

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA
MÉDICA**

**ARTRITE REUMATÓIDE: EVIDÊNCIA DE PERDA ÓSSEA EM
MULHERES NA MENACME COM E SEM USO DE
GLICOCORTICÓIDES**

AUTORA: TATIANA FREITAS TOURINHO

ORIENTADOR: PROF. DR. JOÃO CARLOS TAVARES BRENOL

**CO-ORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ AUGUSTO SISSON DE
CASTRO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

2001

DEDICATÓRIAS

Ao meu filho Caio, causa maior dessa minha existência.

Aos meus pais Luiz e Dilza, que como grande prova de amor verdadeiro e livre, souberam respeitar minhas escolhas, permitindo que, mesmo distante fisicamente, eu seguisse meu destino.

A Pati, Tais, Luciano (in memoriam), Guilhermino e João Marcelo, que me escolheram como segunda mãe.

Aos irmãos Luiz, Gilka e Andrei.

Às lembranças saudosas de minhas avós Luzia e Zizi e do meu padrinho Ruy.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me permitir a oportunidade dessa experiência.

Ao meu anjo da guarda, por seu plantão permanente, me carregando no colo, sem me deixar cair um só instante.

Aos meus amigos, fonte contínua da minha energia vital: Aninha, Daniel, Cristina, Heloisa, Jair, Bruna, Lisiane, Solange, Ana Maria, Célia, Márcia, André, Júlia, Jorge e Bete, Hélio, Assuncion, Vânia, Marisa, Maira, Patricia, tias Dilma e Dade, Claudinha, Lenise e Alberto Stein, sem palavras para agradecer a solidariedade, fraternidade e consolo nas horas difíceis.

Ao meu grande amigo e irmão profissional Pércio Gulko, pelo estímulo constante e pelo apoio científico permanente, sem nunca ter permitido que eu desistisse de concluir essa tese.

Ao querido professor e amigo Álvaro Porto Alegre, pelo carinho e amizade e pela concessão dos exames de densitometria óssea, em sua clínica privada.

Ao Fernando Neubarth, pelo exemplo, estímulo, amizade e apoio técnico.

Ao Alexandre Schmaedecke, pelo grande apoio e amizade.

Ao Aírton Stein, pelo excelente auxílio científico, exemplo de profissional e de colega da FFFCMPA.

À querida amiga Luciana Nucci, pelo carinho e competência na revisão estatística.

À amiga e filha profissional Carla Telles, pelo importante auxílio técnico.

Aos residentes do serviço de Reumatologia do HCPA, pelo apoio e coleguismo.

Aos meus alunos da FFFCMPA e residentes do serviço de Medicina Interna da Santa Casa, pelo constante estímulo.

Ao professor José Augusto Sisson de Castro, pelos ensinamentos na técnica de densitometria óssea e na área das doenças osteometabólicas.

Ao meu orientador, mestre e pai profissional, professor João Carlos Tavares Brenol, exemplo como reumatologista e professor. Agradeço, não só os ensinamentos adquiridos na minha especialidade, mas também o grande e continuado incentivo que recebi na minha carreira, a quem serei eternamente grata.

Finalmente, mas não por menor importância, às queridas pacientes e suas familiares do grupo controle, que concordaram tão gentilmente em participar do estudo.

“Quando o aluno está pronto, o mestre aparece”.

Ditado chinês

CITAÇÃO

Muitas vezes as pessoas são egocêntricas, ilógicas e insensatas.

Perdoe-as assim mesmo...

Se você é gentil, as pessoas podem acusá-lo de egoísta, interesseiro.

Seja gentil assim mesmo...

Se você é um vencedor, terá alguns falsos amigos e alguns inimigos verdadeiros.

Vença assim mesmo...

Se você é honesto e franco, as pessoas podem enganá-lo.

Seja honesto e franco assim mesmo...

O que você levou anos para construir, alguém pode destruir de uma hora para outra.

Construa assim mesmo...

Se você tem paz e é feliz, as pessoas podem sentir inveja.

Seja feliz assim mesmo...

O bem que você faz hoje, pode ser esquecido amanhã.

Faça o bem assim mesmo...

Veja você que, no final das contas, é entre você e Deus.

Nunca foi entre você e as outras pessoas.

Madre Teresa de Calcutá

INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença de significativa prevalência, acometendo cerca de 1% da população geral. Atinge preferencialmente mulheres a partir da quarta década de vida, aumentando a incidência após 50 anos, faixa etária

quando ocorre a perda óssea involucional, especialmente nas mulheres que se privarão do estrógeno no período pós-menopausa (1- 3).

Desde os primeiros relatos na literatura sobre o comportamento dessa doença, o sofrimento dos pacientes acometidos, morbidade, incapacidade e mortalidade relacionados, tem-se tentado vários tipos de abordagens, objetivando amenizar essas situações.

A AR reduz a expectativa média de vida em 10-15 anos (4-6). Nas formas graves, a sobrevida em cinco anos compara-se à verificada na Doença de Hodgkin estágio 4 e na doença coronariana de três vasos. Os fatores de mau prognóstico são: maior número de articulações envolvidas, doença cardiovascular concomitante, maior incapacidade funcional, idade avançada e baixo nível educacional (7).

A taxa de mortalidade é pelo menos duas vezes superior. Quando o início da doença ocorre antes dos 50 anos, a expectativa de vida é 7 a 18 vezes menor. Apesar de ocorrer mais precocemente, as causas de morte são as mesmas da população geral, sendo a mais comum a de origem cardiovascular, em torno de 40-50% (8).

Wolfe e col., num estudo baseado nos dados do ARAMIS (Arthritis, Rheumatism and Aging Medical Information System) Databank, avaliaram 3501 pacientes e também encontraram risco de mortalidade 2 vezes superior à população geral, dependente da gravidade da doença e relacionados a idade, nível de escolaridade, sexo masculino, classe funcional, presença de fator reumatóide, de nódulos subcutâneos, elevação do VSG, maior número de articulações acometidas e uso de glicocorticóide (GC) (9).

Allebeck estudou 1165 pacientes com AR, em Estocolmo e demonstrou mortalidade 2,5 vezes superior à população geral (10).

Em relação aos fármacos, Lehtinen e Isomaki encontraram que entre os 1666 óbitos de pacientes com AR, no ano de 1989, na Finlândia, 2,8% eram relacionados a fármacos e destes 63,8% aos antiinflamatórios não esteróides e 23,4% aos GC (11).

Fries avalia a AR em cinco D (*Death, Disability, Discomfort, Drug side effects, Dollars*), determinando o que interessa aos doentes: 1) sobreviver o maior tempo possível; 2) evitar a incapacidade; 3) viver com o menor número de queixas; 4) que a terapêutica seja, tanto quanto possível isenta de efeitos adversos; 5) e, finalmente, que o custo do tratamento seja razoável (12).

Scott e col. (13) estudaram prospectivamente 105 pacientes com AR, durante 20 anos, e verificaram que após 10 anos, 40% deles se encontravam nas classes funcionais III e IV de Steinbrocker (14) e que ao fim de 20 anos, 80% dos pacientes apresentavam quadro clínico de importante perda funcional, compatível com as classes III e IV de Steinbrocker.

Várias pesquisas têm sido realizadas, visando terapêuticas mais efetivas, acessíveis e de menor toxicidade, reduzindo e prevenindo assim as seqüelas provocadas pela doença: deformidades, artrose secundária, osteoporose, entre outras.

Pacientes com AR têm menor massa óssea quando comparados a pessoas normais e a perda mais importante parece ocorrer precocemente após início da doença. O melhor método para essa avaliação é através da medida da densidade mineral óssea, *bone mineral density* (BMD) pela densitometria com raio X ou DEXA (15).

Apesar de ainda permanecer a polêmica em torno dos fatores causais, a perda óssea na AR tem três apresentações distintas: a que afeta o osso subcondral; a osteopenia adjacente à articulação inflamada e a perda óssea generalizada, envolvendo esqueleto axial e apendicular. Estas três apresentações têm vários fatores em comum, mas precisam ser analisadas e compreendidas separadamente (16).

A AR é uma doença multissistêmica que pode também comprometer o metabolismo ósseo. Existem poucos trabalhos na literatura evidenciando a associação de AR com perda de massa óssea em mulheres na pré-menopausa. Na pesquisa

bibliográfica não encontramos trabalhos científicos com esse objetivo na literatura nacional.

Nesse estudo avaliamos a densidade óssea num grupo de pacientes com AR comparado a um grupo controle, tentando definir a existência de redução de massa óssea e dos possíveis fatores relacionados à mesma, contribuindo assim com as demais pesquisas que vêm sendo feitas nessa área e podendo recomendar medidas preventivas que modifiquem essa situação.

