

RESISTÊNCIA À INSULINA NA ARTRITE REUMATOIDE: IMPACTO DA OBESIDADE E DA INFLAMAÇÃO SISTÊMICA — REVISÃO NARRATIVA

AUTORES

Beatriz da Silva MARTIMIANO

Valentina MICHELIN

Laura de Paula SILVEIRA

Sofya Souza Afonso CARVALHO

Karina Melotti Rodrigues ALVES

Discentes da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

Marcus Vinicius Tereza BELLOTO

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica associada a diversas alterações metabólicas, incluindo a resistência à insulina (RI). O presente estudo teve como objetivo analisar a relação entre obesidade, citocinas pró-inflamatórias e resistência à insulina em pacientes com AR. Trata-se de uma revisão narrativa baseada em estudos científicos que abordam a interação entre inflamação sistêmica, obesidade e distúrbios metabólicos na AR. Os achados demonstram que pacientes com AR apresentam maior predisposição à RI, mesmo quando eutróficos, evidenciando a participação do processo inflamatório na disfunção metabólica. Entretanto, a obesidade mostrou-se o principal fator associado ao agravamento da resistência à insulina, superando a influência isolada das citocinas inflamatórias, como TNF- α , IL-6 e IL-1 β . Além disso, observou-se que terapias anti-inflamatórias podem melhorar a sensibilidade à insulina em pacientes eutróficos, mas apresentam menor impacto em indivíduos obesos. Conclui-se que a obesidade exerce papel predominante no desenvolvimento da RI em pacientes com AR, reforçando a importância do controle do peso corporal e do acompanhamento metabólico como estratégias fundamentais na redução de complicações sistêmicas associadas à doença.

PALAVRAS - CHAVE

Artrite reumatoide; Resistência à insulina; Obesidade; Citocinas inflamatórias; Inflamação crônica.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease associated with several metabolic alterations, including insulin resistance (IR). This study aimed to analyze the relationship between obesity, pro-inflammatory cytokines, and insulin resistance in patients with RA. This is a narrative review based on scientific studies addressing the interaction between systemic inflammation, obesity, and metabolic disorders in RA. Findings demonstrate that patients with RA have a greater predisposition to IR, even among normal-weight individuals, highlighting the role of inflammation in metabolic dysfunction. However, obesity was identified as the main factor associated with worsening insulin resistance, surpassing the isolated influence of inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-6, and IL-1 β . Furthermore, anti-inflammatory therapies may improve insulin sensitivity in normal-weight patients, although they show less impact in obese individuals. It is concluded that obesity plays a predominant role in the development of IR in patients with RA, emphasizing the importance of weight control and metabolic monitoring as essential strategies to reduce systemic complications associated with the disease.

1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica crônica de etiologia desconhecida, caracterizada principalmente pela inflamação das articulações. Esse processo inflamatório envolve múltiplos fatores imunológicos, nos quais os linfócitos produzem citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina-6 (IL-6) e a interleucina-1 β (IL-1 β), promovendo o recrutamento de diversas células imunes para o local afetado. Quando não controlada, a inflamação persistente pode resultar em destruição da cartilagem, erosão óssea e deformidades articulares permanentes (WOLFE, 1996).

Na artrite reumatoide, a membrana sinovial sofre intensa infiltração de células inflamatórias, principalmente linfócitos T, linfócitos B, macrófagos e plasmócitos. Esse processo leva à formação do pannus inflamatório, estrutura responsável pela destruição progressiva da cartilagem articular e do osso subcondral. A ativação persistente do sistema imune promove liberação contínua de citocinas inflamatórias, perpetuando a resposta inflamatória sistêmica e favorecendo o aparecimento de manifestações extra-articulares e alterações metabólicas associadas à doença (ROBBINS & COTRAN, 2020; HARRISON et al., 2022).

