcional pelo BASFI (Tabela 1). De acordo com os valores de referência da bioimpedância, todos apresentaram alta porcentagem de gordura e baixa de massa magra na composição corporal de ambos os sexos. Houve predomínio do IMC acima do normal entre todos.

TABELA 1 — Perfil epidemiológico, de atividade inflamatória, funcional e de nutrição na amostra estudada

Dados demográficos	
Idade	19 a 78 anos Média de 49,5±12,2 anos
Idade ao diagnóstico	12 a 51 – média de 39,4±11,4
IMC (Kg/m2)	18,30-44,9 mediana de 27,8 (24,3-30,4)
Relação cintura-quadril	0,59 a 1,08; média de 0,90±0,09
Sexo	Mulheres = 33 Homens = 34
Etnia	Eurodescendente =57 Afrodescendente=10
Fumantes	7/67
Uso de álcool	5/66
Uveíte	23/67
Entesite	31/67
Artrite periférica	33/67
Manifestações cutâneas	6/67
HLA B27	41/63
Tratamento	
Anti-inflamatório não hormonal	23/66
Melotrexato	11/67
Sulfassalazina	17/50
Biológicos	Secuquinumabe – 5/67 Anti-TNF – 38/67
Índices de atividade/função	
VHS	2 a 90; mediana de 22,5 (6,0-42,7)
PCR	0,03-52,0; mediana de 2,88 (1,10-6,76)
BASDAI	0-8,7; média de 3,7±3,2
BASFI	0-9,7; mediana de 3,1 (1,6-5,6)
ASDAS PCR	0,64 a 5,02; média de 2,82±1,09
ASDAS VHS	0,51 a 5,56; média de 2,74±1,18
Índices nutricionais	
% de gordura	19 a 61,7; média de 40,1±9,28
% gordura homens	19 a 58,3; mediana de 34,3 (0,6-36,2)
% de gordura mulheres	37,0- 61,7; média de 47,0±6,04
% de massa magra	38,4 a 81,0; média de 59,4±9,46
% de massa magra homens	41,7 a 81,0; mediana de 65,5 (63,2-69,1)
% de massa magra mulheres	38,3-63,0; média de 52,4±6,28

ASDA=ankylosing spondylitis disease activity score; BASDAI=Bath ankylosing spondylitis disease activity index; BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; VHS= velocidade de hemossedimentação; PCR=proteína C reativa

Apenas nos homens foi identificada correlação positiva entre o IMC e os níveis de ASDAS PCR; outros parâmetros, como % de massa gorda e massa magra, mostraram tendência para correlação. Não se observaram correlações entre as mulheres (Tabela 2).

TABELA 2 — Correlação dos valores de ASDAS PCR da amostra de homens com espondiloartrite

Homens			
	r	95%IC	p
% de gordura	0,31	-0,05 A 0,48	0,08
% massa magra	-0,31	-0,61 A 0,05	0,08
IMC	0,67	0,40-0,83	<0,0001
Relação cintura-quadril	0,12	-0,23 A 0,26	0,49
Questionário nutricional	-0,29	-0,58 A 0,07	0,11
Mulheres			
% de gordura	0,06	-0,29 a 0,41	0,72
% massa magra	-0,06	-0,41 a 0,29	0,72
IMC	0,08	-0,27 a 0,42	0,63
Relação cintura-quadril	0,19	-0,18 A 0,51	0,30
Questionário nutricional	-0,17	-0,50 A 0,20	0,34

DISCUSSÃO

Esse estudo descreveu o perfil nutricional de pacientes com EA e procurou associá-lo com as manifestações clínicas, atividade de doença, limitações funcionais e tratamentos oferecidos. Nele, observou-se que homens e mulheres tinham sobrepeso, provas inflamatórias elevadas, artrite periférica, avaliação nutricional dentro da normalidade pelo MNA, doença clinicamente ativa, pouca limitação funcional e estavam com a doença em elevada atividade.

Nesta população, a avaliação pela bioimpedância mostrou que 100% deles (de ambos os sexos) tinham massa gorda acima do esperado e 100% massa magra abaixo do esperado. Os homens tinham aproximadamente 60% a mais de massa gorda e 20% a menos de massa magra do que o esperado; já as mulheres tinham 50% a mais de massa gorda e 30% a menos de massa magra.