REVISÃO DE LITERATURA:

1- CONCEITO E PREVALÊNCIA DE AR:

A AR é uma doença sistêmica inflamatória de etiologia auto-imune, com liberação local e sistêmica de vários mediadores inflamatórios como interleucina 1 e 6 (IL-1 e IL-6), e fator de necrose tumoral (TNF) alfa, que leva à hiperplasia do tecido sinovial e destruição da cartilagem e osso adjacente, se manifestando com quadro clínico articular exuberante, progressivo e potencialmente incapacitante.

Acomete cerca de 1% da população geral, preferencialmente do sexo feminino, numa proporção aproximada de 3 mulheres para 1 homem. É mais comum a partir da quarta década de vida, aumentando a incidência após os 50 anos (1-3).

A inflamação e destruição na sinóvia reumatóide ocorre como resultado de uma sucessão de eventos provavelmente iniciados pela interação da célula apresentadora de antígeno (CPA) e o próprio antígeno com linfócitos T CD4. A CPA apresenta o complexo maior de histocompatibilidade do tipo II ligado ao antígeno que se acoplam ao receptor específico da célula T. A interação desse complexo trimolecular promove liberação das citocinas interferon GAMA e interleucina 2 pelos linfócitos, o que estimula os macrófagos a liberar outras citocinas: IL-1 e TNF alfa, que vão ativar fibroblastos e condrócitos na cartilagem justa-articular a secretar enzimas que degradam proteoglicanos e colágeno, levando à destruição (17).

O *pannus* é o tecido sinovial patológico que cresce de forma progressiva e que é composto predominantemente por fibroblastos-sinoviócitos, que expressam oncogenes e perdem a inibição pelo contato, além de apresentarem defeito na apoptose. Essas alterações promovem um crescimento desordenado dessas células, que expressam grande quantidade de moléculas de adesão tipo 1, atraindo células sanguíneas e enzimas proteolíticas, contribuindo para a destruição articular (18).

É uma doença que incapacita e, nos casos graves, tem alta mortalidade. No estudo baseado no ARAMIS Databank, 3105 pacientes com AR foram acompanhados por 35 anos. Registraram-se 922 óbitos, num risco de 2,3 para mulheres e 2,1 para homens. Em análise multivariada, sexo masculino foi fator de risco para mortalidade, assim como sexo feminino foi fator de risco para morbidade. As variáveis de atividade da doença se correlacionaram com maior morbidade, mas não com maior mortalidade. As causas de morte são as mesmas da população geral, nas mesmas proporções:

doença cardiovascular e neoplasia são as mais comuns, seguidas de infecções, doença renal, doença respiratória (9).

2- CONCEITO DE OSTEOPOROSE:

Doença sistêmica do esqueleto que se caracteriza por baixa massa óssea, alteração da microarquitetura do tecido ósseo com conseqüente fragilidade e risco aumentado de fratura. CONSENSO DE HONG KONG, 1993 (19).

É a enfermidade do esqueleto de maior incidência mundial, situando-se em 2º lugar depois da artrose, como principal causa de morbidade músculo-esquelética nos idosos. Constitue-se num grande problema de saúde pública. Nos Estados Unidos, estima-se que em torno de 25 milhões de pessoas sejam portadoras de osteoporose, registrando-se aproximadamente 1,5 milhões de fraturas por ano, sendo 500 mil vertebrais, 250 mil de quadril, 250 mil de punho e 500 mil em outras regiões. Custa ao país mais de U\$10 bilhões anuais. No ano 2020, esse custo está projetado para U\$30 bilhões anuais. A fratura de quadril é uma manifestação muito grave, já que 12-20% dos pacientes morrem em um ano após a fratura (essa taxa predomina nos negros e homens) e 50 % ficam incapacitados (20).

Acomete preferencialmente pessoas idosas e mulheres após a menopausa (21). Nas mulheres, aos 50 anos, registra-se 25% de fratura secundária à osteoporose e 40% aos 70 anos (22).

2.1- DENSIDADE MINERAL ÓSSEA:

A Osteoporose é definida em termos de densidade óssea e a medida desta é essencial para o diagnóstico. As medidas de densidade óssea dependem da quantidade de cálcio presente no osso avaliado (23).

Segundo os princípios básicos da radiologia, a absorção do raio X pelo tecido ósseo ocorre de forma peculiar, podendo ser medida pelo processo da absorptiometria. A técnica consiste na emissão de dupla fonte de raio X sobre um segmento corporal. Calcula-se a diferença entre a radiação emitida e a que sensibiliza um detector de fótons, determinando a absorção dessa radiação pelo segmento analisado. Esse valor é o BMC (conteúdo mineral ósseo), ou massa óssea, expressa em gramas (g) e transformado em BMD (densidade mineral óssea), quando se mede a área do osso estudado expresso em centímetros quadrados (cm²). Esse valor é apresentado em número absoluto, cuja unidade é g/cm². Essa variável é quantitativa e tem apresentação normal, obedecendo à curva de Gauss. O melhor método para essa avaliação é através da medida da BMD pela densitometria com raio X ou DEXA (absorptiometria duofotônica pelo raio X) (15).

O aparelho compara a BMD da pessoa examinada ao banco de dados de uma população referencial, segundo o sexo, idade e raça. Essa relação é apresentada através de desvios padrão e determinada através do escore Z. Quando se compara a pessoa ao grupo adulto jovem, que é o momento de maior massa óssea do indivíduo, tem-se o escore T. Portanto, o escore T é o número de desvios padrão acima ou abaixo da média da BMD, em relação ao adulto jovem (24).

A OMS (Organização Mundial da Saúde) definiu os seguintes critérios de classificação da BMD, avaliada pela densitometria por raio X (DEXA) (25):

NORMAL – escore T até -1 Desvio Padrão (DP);

OSTEOPENIA – escore T entre -1 e - 2,5 DP;

OSTEOPOROSE – escore T abaixo de - 2,5 DP.

Na coluna lombar, a BMD é usualmente calculada pela média das vértebras L1-L4 ou L2-L4. As medidas são feitas na posição ântero-posterior, com o paciente em decúbito dorsal com as pernas elevadas para reduzir a lordose lombar, e inclui o corpo

vertebral e processos espinhosos. Alterações estruturais como calcificações da aorta, osteófitos, corpos vertebrais deformados, escoliose e cifose, podem influenciar adversamente os resultados, por alterarem a área calculada (26).

No fêmur proximal, a região de interesse é a área de 15 cm de largura através de todo o colo do fêmur, sendo a anteversão corrigida pela rotação interna do pé durante o exame, num ângulo de 25-30 graus. Regiões adicionais são definidas automaticamente, isto é, a região de Ward, com menor densidade e a região do grande trocanter. Também aí as alterações estruturais, como redução do espaço articular, osteófitos, deformidades, podem influenciar adversamente os resultados (26).

A precisão das medidas totais e regionais pode ser comprometida por movimentos do paciente durante o exame. A precisão pode também ser afetada pela técnica do operador em posicionar o paciente e analisar os resultados, e por outras variáveis não dependentes do aparelho, como procedimentos diagnósticos que utilizem radioisótopos ou presença de fontes externas de radiação próximas ao aparelho (26).

2.2- MARCADORES BIOQUÍMICOS DO METABOLISMO ÓSSEO:

Os marcadores bioquímicos constituem-se em importantes instrumentos para avaliação do metabolismo ósseo. O tecido ósseo está em contínuo e dinâmico processo de renovação, conhecido por remodelação óssea. Os fenômenos de formação e resorção apresentam ritmo circadiano, sendo a resorção mais intensa durante o repouso noturno (27). Os osteoblastos, células de origem mesenquimal, exercem a importante função de síntese da matriz orgânica. A fase de resorção é executada pelos osteoclastos, células de origem macrófagica, que atuam sorvendo e fagocitando partículas expostas na superfície do tecido osteóide. No seu interior se dá o desmembramento, por hidrólise lisossomial, das moléculas fagocitadas, principalmente

do componente mais presente na matriz orgânica, o colágeno tipo 1, seguido da excreção extracelular desses metabólitos finais.

A avaliação do metabolismo ósseo é obtida através da dosagem da excreção dos fragmentos específicos resultantes da hidrólise do colágeno tipo 1 (PIRIDINOLINA, DEOXIPRIDINOLINA, e os telopeptídeos: NTX e CTX). Trata-se da análise indireta da atividade da remodelação óssea. Tem valor propedêutico limitado. Possibilita, no entanto potencial aplicação prática quando se necessita avaliar o estado metabólico do osso: alta ou baixa remodelação (*turnover*). Servem para auxiliar na escolha da terapêutica mais adequada e na monitorização da resposta ao tratamento (27).