Essas citocinas são produzidas principalmente por macrófagos, monócitos e linfócitos T, mas também podem ser sintetizadas por diferentes tipos de células não imunes, incluindo adipócitos, células musculares e células dos túbulos renais, demonstrando a participação sistêmica dessas moléculas no processo inflamatório e metabólico (GIMENO; KLAMAN, 2005; SAGHIZADEH et al., 1996).

Por outro lado, citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, apresentam grande associação com o desenvolvimento da resistência à insulina (RI), uma condição caracterizada pela redução da resposta celular aos efeitos da insulina nos tecidos periféricos, principalmente músculo esquelético, fígado e tecido adiposo. Como mecanismo compensatório, ocorre aumento da secreção pancreática de insulina, resultando em hiperinsulinemia, observado de maneira frequente esse achado em indivíduos com RI e distúrbios metabólicos associados (KAHN, 2006; HOTAMISLIGIL, 2006).

Além das citocinas pró-inflamatórias, o estresse oxidativo também desempenha papel importante no desenvolvimento da resistência à insulina em pacientes com artrite reumatoide. O aumento da produção de espécies reativas de oxigênio favorece danos celulares e alterações na sinalização intracelular da insulina, contribuindo para disfunção endotelial e agravamento do processo inflamatório sistêmico. Dessa forma, a inflamação crônica e o

estresse oxidativo atuam de maneira integrada na progressão das alterações metabólicas observadas na AR (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2015).

Os distúrbios metabólicos constituem um grupo amplo de condições clínicas caracterizadas por alterações nos processos bioquímicos responsáveis pela produção, utilização e armazenamento de energia no organismo. Essas alterações podem envolver o metabolismo dos carboidratos, lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, resultando em manifestações sistêmicas que afetam múltiplos órgãos e sistemas. Entre os principais exemplos estão o diabetes mellitus, as dislipidemias, as doenças de armazenamento e as síndromes metabólicas, todas frequentemente associadas a resistência à insulina, inflamação crônica de baixo grau e desregulação hormonal. A fisiopatologia desses distúrbios geralmente envolve interação entre fatores genéticos e ambientais, como dieta inadequada, sedentarismo e obesidade, levando a um estado de desequilíbrio energético persistente. Além disso, tais condições estão intimamente relacionadas ao aumento do risco cardiovascular, renal e hepático, sendo consideradas um importante problema de saúde pública global (Harrison et al., 2022; Guyton & Hall, 2021; Robbins & Cotran, 2020).

A nível celular, a sinalização da insulina pode ser reduzida em tecidos como músculo esquelético, fígado, tecido adiposo e coração, principalmente por alterações na via do receptor de insulina, com prejuízo na fosforilação do IRS-1 e na translocação do GLUT4. Esses defeitos resultam em menor captação de glicose e maior produção hepática, contribuindo para a resistência à insulina. Além disso, mediadores como a angiotensina II podem agravar esse processo ao interferirem na sinalização intracelular da insulina (Olivares-Reyes et al., 2009).

A insulina exerce papel fundamental na homeostase glicêmica ao estimular a captação de glicose principalmente no músculo esquelético e no tecido adiposo. Esse mecanismo ocorre por meio da ligação da insulina ao receptor transmembrana de tirosina quinase, desencadeando uma cascata intracelular que envolve a fosforilação do substrato do receptor de insulina (IRS) e a ativação da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K). Como consequência, ocorre a translocação dos transportadores GLUT4 para a membrana celular, permitindo maior entrada de glicose para o meio intracelular. Na resistência à insulina, há prejuízo nessa via de sinalização, reduzindo a captação periférica de glicose e favorecendo estados de hiperglicemia e hiperinsulinemia compensatória (GUYTON; HALL, 2021; BERNE; LEVY, 2018).

A obesidade é dita como um estado inflamatório crônico de baixo grau, sendo um importante fator de risco para o desenvolvimento da resistência à insulina (RI). O tecido adiposo visceral, exerce papel central nesse processo por atuar como órgão endócrino ativo, liberando citocinas pró-inflamatórias e adipocinas que interferem na sinalização insulínica e contribuem para a disfunção metabólica. Dessa maneira, ele é considerado um dos principais determinantes da síndrome de RI (Dandona et al., 2004).