Existe complexa correlação entre o teor de gordura e a atividade da doença por inflamação.¹⁶ Quanto aos pacientes da amostra, não se observou correlação relevante entre as medidas de atividade de doença e a porcentagem de gordura corporal, tanto em mulheres como em homens, embora exista tendência aos homens. Já o IMC se correlacionou positivamente com o ASDAS PCR nos homens, ou seja, quanto maior o IMC, maior é a atividade da doença. Nenhuma correlação foi observada nas mulheres.

Na amostra houve igual proporção entre homens e mulheres (não intencional), corroborando com o conceito atual de que na EA existe igual proporção entre os sexos, ao invés de se acreditar que essa é doença prevalentemente masculina, como quando as ferramentas diagnósticas eram mais limitadas no passado.¹⁷ Em comum, as pessoas tinham meia idade - o que está de acordo com a prevalência de início da doença entre 20-45 anos.⁷ Esse acometimento de adultos jovens no auge de sua vida produtiva, traz prejuízos sociais e econômicos devido às restrições da EA nas atividades da vida diária.¹⁸

O achado de pacientes caucasianos HLA-B27 positivos sugere o subtipo genético dominante HLA-B*27:05 nessa população. Esse componente genético foi identificado como o principal fator predisponente para a EA, levando ao início mais precoce da doença, quando comparado aos que não tem esse fator genético.⁷

O fato de a maioria dos pacientes desta amostra não terem vícios, essa ausência é fator de proteção (dentre os fatores adquiridos), uma vez que o tabagismo está associado ao aumento da atividade da doença, piores índices de BASDAI e BASFI.¹⁹ A prática de exercício na EpA pode ser eficaz para a reabilitação, para manter função e força, bem como para diminuir a inflamação articular.²⁰ Os homens são mais propensos às atividades físicas que as mulheres, e têm melhor resposta terapêutica.¹⁷

Um ponto importante do presente estudo é o de que os participantes estavam sendo diagnosticados a tempo de não ter limitações irreversíveis. Interessante, estes pacientes tinham o índice BASDAI baixo, mas do ASDAS elevado, contradizendo um pouco a assertiva quanto à atividade de doença. É mister observar que o BASDAI é índice de atividade exclusivamente subjetivo, enquanto o ASDAS

utiliza provas de atividade inflamatória (PCR), o que pode justificar as diferenças encontradas. Este achado questiona o baixo escore de BASDAI isolado como bom preditor de eficácia terapêutica para anti-TNF.²¹

Na EA, os pacientes também podem apresentar sintomas constitucionais, incluindo anorexia e perda de peso.⁷ Contudo, os desta amostra através do questionário de avaliação nutricional não tiveram esse tipo de problema, apesar de terem problemas nutricionais, por sobrepeso, baixa porcentagem de massa magra e elevada porcentagem de gordura.

A baixa quantidade de massa muscular quando associada à baixa força muscular esquelética, gera risco para sarcopenia secundária devido à inflamação sistêmica da EA, levando ao risco de incapacidade física, má qualidade de vida e até aumento das taxas de mortalidade. Embora seja possível que a atividade não gere sarcopenia de maneira imediata, a incapacidade, advinda de dano estrutural secundário à atividade inflamatória contínua, pode fazê-lo.^{9,22}

As limitações do estudo consistiram em se ter amostra pequena, devido à baixa prevalência da doença, apesar do serviço ser de um hospital universitário de grande porte e considerado referência estadual em tratamento reumatológico. Outra limitação foi de não avaliar a prática de exercício físico, por ser grande fator na composição corporal dos pacientes, sugerindo-se estudo mais abrangente que avalie esse parâmetro também. Além disso, estudos intervencionistas, mudando a prática de exercícios e dieta dos pacientes, são bem-vindos neste contexto.

CONCLUSÃO

Este estudo evidenciou que a obesidade contribuiu para o aumento dos parâmetros de atividade inflamatória de pacientes com EA nos homens.