2.2.1- MARCADORES DE FORMAÇÃO:

Os marcadores bioquímicos de formação óssea são enzimas ou isoenzimas circulantes que podem ser dosadas no sangue e registram a atividade osteoblástica. Os mais conhecidos são: osteocalcina (*Bone-Gla-Protein*), fosfatase alcalina total, fosfatase alcalina específica do osso, peptídeos do procolágeno tipo I.

A osteocalcina é um peptídeo não colágeno de 49 aminoácidos sintetizado, principalmente, pelos osteoblastos, odontoblastos e condrócitos hipertrofiados. Após sua síntese é depositada na matriz óssea. Somente uma pequena fração circula na corrente sangüínea. Por esse motivo, os níveis séricos são a expressão de maior ou menor produção ou de atividade osteoblástica. Tem-se mostrado mais sensível às respostas terapêuticas em ensaios clínicos. Além de ser o melhor marcador para estudo e acompanhamento de osteoporose induzida pelo GC. Apresenta grande variação circadiana, além de alterações relacionadas à coleta de manuseio da amostra.

A fosfatase alcalina fração óssea é uma enzima estável e seus níveis séricos elevam-se com o aumento da atividade osteoblástica. Pode ser dosada com segurança, sensibilidade e especificidade. Tem se mostrado sensível e precoce nos testes de resposta terapêutica para doença de Paget e osteoporose (28).

A variabilidade do método é da ordem de 12,5% a 17,4%, o que é muito importante no momento da interpretação dos resultados (27).

2.2.2- MARCADORES DE RESSORÇÃO:

Os marcadores bioquímicos de ressorção óssea indicam a atividade celular dos osteoclastos, que atuam na superfície óssea no tecido osteóide, fagocitando a matriz mineralizada. Fosfatase ácida tartarato resistente dosada no sangue, calciúria, hidroxiprolina urinária, hidroxilisina urinária, piridinolina e desoxipiridinolina urinárias e N e C telopeptídeos do colágeno tipo I urinários são os utilizados (29).

A dosagem da hidroxiprolina urinária era considerada, por décadas, como um marcador clássico de ressorção óssea. No entanto, não se trata de componente exclusivo do osso ou do colágeno, sendo quase que 40% de origem da fração C1q do complemento. Pode ser, inclusive, de origem alimentar (gelatina, doces, sorvetes), o que dificulta uma coleta confiável. A técnica de dosagem é de difícil execução. Todas estas questões impulsionaram a busca por marcadores mais específicos do metabolismo ósseo (30-31).

No osteoclasto, durante o processo intracelular de metabolização, o colágeno tipo 1 se fragmenta nas porções carboxi e amino terminais da molécula, nos locais de ligação (*cross-links*), liberando na circulação peptídeos de vários tamanhos (telopeptídeos). Esta ruptura ocorre por condensação dos radicais lisina e hidroxilisina, resultando nos conhecidos aminoácidos piridinolinas que compõem esses peptídeos liberados para o sangue e excretados na urina.

A variabilidade do método é da ordem de 24% a 29%, o que é muito importante no momento da interpretação dos resultados (27).

Os testes laboratoriais podem dosar todos esses elementos na urina. No entanto, dos N-telopeptídeos do colágeno tipo 1, o NTX parece ser superior aos demais quanto à capacidade de detectar efeitos terapêuticos mais precocemente. Uma queda

superior a 30% dos níveis de excreção de NTX em relação aos valores basais após dois a três meses de uso de uma droga anti-ressortiva define resposta terapêutica (27).

Apresentam vantagens, que permitem seu uso clínico: são mais específicos; não são absorvidos pelo intestino, não sendo influenciáveis pela dieta; resistem à degradação.

Nakanishi e col. estudaram os níveis séricos de fosfatase ácida tartarato resistente em 95 mulheres normais com idade entre 30-75 anos. Demonstraram correlação deste marcador com a medida da BMD através do ultrassom, no grupo entre 46-55 anos. Concluíram que é um exame útil para monitorizar o *turnover* ósseo (32).

Lems e col estudaram voluntários sadios, submetidos ao uso de prednisona 10 mg/dia, por duas semanas. Na segunda semana recebiam carbonato de cálcio 500 mg/dia e vitamina D 500 UI/dia. Observaram insignificante aumento do PTH sérico em 19% dos casos, retornando ao normal após início do cálcio e vitamina D. Observaram ainda redução nos níveis séricos de osteocalcina e fosfatase alcalina. Não identificaram alteração nas dosagens de marcadores de resorção (33).

3- RELAÇÃO ENTRE AS DUAS DOENÇAS:

As manifestações provocadas pela AR no esqueleto têm sido tema de recentes estudos e publicações. No entanto, a literatura apresenta registros sobre o assunto desde Barwell, em "*Diseases of the joints*", de 1865 (34). A confirmação de osteoporose justa articular pelo raio X, como importante e precoce alteração da doença foi enfatizada por Brook e Corbett em 1977 (35). Nesse mesmo ano, Kennedy e Lindsay publicaram "*Bone involvement in RA*". (36).

A princípio se acreditava que a perda óssea seria restrita às articulações afetadas pela doença, mas a verificação de grande número de fraturas nesses

pacientes chamou a atenção para a possibilidade de uma doença sistêmica do esqueleto. O risco de fratura praticamente dobra nos pacientes com AR (37).

3.1- FRATURA:

No estudo baseado no ARAMIS Databank se observou que 33% das mulheres com AR apresentaram fratura clínica em cinco anos de seguimento (9).

Hooyman e col. estudaram 388 mulheres com AR e encontraram risco aumentado de fratura com RR=2,56 para pélvis e 1,51 para fêmur proximal comparados a controles (38).

Spector e col. avaliaram 191 mulheres pós-menopausa com AR entre 45-65 anos através de raio X da coluna dorsal e lombar e encontraram fratura vertebral em 12,1% em oposição aos controles com 6,2% (*odds ratio*=2,1). Encontraram redução da BMD de 4,9% na coluna e de 9,9% no fêmur nas pacientes com fraturas comparadas às sem fraturas (39).

Lems e col. pesquisaram retrospectivamente fratura vertebral pelo raio X em pacientes com AR usando GC e observaram deformidades do corpo vertebral sem critérios de fratura em 58% e fraturas estabelecidas em 13%. Não foram avaliadas fraturas vertebrais em pacientes sem uso de GC. As fraturas periféricas foram semelhantes nos pacientes com e sem GC (40).

Cooper e col. avaliaram 300 fraturas de quadril numa comunidade comparando a 600 controles da mesma idade e sexo. AR apresentou risco de 2,1 e uso de GC de 2,7. O fator independente mais importante como determinante de risco de fratura em AR foi incapacidade funcional, mais do que o GC (41).

Saag e col. compararam 112 pacientes com AR a 31 controles e encontraram 21 fraturas no primeiro grupo e 8 no segundo, estabelecendo *odds ratio* de 3,9. A dose média de GC nos pacientes era de 5 mg/dia por tempo prolongado (42).

Pacientes com AR têm risco aumentado de quedas, devido a múltiplas causas como anemia crônica, redução de massa muscular e incapacidade funcional (43).

Apesar de ainda permanecer a polêmica em torno dos fatores causais, a perda óssea generalizada relacionada a AR tem sido demonstrada em vários estudos (44-45). Certamente motivados pela preocupação em definir estratégias preventivas.

O surgimento de novas técnicas de medida da massa óssea possibilitou a realização de inúmeros estudos, visando estabelecer a relação entre AR e perda de massa óssea. Em 1982, Reid estudou a medida de cálcio corporal total em pacientes com AR (46). Em 1984, Als e colaboradores publicaram estudo utilizando a absorptiometria por emissão fotônica única (SPA) (47). Sambrook, em 1985, utilizou a absorptiometria por emissão dupla de energia pelo gadolínio (48) e a tomografia computadorizada quantitativa (49). O'Malley (50), em 1989, e Laan (51), em 1993, iniciaram os estudos com a utilização da densitometria pelo raio X (DEXA). Esta técnica vem sendo utilizada na maioria dos trabalhos que avaliam massa óssea em pacientes com AR. É a melhor forma de avaliar a BMD (52).

É de fundamental importância, o estudo e a divulgação da identificação precoce da perda de massa óssea, tendo em vista a associação com risco de fraturas. Os pacientes com AR, além dos riscos de morbi-mortalidade inerentes à doença sistêmica, em caso de fratura, aumentam a chance de incapacidade, dependência e morte.