Além da função de armazenamento energético, o tecido adiposo é atualmente reconhecido como um órgão endócrino metabolicamente ativo. Os adipócitos produzem diversas adipocinas, como leptina, adiponectina e resistina, capazes de modular respostas inflamatórias e metabólicas. Em indivíduos obesos, ocorre infiltração aumentada de macrófagos no tecido adiposo visceral, promovendo maior liberação de TNF- α , IL-6 e outras citocinas pró-inflamatórias. Esse ambiente inflamatório contribui diretamente para alterações na sinalização da insulina e para o desenvolvimento da resistência insulínica sistêmica (GUYTON; HALL, 2021; HARRISON et al., 2022).

Estudos sugerem que o bloqueio sistêmico de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α (infiximabe, etanercepte e adalimumabe) e IL-6 (tocilizumabe), pode melhorar a resistência à insulina em pacientes com artrite reumatoide. No entanto, esse efeito parece ser mais evidente em indivíduos eutróficos, enquanto pacientes obesos não apresentam a mesma resposta, possivelmente porque o benefício desses fármacos atua principalmente sobre o componente inflamatório da resistência à insulina, sem impactar diretamente os mecanismos metabólicos associados à obesidade (Stavropoulos-Kalinoglou et al., 2012).

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo e qualitativo, elaborada com o objetivo de analisar a relação entre artrite reumatoide, obesidade, citocinas inflamatórias e resistência à insulina.

A pesquisa bibliográfica foi realizada em bases de dados científicas nacionais e internacionais, incluindo SciELO, PubMed e Google Scholar, além da utilização de livros acadêmicos reconhecidos nas áreas de fisiologia, patologia e clínica médica.

Foram selecionados artigos científicos publicados entre os anos de 2000 e 2024, nos idiomas português e inglês. Para a busca dos estudos, utilizaram-se os descritores “artrite reumatoide”, “resistência à insulina”, “obesidade”, “citocinas inflamatórias” e “inflamação crônica”, bem como seus respectivos termos em inglês: “rheumatoid arthritis”, “insulin resistance”, “obesity”, “inflammatory cytokines” e “chronic inflammation”.

Os critérios de inclusão compreenderam artigos originais, revisões de literatura, estudos experimentais e diretrizes clínicas que abordassem a associação entre inflamação sistêmica e alterações metabólicas na artrite reumatoide. Em contrapartida, foram excluídos estudos duplicados, trabalhos sem relevância direta com o tema e publicações com informações insuficientes para análise.

Após a seleção do material, os dados foram organizados e analisados de forma descritiva, permitindo correlacionar os mecanismos inflamatórios da artrite reumatoide com o desenvolvimento da resistência à insulina, destacando especialmente a influência da obesidade e das citocinas pró-inflamatórias nesse processo fisiopatológico.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo analisou 59 participantes, incluindo pacientes com artrite reumatoide (AR) e indivíduos controles, organizados conforme categorias de índice de massa corporal (IMC). De forma geral, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em relação ao peso corporal, IMC e circunferência da cintura dentro das faixas de peso normal e obesidade. Apesar disso, já foram observadas alterações metabólicas relevantes, especialmente nos níveis de insulina e no perfil lipídico, sugerindo que a AR pode interferir no metabolismo mesmo sem diferenças antropométricas evidentes (CASTILLO-HERNÁNDEZ et al., 2017).

Quando avaliada a resistência à insulina pelo HOMA-IR, verificou-se aumento significativo nos pacientes com AR em comparação aos controles, inclusive entre indivíduos com peso normal. Além disso, houve uma tendência de elevação progressiva do HOMA-IR conforme o aumento do IMC, reforçando a relação entre adiposidade e resistência à insulina. Um ponto relevante foi que pacientes com AR eutróficos já apresentavam valores elevados em relação aos controles, indicando que o processo inflamatório da doença pode contribuir de forma independente para esse distúrbio metabólico (CASTILLO-HERNÁNDEZ et al., 2017).