Contribuição dos autores

Conceituação: Ana Luiza Shiomi

Investigação: Anna Heloisa Tavares

Metodologia: Thelma Larocca Skare

Redação (esboço original): Todos os autores

Redação (revisão e edição): Todos os autores

REFERÊNCIAS

1. Robinson PC, Van Der Linden S, Khan MA, Taylor WJ. Axial spondyloarthritis: concept, construct, classification and implications for therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(2):109-118. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00552-4>
2. Voruganti A, Bowness P. New developments in our understanding of ankylosing spondylitis pathogenesis. *Immunology*. 2020;161(2):94-102. <https://doi.org/10.1111/imm.13242>
3. Sampaio-Barros PD, Azevedo V, Bonfiglioli R, Campos WR, Carneiro SC da S, Carvalho MAP, et al. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: outras espondiloartropatias diagnóstico e tratamento - primeira revisão. *Rev Bras Reumatol*. 2007;47:243-50. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042007000400002>
4. Costa JV, Duarte JS. Tecido adiposo e adipocinas. *Acta Med Port*. 2006;19:251-6.
5. Sampaio-Barros PD, Keiserman M, Meirelles E de S, Pinheiro M de M, Ximenes AC, Azevedo VF, et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da espondilite anquilosante. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(3):242-57.
6. Simioni J, Skare TL, Campos APB, Kotze L, Messias-Reason I, Ioshii SO, et al. Fecal Calprotectin, Gut Inflammation and Spondyloarthritis. *Arch Med Res*. 2019;50(1):41-6. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2019.04.003>
7. Ebrahimiadib N, Berijani S, Ghahari M, Pahlaviani FG. Ankylosing Spondylitis. *J Ophthalmic Vis Res*. 2021;16(3):462-9. <https://doi.org/10.18502/jovr.v16i3.9440>
8. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369(9570):1379-90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60635-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60635-7)
9. Cruz-Jentoft AJ, Romero-Yuste S, Chamizo Carmona E, Nolla JM. Sarcopenia, immune-mediated rheumatic diseases, and nutritional interventions. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(11):2929-39. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01800-7>
10. Pimentel-Santos FM, Pinto T, Santos H, Barcelos A, Cunha I, Branco JC, et al. Portuguese version of the Bath indexes for ankylosing spondylitis patients: a cross-cultural adaptation and validation. *Clin Rheumatol*. 2012;31(2):341-6. <https://doi.org/10.1007/s10067-011-1864-5>
11. Winkler G, Kiss S, Keszthelyi L, Sági Z, Ory I, Salamon F, et al. Expression of tumor necrosis factor (TNF)-alpha protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF-alpha, soluble serum TNF-receptor-2 concentrations and C-peptide level. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(2):129-35. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490129>
12. Rubio Vargas R, Van Den Berg R, Van Lunteren M, Ez-Zaitouni Z, Bakker PA, Dagfinrud H, et al. Does body mass index (BMI) influence the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score in axial spondyloarthritis? Data from the SPACE cohort. *RMD Open*. 2016;2(1):e000283. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000283>
13. Aydin M, Aydin F, Yuksel M, Yildiz A, Polat N, Akil MA, et al. Visceral fat reflects disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Invest Med*. 2014;37(3):e186. <https://doi.org/10.25011/cim.v37i3.21385>
14. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2008(1):CD002822. <https://doi.org/10.1002/14651858>
15. Ferreira ALM, Alvarenga CQ de M, Barcelos G de F, Polito ETL. Espondilite anquilosante. *Rev Bras Reumatol*. 2008;48:243-7. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042008000400008>
16. Vodnizza SI, Visman IM, Van Denderen C, Lems WF, Jaime F, Nurmohamed MT, et al. Muscle wasting in male TNF-αblocker naïve ankylosing spondylitis patients: a comparison of gender differences in body composition. *Rheumatology*. 2017;56:1566-72. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex187>
17. Marzo-Ortega H, Navarro-Compán V, Akar S, Kiltz U, Clark Z, Nikiphorou E. The impact of gender and sex on diagnosis, treatment outcomes and health-related quality of life in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2022;41(11):3573-81. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06228-6>
18. Packham J. Optimizing outcomes for ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis patients: a holistic approach to care. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(suppl_6):29-34. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key200>
19. Dülger S, Aykurt Karlibel İ, Kasapoğlu Aksoy M, Altan L, Şengören Dikiş. How does smoking cessation affect disease activity, function loss, and quality of life in smokers with ankylosing spondylitis? *J Clin Rheumatol*. 2019; 25(7):288-96. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000851>
20. Sang Y, Dong C, Fu T, Zhao R, Ge X, Zhou W, et al. Associated factors with adherence to standard exercise therapy and health-related quality of life in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol*. 2020;30(1):149-54. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1559966>
21. Nam B, Koo BS, Lee TH. Low BASDAI score alone is not a good predictor of anti-tumor necrosis factor in ankylosing spondylitis: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;22:140. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03941-8>
22. Barone M, Viggiani MT, Anelli MG, Fanizzi R, Lorusso O, Lopalco G, et al. Sarcopenia in Patients with Rheumatic Diseases: Prevalence and Associated Risk Factors. *J Clin Med*. 2018; 7(12):504. <https://doi.org/10.3390/jcm7120504>