3.2- MARCADORES BIOQUÍMICOS DO METABOLISMO ÓSSEO:

Em pacientes com AR, os resultados são conflitantes. Não está claro, se a osteoporose é secundária à redução da formação ou resultante do aumento da resorção óssea. Certamente há associação dos dois mecanismos, por que ambos estão relacionados, mas provavelmente o aumento da resorção seja o maior responsável causador de perda óssea relacionada à doença.

Os marcadores de ressorção apresentam resultados mais uniformes, se mostrando significativamente aumentados em pacientes com AR ativa, comparados aos pacientes em remissão da doença. Como são produtos de degradação do colágeno, essa elevação pode não corresponder exatamente à perda óssea, mas à intensidade do processo inflamatório articular. Os marcadores de ressorção estão sujeitos ainda a outras situações que podem alterar suas dosagens, como idade mais avançada e o uso de GC. Há que ser ressaltada a falta de um padrão ouro que permita a padronização dos estudos (31).

3.3- FATORES GERAIS:

Os fatores gerais que influenciam a redução difusa de massa óssea na AR devem ser destacados: restrição de atividades físicas; possíveis alterações no metabolismo da vitamina D; elevação sérica e no líquido sinovial de citocinas estimulantes da ressorção óssea (IL-1, IL-6 e TNF alfa); deficiências nutricionais; severidade da doença; tempo de doença; e uso de medicações como glicocorticóide, metotrexate e ciclosporina (53-60).

Além dos fatores inerentes às manifestações sistêmicas da doença, a redução da massa óssea também pode ser influenciada por outros fatores: predisposição genética, idade, sexo feminino e estado menopausal, baixo peso, pequena estatura e sedentarismo (61).

3.3.1- DISFUNÇÃO GONADAL:

Alguns estudos registram baixos níveis séricos de andrógenos e gonadotrofinas em homens e mulheres com AR (62-63), provavelmente associados à atividade da doença (64). Nos homens com AR recebendo baixas doses de GC (7,5-10 mg/dia de prednisona), registrou-se redução dos níveis séricos de testosterona (65-66).

Além disso, é referido que mulheres com AR apresentam registros de menarca mais tardia (67). Na avaliação por marcadores bioquímicos, mulheres em pós-menopausa com AR apresentaram perda óssea mais acelerada que mulheres na mesma idade sem a doença (68). No entanto, o estudo de Compston registrou perda óssea mais intensa no grupo mais jovem de mulheres em pré-menopausa (69). Na comparação de pacientes com AR a adultos normais, quando pareados por idade e sexo, também se verificou redução da BMD na coluna e no fêmur no grupo com AR (70).

3.3.2- REDUÇÃO DA MASSA MUSCULAR:

Sambrook e col. avaliaram gêmeas monozigóticas com e sem AR e encontraram redução do Índice de Massa Corporal (IMC) e da BMD (-4,65% na coluna, -9,7% no colo do fêmur e -5,7% no corpo total) no grupo com AR. Sugerem como fator determinante da redução da BMD a redução da massa muscular conseqüente à atividade da doença e ao sedentarismo (71).

3.3.3- SEDENTARISMO:

Os exercícios físicos aumentam e preservam a massa óssea. A diminuição da atividade física e a imobilização prolongada, em conseqüência da doença, podem determinar inibição da formação e aceleração da resorção, estimulando a perda óssea (72).

3.3.4- GENÉTICA:

O máximo de massa óssea que uma pessoa consegue adquirir, ou seja, o pico de massa óssea, tem determinação genética em torno de 80%, por isso apresenta variação individual. No entanto, sofre influência da dieta e da prática de exercícios físicos e fatores hormonais. Estudos mostram que a penetrância genética na formação óssea, muito provavelmente seja poligênica (73-74), com herança de ambos os pais, o que explica a história familiar (75).

O polimorfismo do gene do receptor de vitamina D (BB e bb) pode ser responsável pelas diferenças na resposta à vitamina D e levar a um menor pico de massa óssea. O estudo de Morrison e col. em gêmeos e em mulheres brancas pré e pós-menopausa, não parentes, demonstrou que os homozigotos para BB têm BMD 12% menor, quando comparados aos bb. Tal resultado sugere que esse polimorfismo seria responsável por 75% do componente genético da BMD e que o genótipo BB seria indicador de risco para desenvolvimento de osteoporose (76).

Batista de Souza e col. avaliaram 50 pacientes com AR pré-menopausa, da raça branca, usando GC 5 a 10 mg/dia por mais de 1 ano, com doença mais grave e em atividade. Encontraram que o tempo de uso de GC se relacionou com osteopenia na coluna lombar (40% das pacientes) e osteopenia no colo do fêmur (30% das pacientes) se relacionou com doença mais severa, pelo estudo radiológico. Não encontraram associação de genótipo BB com redução de massa óssea (77).

Ho e col. estudaram 193 mulheres (143 pós-menopausa e 50 pré-menopausa) e 70 homens com AR, usando GC na dose mínima de 5 mg/dia, por 1 ano. Os resultados sugeriram que genótipos BB e bb não definem pacientes com maior risco de desenvolver perda óssea secundária ao GC. Os autores utilizaram como parâmetro o escore Z (78).

Takagi e col. pesquisaram a presença de alelos microsátélites para receptor de estrógeno em 144 mulheres pós-menopausa com AR e sua relação com osteoporose e progressão da doença comparados a 200 controles normais. Encontraram frequência aumentada do alelo 14 nas pacientes, mas sem associação com osteoporose ou progressão radiológica da doença (79).

3.4- FATORES LOCAIS:

A osteoporose justa-articular é consequência da ação conjunta de vários fatores: as células sinoviais e linfócitos que participam do fenômeno inflamatório, as citocinas liberadas por elas, os condrócitos e as células do tecido ósseo adjacente (osteoblastos e osteoclastos). Esses componentes se interrelacionam numa rede de estimulação celular, com produção de citocinas e destruição tecidual (80-81).

A presença do *pannus* e liberação dos mediadores inflamatórios (PGE2, IL1, IL-6, TNF alfa e beta) ativa os osteoclastos locais, provocando aumento do *turnover* ósseo, além da imobilização das articulações afetadas, devido à incapacidade funcional própria da doença (82-84).

Na AR, linfócitos T CD4/CD8 infiltram o tecido sinovial e parecem estar diretamente envolvidos no desencadeamento e perpetuação da doença. O processo inflamatório e a destruição articular parecem ser secundários à combinação da produção de linfocinas pelas células T específicas e do efeito das células de superfície ativadas por células T inespecíficas. Linfócitos B e T CD4 estimulam a diferenciação dos osteoclastos em ativos, independente da presença de citocinas; linfócitos T CD8 inibem esse processo (85).

Outras citocinas também contribuem para a diferenciação dos osteoclastos, como: IL-11, IL-15, IL-17, MCSF (fator estimulador de colônia de macrófagos) e ODF (fator de diferenciação do osteoclasto). ODF é um novo membro da família TNF, que induz a diferenciação e maturação das células precursoras em osteoclastos. O ODF é citado com outras denominações : TRANCE (citocina que induz ativação relacionada ao TNF), RANK (receptor ativador do fator nuclear kB) ligante ou OPG (osteoprotegerina) ligante. É expresso como um ligante transmembrana em células do estroma, osteoblastos e outras células, como fibroblastos sinoviais e linfócitos T ativados que são encontrados no tecido sinovial de pacientes com AR (86). ODF e MCSF produzidos pelas células sinoviais (87) contribuem diretamente para a diferenciação das células

precursoras em osteoclastos e ativação dos mesmos, estimulando a destruição articular da AR (86-88).

OPG (osteoprotegerina) é o ligante solúvel do receptor de ODF, que age inibindo-o e conseqüentemente também a osteoclastogênese, por antagonismo. Ambos estão presentes no sítio erosivo da sinovial reumatóide, têm papéis opostos e por isso são os controladores da erosão local (86-88). Rocha e col. identificaram que as citocinas pró-inflamatórias induzem a produção dos peroxinitritos em osteoblastos humanos o que pode funcionar como inibidor da proliferação osteoblástica e comprometer a síntese de fosfatase alcalina pelos mesmos, impedindo assim a regeneração e reparação (89).

Jung e col. avaliaram a expressão de OPG e ODF em células sinoviais de pacientes com AR e dos fatores controladores dos mesmos. Encontraram que IL-1 e vit. D3 são estimuladores e dexametasona e interferon gama são inibidores de ODF. As citocinas IL-1 e TNF alfa são fracos estimuladores, enquanto a dexametasona atua como inibidora de OPG (90).