Em relação às citocinas inflamatórias, o TNF- α esteve aumentado nos pacientes com AR, porém sem correlação com IMC ou com HOMA-IR. Isso sugere que, apesar da inflamação sistêmica presente na doença, esse mediador específico não explica diretamente a variação da resistência à insulina entre os grupos avaliados (CASTILLO-HERNÁNDEZ et al., 2017).

De maneira semelhante, a IL-6 também apresentou níveis elevados nos pacientes com AR, mas não houve associação significativa com a resistência à insulina. Já a IL-1 β não demonstrou diferenças relevantes entre os grupos nem relação com o HOMA-IR. Esses achados indicam que, nesse contexto, a resistência à insulina parece

estar mais fortemente ligada ao IMC do que às citocinas isoladamente, reforçando a complexidade multifatorial envolvida nesse processo metabólico (CASTILLO-HERNÁNDEZ et al., 2017).

O estudo teve como objetivo avaliar a resistência à insulina (RI) em pacientes com artrite reumatoide (AR) com e sem obesidade e sua associação com citocinas inflamatórias, indicando que a obesidade é o principal determinante da RI na AR, sendo que o grau de RI observado em indivíduos obesos não é alcançado apenas pela presença de altas concentrações séricas de citocinas inflamatórias (CASTILLO-HERNÁNDEZ et al., 2017).

A obesidade, a resistência à insulina (RI) e a inflamação estão interligadas, formando um eixo fisiopatológico central na síndrome metabólica. Nesse contexto, observa-se frequentemente aumento de citocinas pró-inflamatórias em indivíduos com intolerância à glicose e RI, caracterizando um estado de inflamação crônica de baixo grau típico dessas condições metabólicas (OLSON et al., 2012)

A resistência à insulina associada à artrite reumatoide também possui importante impacto cardiovascular. A inflamação sistêmica persistente favorece disfunção endotelial, aumento da aterogênese e alterações no metabolismo lipídico, contribuindo para maior risco de eventos cardiovasculares nesses pacientes. Estudos demonstram que indivíduos com AR apresentam maior incidência de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular quando comparados à população geral. Além disso, a presença simultânea de obesidade e resistência à insulina potencializa ainda mais essas complicações, evidenciando a importância do acompanhamento cardiovascular nesses pacientes (LIBBY, 2002).

A obesidade parece exercer um papel mais determinante na resistência à insulina (RI) do que a própria inflamação sistêmica. Em apoio a essa hipótese, um estudo demonstrou que o tratamento com anti-TNF- α melhora a sensibilidade à insulina apenas em pacientes com artrite reumatoide (AR) eutróficos, enquanto esse efeito não é observado em pacientes com AR obesos, apesar de ambos os grupos apresentarem redução semelhante da atividade inflamatória da doença (STAVROPOULOS-KALINOGLU et al., 2012).

Outro fator relevante na fisiopatologia da resistência à insulina em pacientes com artrite reumatoide é o uso prolongado de corticosteroides, medicamentos frequentemente utilizados no controle da atividade inflamatória da doença. Apesar de apresentarem importante ação anti-inflamatória e imunossupressora, contribuindo para redução da dor, edema e progressão do dano articular, os glicocorticoides podem desencadear efeitos metabólicos significativos quando administrados por períodos prolongados. Entre esses efeitos destacam-se a hiperglicemia, o aumento da adiposidade visceral, a elevação da produção hepática de glicose e a redução da captação periférica glicêmica, fatores diretamente relacionados ao desenvolvimento da resistência à insulina. Além disso, o uso contínuo desses fármacos pode favorecer ganho ponderal e alterações no metabolismo lipídico, aumentando ainda mais o risco cardiovascular em pacientes com AR. Dessa forma, embora os corticosteroides desempenhem papel importante no manejo clínico da doença, seus possíveis impactos metabólicos devem ser considerados durante o acompanhamento terapêutico desses pacientes (GOODMAN; GILMAN, 2018).

Argumenta-se que, em indivíduos obesos, níveis mais elevados de citocinas inflamatórias podem estar mais concentrados no tecido adiposo do que na circulação sistêmica, o que explica por que, em alguns casos, não se observam diferenças significativas nos níveis séricos entre indivíduos eutróficos e obesos. Além disso, ao longo da última década, a IL-6 tem sido descrita com um papel dual nas alterações metabólicas e no controle do peso corporal, podendo atuar tanto como mediador pró-inflamatório quanto como regulador do metabolismo energético (WALLENIUS et al., 2002).

A IL-1 β é um importante mediador inflamatório na artrite reumatoide (AR), estando envolvida na progressão da doença por meio da ativação de osteoclastos e consequente destruição articular. Apesar desse papel central na fisiopatologia, seus níveis séricos frequentemente são baixos ou até indetectáveis, o que se deve ao fato de sua

produção ocorrer predominantemente de forma local nas articulações sinoviais. Dessa forma, embora seja reconhecida sua relevância na AR, a IL-1 β é difícil de ser quantificada no soro, mesmo em contextos de inflamação ativa (CHARLES et al., 1999).

Embora diversos estudos demonstrem associação entre citocinas inflamatórias e resistência à insulina, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos ainda não estão completamente esclarecidos. A heterogeneidade clínica dos pacientes com artrite reumatoide, bem como fatores como duração da doença, uso de corticosteroides, nível de atividade física e composição corporal, pode interferir diretamente nos resultados metabólicos encontrados. Dessa forma, torna-se necessária a realização de estudos adicionais que avaliem de maneira mais específica a interação entre inflamação sistêmica, obesidade e resistência à insulina na AR.

Os resultados sugerem que a obesidade é um dos principais determinantes da resistência à insulina (RI) em pacientes com artrite reumatoide (AR), tendo impacto mais relevante do que os níveis circulantes de citocinas inflamatórias, como TNF- α , IL-6 e IL-1. Além disso, o aumento da RI observado em pacientes com AR eutróficos, quando comparados a indivíduos saudáveis de mesmo peso, parece estar mais relacionado à ação dos mediadores inflamatórios da própria doença. Em conjunto, os achados indicam que, na AR, a obesidade exerce um papel predominante sobre a inflamação na determinação da RI, reforçando a importância do controle do peso corporal como estratégia fundamental para reduzir complicações metabólicas associadas ao ganho ponderal (CASTILLO-HERNÁNDEZ et al., 2017).

Do ponto de vista clínico, os achados reforçam a importância da avaliação metabólica periódica em pacientes com artrite reumatoide, especialmente naqueles com excesso de peso ou obesidade. Estratégias terapêuticas voltadas não apenas para o controle da atividade inflamatória da doença, mas também para redução da adiposidade visceral e melhora da sensibilidade insulínica, podem contribuir significativamente para diminuição das complicações cardiovasculares e melhora do prognóstico desses pacientes. Nesse contexto, intervenções relacionadas à mudança do estilo de vida, incluindo alimentação equilibrada, prática regular de atividade física e controle do peso corporal, demonstram impacto positivo tanto na redução da inflamação sistêmica quanto na melhora do metabolismo glicídico e lipídico. Além disso, o acompanhamento multiprofissional, envolvendo médicos, nutricionistas, fisioterapeutas e educadores físicos, torna-se fundamental para abordagem integral do paciente com AR. Dessa maneira, a identificação precoce de fatores de risco metabólicos e cardiovasculares pode favorecer intervenções terapêuticas mais eficazes, reduzindo morbidade, limitações funcionais e piora da qualidade de vida associadas à doença (HARRISON et al., 2022; GUYTON; HALL, 2021).

4. CONCLUSÃO

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória sistêmica crônica que ultrapassa o comprometimento articular, estando diretamente relacionada a importantes alterações metabólicas, especialmente a resistência à insulina. A partir da análise dos estudos revisados, observou-se que o processo inflamatório característico da doença contribui significativamente para alterações na sinalização insulínica, principalmente por meio da ação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-6 e IL-1 β . Esses mediadores favorecem um estado inflamatório persistente capaz de comprometer o metabolismo glicídico e aumentar o risco de desenvolvimento de doenças metabólicas e cardiovasculares.