Drogas que interfiram com a ação dos osteoclastos podem impedir a erosão óssea na AR (91). Alguns trabalhos mostram que há bloqueio da erosão, usando a OPG. Bisfosfonatos preveniram resorção óssea local em modelos animais. Em humanos, algumas evidências já têm surgido a esse respeito (92).

A medida da BMD local está sendo pesquisada como método mais sensível e detector mais precoce das alterações ósseas locais secundárias à doença, como osteopenia e erosões. No entanto, os achados são controversos.

Foi observada redução precoce da BMC, através da densitometria óssea, em mãos de pacientes com AR (93-96). A técnica da medida da BMC nas mãos foi desenvolvida por Deodhar e col. pelo estudo de pacientes com AR. Os mais

significativos índices de perda óssea foram registrados em mulheres com doença recente, comparadas com controles normais em estudo longitudinal (97-98).

Alenfeld e col. estudaram as mãos de 25 pacientes com AR através de radiografias simples e densitometria óssea. Repetiram a avaliação em 2 e 4 anos. Não observaram diferença entre os dois métodos para predição de futuras erosões (99).

Njeh e col. verificaram que a técnica de avaliação da massa óssea pelo ultrassom quantitativo (QUS) se correlacionou com a densitometria, identificando redução da BMD na coluna ($r=0,49$), fêmur ($r=0,51$) e mão ($r=0,72$) de pacientes com AR. Também houve associação com a piora da qualidade de vida (HAQ), $r=0,37$ e com força de preensão, $r=0,39$ (100).

Murphy e col. sugeriram que DEXA pode ser um método recomendável para medir a densidade óssea justa-articular, após estudo em pacientes onde foi realizada densitometria local em quatorze joelhos acometidos por artrite. Concluíram que a patela e o fêmur distal são as melhores áreas para estudo (101).

O bloqueio precoce e eficaz do processo inflamatório na AR é uma das principais condutas para a prevenção e interrupção dos mecanismos de perda óssea e destruição articular. Este objetivo pode ser atingido com a utilização de medicamentos, especialmente GC, metotrexate, inibidores de osteoclastos, inibidores dos receptores de interleucina 1 e outros (102).

4- GLICOCORTICÓIDES (GC):

Desde a síntese em laboratório do primeiro glicocorticóide por Hench em 1948, que lhe conferiu o prêmio Nobel, seu emprego na medicina tem sido intenso e de fundamental importância. Ao descrever as manifestações clínicas da doença que leva seu nome, em 1932, Cushing já destacava a fratura por redução de massa óssea (103). O GC, especialmente em altas doses, causa significativa e rápida perda óssea, seu

efeito no osso é dose dependente. A fratura por osteoporose é um dos mais sérios efeitos provocados pelo GC. A perda é mais acelerada no início do tratamento, no período de 3 a 6 meses, quando atinge índices de até 10 a 20% da BMD na coluna. No fêmur, a perda é de 2 a 3% no primeiro ano. O GC é a causa mais comum de osteoporose secundária. É identificado como a terceira causa de fraturas por osteoporose, se situando atrás apenas da osteoporose pós-menopausa e senil. Nas doenças reumáticas, é considerado o principal agente etiológico de perda de massa óssea (104- 110).

Geralmente ocorre recuperação da massa óssea após a parada do uso do GC, mas de forma incompleta. O risco de fratura permanece pelo resto da vida (111).

Van Staa e col. avaliaram o risco de fratura e sua relação com dose diária e cumulativa de GC oral em 244.235 usuários do medicamento comparados a 244.235 controles. Observaram que pacientes usando dose diária acima de 7,5 mg de prednisolona ou equivalente tiveram risco aumentado de fratura não vertebral (RR= 1,44), fratura de quadril (RR= 2,21) e fratura vertebral (RR=2,83) em relação a pacientes usando doses menores de 2,5 mg. O elevado risco de fratura registrado em pacientes com dose cumulativa elevada, não se sustentou após ajuste da dose diária, idade, sexo e outros fatores de confusão. Concluiu que o efeito deletério do GC ocorre rapidamente e está associado à dose diária e não à cumulativa. O nível de exposição prévia ao GC não foi um forte determinante de risco de fratura (112).

O Colégio Americano de Reumatologia (ACR), em 1996 (113), e o Grupo de Consenso do Reino Unido, em 1998 (114), preocupando-se com o grande número de fraturas provocadas pelo uso de GC, publicaram boletins com recomendações para prevenção da osteoporose induzida pelo GC. Nas duas oportunidades, foi sugerida a realização de densitometria óssea e início de terapia preventiva em todo paciente recebendo dose equivalente de 7,5 mg/dia ou mais de prednisolona por mais de 6

meses. Suplementação de cálcio e vitamina D, exercícios e reposição hormonal ou como segunda opção os bisfosfonatos são as medidas propostas. Mais recentemente, o ACR publicou recomendações de prevenção e tratamento da osteoporose induzida pelo corticóide em pacientes em uso prolongado de doses maiores de 5 mg/dia. Permanecem as medidas anteriores, com ênfase ao uso dos bisfosfonados em primeira opção (115).

Na prática, apesar da importância desses dois órgãos internacionais, ainda não se observa uma conduta da classe médica compatível com a magnitude do problema. Há pequeno número de trabalhos com levantamento de dados epidemiológicos e reduzido número de pacientes em esquema de profilaxia. No Reino Unido, provavelmente mais de 250 mil pessoas usam GC oral continuamente e a maioria não faz qualquer profilaxia para osteoporose (116).

Na Austrália, um estudo retrospectivo de 212 pacientes admitidos no hospital universitário da Tasmânia, num período de 5 meses recebendo GC, quase 1/3 estava usando 7,5 mg/dia por mais de 6 meses. Destes, 17% tinham AR. Somente 21% de todos e 31% dos que usavam GC oral por mais de um ano, estavam fazendo tratamento preventivo para osteoporose. Apenas 15% das mulheres acima de 45 anos, usando GC, estavam fazendo reposição hormonal (117).

Mesmo assim, as medidas de prevenção não se constituem consenso. Através de cálculos matemáticos, Solomon e col. sugerem que estas medidas são dispendiosas e não recomendáveis (118).

O Colégio Americano de Reumatologia não adotava medidas condizentes com a gravidade do problema da perda de massa óssea secundária ao uso de GC em pacientes com AR até a última publicação do órgão oficial do ACR, onde finalmente se recomenda atenção à massa óssea e medidas preventivas e terapêuticas aos pacientes em uso de GC em doses equivalentes de até 5 mg/dia de prednisona (115). Até então,

as publicações apresentavam informações controvertidas. O boletim publicado em 1996, que recomenda a monitorização do uso das drogas usadas em pacientes com AR, não foi enfático com relação à importância da precoce instituição de medidas preventivas da osteoporose induzida pelo GC (119).

Existem vários mecanismos de atuação do GC em provocar redução da BMD. Observa-se hiperparatireoidismo secundário à hipocalcemia provocada pela redução da absorção intestinal e pelo aumento da excreção renal do cálcio. Há redução da produção de esteróides sexuais femininos e masculinos, por provável inibição hipotálamo-hipofisária das gonadotrofinas. Na célula óssea, inibe a produção de citocinas e fatores de crescimento e da expressão de seus receptores, diminuindo a formação óssea. Estimula a resorção, por recrutamento dos osteoclastos (120-124).

O mecanismo primário de perda óssea induzida pelo GC é a indução da apoptose dos osteoblastos, que está presente desde o início do tratamento com GC. Também promove a supressão da osteoblastogênese e da osteoclastogênese (125). O GC atua sobre o fator de diferenciação dos osteoclastos (ODF) e sobre a osteoprotegerina (OPG), provocando um desequilíbrio entre eles, favorecendo aumento da resorção e conseqüente maior perda óssea (126).

A AR é certamente uma das doenças onde mais se utiliza cronicamente o GC. Tem grande importância no controle da dor na artrite, melhorando de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes (127). Emery considera que por suprimir as citocinas, atua como DMARD (droga modificadora da doença), devendo ser avaliado como tal (128). É uma impressão pessoal e polêmica, mas destaca o papel deste medicamento na doença. Em pacientes com AR recente, o uso de GC, na dose de 7,5 mg/dia associado a outras medicações, por dois anos, promoveu melhora significativa da progressão radiológica da doença (129). Também foi observado menor progressão

radiológica, em um ano, no grupo que usou GC e sulfasalazina em comparação com o grupo que usou somente sulfasalazina, sem GC (130).

A experiência clínica demonstra que geralmente se consegue um controle efetivo da sinovite na AR com doses de 5 a 7,5 mg/dia de prednisona. Se essas doses utilizadas para controle da doença se associam à perda óssea importante é um tema que permanece controverso (131).

O tema é conflitante e apresenta afirmações polêmicas na literatura. Em editorial do suplemento do *Z Rheumatol*, 2000; 59 Westhovens e Dequeker afirmam que osteoporose não é manifestação extra-articular freqüente nem precoce na AR e que osteoporose justa-articular não seria marcador de severidade da doença, assim como acreditam que é a dose cumulativa do GC e não a diária que determina perda óssea difusa. Também afirmam que possivelmente as medicações anti-ressortivas não teriam ação na progressão das erosões articulares, pois consideram que estas não são mediadas pelos osteoclastos (132).

A literatura apresenta resultados controversos nas pesquisas realizadas em centros de referência no estudo de osteoporose. As conclusões divergentes, a favor ou contra a perda óssea difusa pelos pacientes com AR em uso de GC, podem ser decorrentes de inúmeros fatores de confusão. Entre eles, deve se destacar as diferenças entre as populações de pacientes, a metodologia, as doses e o tempo de uso do GC.

A seguir serão relatados inicialmente os trabalhos que concluem pela não redução da massa óssea seguidos pelos trabalhos que concluem pela redução da massa óssea secundária ao uso do GC na AR.

4.1- EVIDÊNCIAS DE NÃO REDUÇÃO DA MASSA ÓSSEA PELO GC:

Sambrook concluiu que baixas doses de GC oral não aumentavam o risco de osteoporose difusa em pacientes com AR, quando comparou a BMD de dois grupos de pacientes com AR com um grupo controle, através da densitometria óssea por gadolínium da coluna lombar e fêmur. O primeiro grupo usava baixas doses de GC (8±0,5 mg/dia) e o segundo não usava GC. Encontrou significativa redução da massa óssea nos dois grupos, mais expressiva no grupo que usou GC. No entanto, quando comparados entre si, não houve diferença estatisticamente significativa. O autor considerou que o uso de baixas doses de GC pode ter um efeito positivo no balanço do cálcio, decorrentes do controle da doença e melhora da mobilidade destes pacientes (48).

Verstraeten e Dequeker não encontraram diferença entre a BMD medida na coluna lombar de pacientes com AR quando comparados com controles normais. Não houve diferença na comparação entre os pacientes em uso de GC com os que não estavam utilizando GC. Registraram, no entanto, maior incidência (16,3%) de fraturas no grupo em uso de GC (dose média de 8,9 mg/dia) em comparação com o grupo que não fazia uso de GC, cuja incidência foi de 3,6% (133).

Leboff e col. compararam dois grupos de mulheres pós-menopausa com AR, o primeiro utilizava doses de GC entre 2,5 e 10 mg/dia e o segundo não utilizava GC. Não observaram redução da BMD na coluna e regiões do fêmur, bem como não encontraram diferença significativa nos marcadores bioquímicos de *turnover* ósseo (134).

Edo e col. compararam 32 pacientes com AR, usando GC 10 mg/dia com 34 pacientes que não usavam GC. Encontraram menor BMD e mais fraturas vertebrais no grupo que usava GC. No seguimento após um ano, não houve diferença da BMD dos dois grupos (135).

Vargas e col. mediram a BMD na coluna de 125 pacientes com AR e compararam com 10 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico, 10 pacientes com osteoartrite e 39 controles normais. No grupo de pacientes com AR, houve redução da BMD apenas nas mulheres pós-menopausa e nos homens. No entanto, não houve diferença significativa entre os pacientes que usavam GC e os que não usavam. Na comparação das mulheres pré-menopausa com AR, não houve redução da BMD quando foram comparadas com os grupos controles e nem entre elas, quando se considerou a variável uso ou não de GC (136).

A maioria dos estudos de terapia com baixas doses de GC, geralmente definidos como menos de 10 mg/dia de prednisona, têm sido transversais, e apesar das tentativas de parear os controles para atividade e duração de doença, essa variável é de avaliação problemática, porque presumivelmente a maior razão para se usar GC na maioria dos pacientes é o não controle da atividade da AR por outras medidas.

Batista de Souza e col. mediram a BMD de 16 mulheres com AR entre 20 e 40 anos classe funcional I e II. Compararam os pacientes usando GC, dose menor ou igual a 10 mg/dia em prednisona, com os sem GC. Não houve diferença significativa entre as BMD dos dois grupos. Na repetição da densitometria, 17 meses depois, observaram redução da BMD nas pacientes usuárias de GC em comparação às não usuárias. Não houve perda óssea no grupo que usava GC. Ao contrário, houve aumento da BMD no fêmur, provavelmente por controle da doença (137).

Gough e col. avaliaram o efeito da atividade da doença sobre a massa óssea em 148 pacientes com AR recente, através de estudo longitudinal. A perda óssea se associou com indicativos de atividade da doença como elevação da proteína C reativa e aumento dos índices de incapacidade. O ganho da massa óssea foi observado em pacientes que apresentaram melhora ou remissão da doença. A perda óssea no grupo de pacientes que utilizou doses de GC de 1 a 5 mg/dia em prednisona foi maior que no

grupo que utilizou doses maiores do que 5 mg/dia. Os autores relacionam o achado com o pior controle da atividade da doença no grupo que utilizava baixas doses, onde índices foram mais altos (138).

Lane e col. mediram a BMD na coluna por SPA e no fêmur por DEXA em 120 mulheres com AR em pós-menopausa. Houve redução da BMD nas pacientes com AR, não atribuíveis ao GC, mas sim aos índices de incapacidade funcional, quando comparados com registros de 7966 controles (139).

Munro e col. estudaram pacientes usando baixas doses de GC. A atividade inflamatória da AR e a inatividade física foram responsáveis por significativa redução da BMD no fêmur, rádio e calcâneo, mas não na coluna. O efeito do GC sobre a BMD, nas regiões analisadas, não foi significativo (140).

Iwamoto e col. avaliaram a massa óssea do antebraço de 470 mulheres com AR em pós-menopausa, usando GC em dose menor do que 5 mg/dia em prednisona e sem uso de metotrexate. Foram comparadas a 305 pacientes com osteoartrite de joelhos e 369 controles normais. Todas não-fumantes. Encontraram menor BMD no grupo com AR. O raio X de punho mais alterado e a classe funcional mais elevada relacionaram-se com menor BMD, sugerindo agressão inflamatória local e menor atividade física como possíveis agentes determinantes da redução da massa óssea nessas pacientes (141).

Ortavik e col. mediram a massa óssea de 138 mulheres com AR através do ultrassom. Compararam ao DEXA e observaram que os resultados encontrados pelo ultrassom tiveram melhor correlação com fratura vertebral e com idade das pacientes, sem correlação com o uso do GC. Concluíram que o risco de fratura vertebral em AR parece ser menos dependente da BMD em comparação com a osteoporose primária. Sugeriram a possibilidade de haver má qualidade óssea nos pacientes com AR (142).

Kochen e col. estudaram a massa óssea de 47 mulheres com AR em pré-menopausa. Encontraram 31% de osteopenia na coluna, 34% no fêmur e 16% no rádio.

A osteoporose foi identificada em 2,1% dos casos na coluna e 4,2% no fêmur. A classe funcional foi fator de risco para as três regiões, com *odds ratio* de 5,43 na coluna; 13 no fêmur e 36,15 no rádio (143).

Gough e col. encontraram maior perda óssea em 232 pacientes com AR quando comparados a 72 controles, através da densitometria óssea na coluna lombar ($-1,8\% \pm 0,49\%$) e no colo do fêmur ($-2,8\% \pm 0,3\%$). A redução correlacionou-se com marcadores bioquímicos (piridinolina urinária e D-piridinolina) e com marcadores de atividade inflamatória (proteína C reativa e outros), que foram considerados como fatores preditivos de perda óssea. Os autores concluíram que controlar a inflamação é a melhor maneira de prevenir osteoporose na AR, permitindo entender o efeito controverso do GC (144).

Haugeberg e col. compararam a massa óssea de 75 pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico (LES) em idade inferior a 70 anos, com 75 pacientes com AR e 75 controles normais, pareados para idade e duração da doença. Encontraram redução da BMD no grupo com LES em comparação ao grupo controle na coluna e no fêmur. Observou-se maior correlação com lesão de órgãos do que com marcadores de atividade ou duração da doença. O grupo de pacientes com AR apresentou BMD semelhante ao grupo controle (145).