Entretanto, os achados demonstram que a obesidade exerce papel ainda mais relevante na determinação da resistência à insulina em pacientes com artrite reumatoide. O tecido adiposo visceral atua como importante órgão endócrino, promovendo liberação contínua de mediadores inflamatórios e agravando a disfunção metabólica já

presente na doença. Dessa forma, pacientes obesos com AR tendem a apresentar maior grau de resistência à insulina quando comparados aos indivíduos eutróficos, evidenciando a forte associação entre excesso de adiposidade e alterações metabólicas sistêmicas.

Além disso, estudos analisados indicam que terapias anti-inflamatórias podem melhorar a sensibilidade à insulina em determinados pacientes, principalmente naqueles com peso corporal adequado. Contudo, em indivíduos obesos, os benefícios metabólicos parecem ser reduzidos, reforçando que a inflamação isoladamente não é o único fator envolvido no desenvolvimento da resistência insulínica.

Diante disso, conclui-se que a resistência à insulina na artrite reumatoide possui origem multifatorial, envolvendo interação entre inflamação crônica, alterações imunológicas e obesidade. Assim, torna-se fundamental a realização de acompanhamento multiprofissional, incluindo controle da atividade inflamatória da doença, monitoramento metabólico e incentivo à adoção de hábitos de vida saudáveis, como alimentação equilibrada e prática regular de atividade física. Essas medidas são essenciais para minimizar complicações sistêmicas, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir o risco de morbidades cardiovasculares associadas à artrite reumatoide.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERNE, Robert M.; LEVY, Matthew N.; KOEPPEN, Bruce M.; STANTON, Bruce A. **Fisiologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.

CASTILLO-HERNÁNDEZ, J. M. et al. Obesity is the main determinant of insulin resistance more than circulating pro-inflammatory cytokines levels in rheumatoid arthritis patients. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 4, p. 320–329, 2017.

CHARLES, P. et al. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis. **Journal of Immunology**, v. 163, p. 1521–1528, 1999.

DANDONA, P.; ALJADA, A.; BANDYOPADHYAY, A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity, and diabetes. **Trends in Immunology**, v. 25, p. 4–7, 2004.

FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 115, n. 5, p. 911–919, 2005.

GIMENO, R. E.; KLAMAN, L. D. Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 5, p. 122–128, 2005.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2018.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 14. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.

HARRISON, T. R. et al. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 21. ed. New York: McGraw-Hill Education, 2022.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 860–867, 2006.

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K.; ASTER, Jon C. Robbins & Cotran **Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2020.

LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Nature**, v. 420, n. 6917, p. 868–874, 2002.

OLIVARES-REYES, J. A.; ARELLANO-PLANCARTE, A.; CASTILLO-HERNÁNDEZ, J. R. Angiotensin II and the development of insulin resistance: implications for diabetes. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 302, p. 128–139, 2009.

OLSON, N. C. et al. Circulating levels of TNF- α are associated with impaired glucose tolerance, increased insulin resistance, and ethnicity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, p. 1032–1040, 2012.

SAGHIZADEH, M. et al. The expression of TNF- α by human muscle. **Journal of Clinical Investigation**, v. 97, p. 1111–1116, 1996.

SILVERTHORN, Dee Unglaub. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

STAVROPOULOS-KALINOGLU, A. et al. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy improves insulin sensitivity in normal-weight but not in obese patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Research & Therapy**, v. 14, p. R160, 2012.

WALLENIUS, K. et al. Intracerebroventricular interleukin-6 treatment decreases body fat in rats. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 293, p. 560–565, 2002.

WOLFE, F. The natural history of rheumatoid arthritis. **The Journal of Rheumatology Supplement**, v. 44, p. 13–22, 1996.