Em outro estudo, Haugeberg e col. mediram a massa óssea em 94 homens com AR entre 20 e 70 anos. Observaram que a redução da BMD foi significativa apenas na região do fêmur no grupo com idade entre 60-70 anos, atingindo 5,2% no colo e 6,9% no fêmur total. Os pacientes com fator reumatóide positivo mostraram menor BMD no fêmur, com redução de 7% no colo e 8,2% no fêmur total. O uso de prednisolona não foi associado à redução da BMD. O uso de DMARDS se associou com menor BMD no fêmur. O peso foi associado com menor BMD em todas as regiões, enquanto número de

articulações com deformidades foi a única variável independente associada a menor BMD na coluna (146).

Em outras doenças reumáticas, observou-se que o GC não tem efeito provocador de osteoporose. Sampaio Barros e col. mediram a massa óssea de 74 mulheres com esclerose sistêmica em pós menopausa e concluíram que a redução da BMD se relacionou apenas com tempo de pós menopausa, sem demonstrar relação com o uso de GC, gravidade da doença ou uso de outras drogas (147).

Coimbra e col. mediram a massa óssea em 64 mulheres com LES em pós menopausa comparando com 64 controles normais. Concluíram que a BMD estava reduzida nas lúpicas, mas sem relação com uso de GC, outras drogas, ou com níveis séricos de estradiol. Observaram que a idade de início da doença e o índice de massa corporal influíram na densidade óssea de L2 isoladamente (148).

Kalla e col. estudaram 46 mulheres com LES, com idade média de 31 anos, comparando com 108 mulheres normais com idade média de 32 anos. Houve diferença significativa entre os dois grupos na BMD da coluna. Nas regiões do fêmur, a diferença não foi significativa. Não observaram diferenças entre as pacientes que usavam e as que não usavam GC (149).

Formiga e col. compararam mulheres com LES em pré-menopausa com mulheres normais. Observaram menor BMD nas lúpicas, encontrando 12,1% de osteoporose. Não houve relação entre a BMD e a dose cumulativa ou basal de GC (150).

4.2- EVIDÊNCIAS DE REDUÇÃO DA MASSA ÓSSEA PELO GC:

Outros pesquisadores encontraram diferenças significativas na massa óssea, quando compararam pacientes com e sem uso do GC. Os mesmos, entretanto, chamam a atenção para os possíveis fatores de confusão nos seus estudos.

Num estudo transversal, Hall e col. estudaram mulheres com AR em pós-menopausa e compararam o grupo que nunca havia usado GC com controles normais. Não encontraram diferença significativa da BMD na coluna, enquanto no fêmur proximal houve redução da BMD de 6,9% nos pacientes com AR. Resultados semelhantes foram encontrados na avaliação de pacientes com AR do sexo masculino. Quando se comparou o grupo que usava regularmente GC, dose média de 6,9 mg/dia em prednisona, com o grupo que não usava, houve redução da BMD na coluna lombar de 6,5% e no quadril de 7,4% nos pacientes em uso de GC. Observaram ainda relação inversa da BMD com os indicadores de atividade da doença (151).

Michel e col. avaliaram os fatores de risco para fratura em pacientes com AR e encontraram que o uso de prednisona por mais de cinco anos estava associado com alta taxa de fratura (33%). No entanto, os autores notaram que os pacientes que não usavam GC apresentaram mais altos índices de incapacidade do que os que usavam. Além disto, o grupo de alto risco, foi o que apresentou diminuição da força de preensão, alto índice de imobilidade e baixa massa corporal, com 37% de taxa de fraturas (152).

Sambrook e col. encontraram uma redução na média da BMD de pacientes tratados com baixas doses de GC comparados aos que não usaram, de 3,4% na coluna lombar e de 7,4% no quadril. No entanto, as diferenças podem ser explicadas, pelo menos em parte, através do longo tempo de duração da AR e de altos índices de atividade inflamatória no grupo que usava GC (153). Em outro estudo longitudinal, observaram perda óssea média de 9,5%, num período de 26 semanas, após iniciar terapia com dose média de GC de 10 mg/dia em prednisona. Apesar da perda média ter sido de 9,5%, apenas metade dos pacientes perderam massa óssea, sugerindo que existem marcadas diferenças individuais predisponentes à perda óssea provocada pelo GC, ou pela doença (154).

Alguns pesquisadores relataram perda óssea importante em pacientes usando baixas doses de GC. Butler com dose média de 5 mg/dia em prednisona (155) e Laan com 7,1 mg/dia em prednisona (156).

Laan e col. acompanharam dois grupos de pacientes com AR usando ouro por 24 semanas e compararam os que usavam 10 mg/ dia de prednisona aos que não usavam. Encontraram redução de 9,5% da BMD na coluna, medida por QCT, em 20 semanas, nos pacientes em uso de GC. Estes pacientes recuperaram 5,3% da BMD em 24 semanas após a interrupção do GC. Não houve alteração significativa no grupo que não usava GC (157).

Bucley e col. mediram a BMD de 139 pacientes com AR. Encontraram redução da BMD no fêmur relacionada a maior tempo de doença, pior estágio ao estudo radiológico e pior score no HAQ (questionário de capacidade funcional). A redução da BMD na coluna se relacionou com doses de GC superiores a 5 mg/dia em prednisona. O grupo que usava de 1-4 mg/dia não mostrou diferença quando comparado ao grupo não usuário de GC (158).

Saito e col. estudaram vários pacientes em uso de GC, entre eles 40 mulheres com AR em pós-menopausa, usando até 5 mg/dia de prednisona. Encontraram menor BMD no calcâneo, rádio proximal e total nas mais idosas, sugerindo ação simultânea do uso de GC, da atividade da doença e da idade avançada (159).

Através de editorial em 1995, Cortet construiu as seguintes assertivas: “pacientes com AR têm menor BMD que controles; GC mesmo em doses menores que 10 mg/dia de prednisona por seis meses reduz a BMD em cerca de 10%; pacientes com AR têm duas vezes mais risco de fratura; e os fatores de risco para perda óssea na AR seriam inatividade física, sexo feminino e uso de GC” (160).

Cortet e col. estudaram 85 pacientes com AR comparados a controles pareados por sexo e idade, 60% usavam GC. Encontraram redução de 8% da BMD no fêmur dos

pacientes sem uso de GC. Nos que usavam GC, registraram redução de 11% na coluna e de 10% no fêmur. Concluíram que a perda da BMD na coluna se relacionou com GC e *score* HAQ e no fêmur se relacionou à atividade da doença, idade avançada e menor BMD no início do estudo (60).

Um estudo multicêntrico italiano avaliou 925 mulheres com AR em 21 centros, identificando osteoporose em 28,8% dos casos na coluna lombar e 36,2% no colo do fêmur, através da medida da BMD pela densitometria óssea. A BMD se relacionou com maiores índices de massa corporal, classe funcional de Steinbrocker III a IV, idade avançada, maior tempo de duração da doença, *score* HAQ elevado, uso de GC e maior tempo de pós-menopausa. Essas variáveis foram fatores independentes de redução da BMD. O uso de GC apresentou RR de 1,5 para osteoporose e de 1,03 para fratura com dose cumulativa de 1 g de prednisona (161).

Nolla e col. estudaram 111 mulheres com AR em pós-menopausa, usando baixas doses de GC. Encontraram 47% de osteoporose, com redução da BMD na coluna e no fêmur (162).

Hirano e col. mediram a BMD em vários pacientes com diversas doenças, entre eles 80 com AR, 50 usando GC, comparados a um grupo controle de 200 pacientes com osteoporose primária . Os pacientes em uso de GC mostraram a menor BMD na coluna e no rádio (163).

Nafradi e col. compararam 72 pacientes com AR a um grupo controle de 72 pacientes com osteoartrose de mesmo sexo e raça. No grupo com AR, encontraram 22 pacientes com osteopenia, 37 com osteoporose e apenas 14 com BMD normal. Os fatores de risco identificados foram o maior tempo de duração da doença, maior tempo de pós-menopausa, idade avançada, maior dose cumulativa do GC, maior atividade da doença e pior classe funcional (164).

Haugeberg e col. avaliaram 394 mulheres com AR de um grupo total de 721 mulheres na faixa etária entre 20 e 70 anos. Encontraram redução da BMD no colo do fêmur de 4,2% entre 50-59 anos e de 5% entre 60-70 anos. No fêmur total houve redução de 3,7%, entre 50-59 anos e 6% entre 60-70 anos. Não houve redução da BMD na coluna lombar nessa população estudada e observou-se que há aumento de até duas vezes na frequência de osteoporose em pacientes com AR em todos os subgrupos etários avaliados. Idade superior a 60 anos, baixo peso, uso corrente de GC, baixa atividade física (alto score no HAQ) foram fatores preditivos de redução da BMD em todas as regiões analisadas. No colo do fêmur, fator reumatóide positivo também foi fator preditivo de baixa BMD (165-166).

Tanaka e col. avaliaram, prospectivamente no período de 1 a 2 anos, a massa óssea de pacientes com AR. Demonstraram que o surgimento de novas fraturas se correlacionou com a menor BMD basal e com a dose total de GC (91).

Numa avaliação de 20 homens com AR tratados com dose diária de prednisona entre 2,5 e 10 mg, Garton e Reid encontraram redução da BMD na coluna lombar em projeção antero-posterior comparados com grupo controle sem GC. No entanto, o grupo tratado com GC apresentava tempo de duração da doença significativamente maior. Além disso, as BMD do fêmur e na coluna lombar em projeção lateral não se apresentaram reduzidas ao serem comparadas ao grupo controle (167).

Alguns autores encontraram redução de BMD em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (ARJ) em uso de GC. Falcini e col. encontraram redução da BMD quando compararam crianças com ARJ a crianças normais (168). Também observaram que essa perda era mais significativa quando os pacientes usavam GC. Pereira e col. compararam 62 crianças com ARJ em atividade com 167 controles normais. Encontraram redução da BMD nas três regiões analisadas: coluna, fêmur e rádio em 50 a 60% dos pacientes. Observaram menor BMD na coluna nos pacientes que usaram

GC quando comparados com os que não usaram (169). Zak e col. estudaram 65 mulheres adultas acometidas de ARJ na infância, utilizando como controles mulheres normais. Encontraram menor BMD na coluna e fêmur das pacientes com ARJ. Os fatores relacionados à menor BMD foram doença ativa, erosões ao estudo radiológico, pior classe funcional, forma poliarticular e uso de GC por mais de um ano (170).

Alguns trabalhos se preocuparam em avaliar medidas preventivas medicamentosas que pudessem minimizar a perda óssea provocada pela AR. Buckley e col. estudaram 96 pacientes com AR, separando em dois grupos. O primeiro utilizou carbonato de cálcio 1.000 mg e vit D 500 UI/ dia e o segundo utilizou placebo. Do total, 65 pacientes estavam em uso de GC. O grupo em uso de GC mais cálcio e vitamina D aumentou a BMD. O grupo em uso de GC e placebo reduziu a BMD. No grupo sem uso de GC não foi observada alteração da BMD (171).

Eggelmeijer e col. usaram pamidronato 300mg/dia via oral, comparados a placebo em 105 pacientes com AR. Em três anos, observaram aumento da BMD na coluna e antebraço do grupo tratado e redução no grupo placebo (172).

Kotaniemi e col. compararam dois grupos de 32 mulheres com AR, usando baixas doses de GC. Um grupo recebeu calcitonina intranasal 100 UI/dia e carbonato de cálcio 500 mg/dia por um ano e o outro recebeu placebo. O grupo que recebeu placebo reduziu a BMD na coluna e nas regiões do fêmur proximal (173).

Adachi e col. usaram fluoreto de sódio 40 mg/dia por 18 meses comparado a placebo em 38 mulheres com AR. O grupo tratado aumentou a BMD na coluna, enquanto o grupo placebo reduziu a BMD. Não houve alteração nas regiões do fêmur (174).

Eastell e col. acompanharam por dois anos 120 mulheres com AR em pós-menopausa que usavam GC há longo prazo. Observaram que o risedronato prevenia a

perda óssea principalmente na coluna. O grupo placebo reduziu a BMD em 1,6% na coluna, 4,0% no trocanter e 3,6% no fêmur (175).

Yilmaz e col. compararam dois grupos de 25 mulheres com AR, usando 7,5 mg/semana de metotrexate e 7,5 mg/dia de prednisolona, com um grupo controle de mulheres pós-menopausa. Um grupo de pacientes com AR e o grupo controle receberam alendronato 10 mg/dia e carbonato de cálcio 1.000 mg/dia por 6 meses e o outro grupo de pacientes com AR recebeu apenas cálcio. O grupo que recebeu apenas cálcio reduziu a BMD, enquanto o grupo que recebeu alendronato aumentou a BMD, principalmente na coluna; o grupo controle aumentou a BMD em todas as regiões de forma mais expressiva que os pacientes com AR (176).

4.3- MARCADORES BIOQUÍMICOS DO METABOLISMO ÓSSEO:

Hall e col. observaram redução na dosagem dos marcadores de formação óssea relacionada à atividade da doença e aumento dos marcadores de resorção óssea decorrente do uso de GC. A terapia de reposição estrogênica minimizou esse efeito, pois reduziu a resorção, mesmo em presença do GC (177).

Conti mostrou redução dos marcadores de formação em pacientes com AR durante uso de GC, reversível após a parada do mesmo. Não observou alteração nos marcadores de resorção (178).

Emkey e col. observaram que o uso de GC intra-articular em pacientes com AR não mostrou alteração dos marcadores de formação e resorção óssea (179).

Lems e col. observaram aumento dos marcadores de resorção quando doença ativa, enquanto os de formação permaneciam dentro dos limites normais. Durante pulseterapia com GC, houve aumento transitório dos de formação, e os de resorção não se alteraram. Concluindo que a pulseterapia tem efeito mínimo no metabolismo ósseo dos pacientes com AR (180).

Cortet também encontrou aumento dos marcadores de resorção em pacientes com AR durante uso de GC, sugerindo que o mesmo acelera a remodelação óssea nesses pacientes (181).

4.4- CONSIDERAÇÕES FINAIS (CONSENSO):

A ação do GC sobre a massa óssea assume destaque tendo em vista a importância do uso do medicamento no tratamento de várias doenças, especialmente na Artrite Reumatóide.

A preocupação da comunidade científica com o problema é expressa através da discussão do tema em inúmeros trabalhos científicos e editoriais (182-192). Tem-se observado uma tendência na recomendação de densitometria óssea e medidas preventivas da redução de massa óssea nos pacientes em uso de GC. O ACR recomenda Densitometria óssea em pacientes usando GC em doses maiores ou iguais a 7,5 mg/dia em prednisona (113).

A osteoporose tem sido considerada como o maior parafefeito do GC quando causa de fratura. O problema é agravado quando o GC é utilizado por períodos prolongados, situação em que o risco de fratura pode atingir cifras maiores de 50% nos grupos de pacientes estudados. A fratura vertebral pode ocorrer em aproximadamente 30 a 35% dos pacientes que usam GC. Em seis meses de uso do medicamento, registram-se fraturas vertebrais em 28% dos pacientes. O risco aumenta quando os pacientes apresentam massa óssea reduzida no início do tratamento com GC. Verificou-se que nesses pacientes, para cada desvio padrão a menos na BMD da coluna medida pela densitometria, o risco de fratura aumenta em até seis vezes.

Em relação às mulheres que usam GC, o risco de fratura aumenta exponencialmente após os 50 anos. Os registros indicam que a incidência pode atingir 4,5 fraturas/ 100 mulheres/ ano, na faixa etária em torno dos 85 anos.

Quando se estuda a imobilização e a redução da massa muscular, há indicativos de significativa participação desses fatores no risco de queda em pacientes em uso de GC, com RR=2,8. Há que se considerar também outras causas não esqueléticas de quedas e fraturas que não são identificadas pela densitometria.

As evidências indicam que a ação deletéria do GC sobre o osso está associada à dose diária e não à cumulativa. A perda óssea ocorre rapidamente, sendo mais evidente no osso trabecular. Isso explica a precoce e significativa redução da BMD na coluna lombar nos pacientes em uso de GC. A prevenção da perda de massa óssea pelo uso de GC obedece a um número diversificado de condutas, que incluem desde o estilo de vida até medicamentos anti-ressortivos. Os bisfosfonados têm ocupado posição de destaque como medicamentos de primeira linha na prevenção da perda óssea pelo uso de GC. Mais recentemente tem-se enfatizado que esse medicamento bloqueia a indução à apoptose dos osteoblastos promovida pelo GC. Outro medicamento que pode atuar na redução à apoptose dos osteoblastos induzida pelo GC é o paratormônio (PTH) em uso intermitente, além de corrigir o desequilíbrio entre ODF e OPG provocado pelo GC. Há registros de aumento da BMD de até 35% na coluna no primeiro ano e mais 5% nos anos seguintes, com o uso do PTH intermitente.

O problema da redução da massa óssea pelo uso do GC atinge maior magnitude em pacientes portadores de AR. Pacientes com AR perdem massa óssea no esqueleto axial e apendicular. Essa perda predomina no primeiro ano da doença. A redução da BMD determina maior risco de fraturas, fato que é agravado pelo uso do GC. Além disto, se supõe que pacientes com AR sofrem mais quedas e este pode ser mais um fator em provocar fraturas.

Pacientes com AR que utilizam doses baixas de até 7,5 mg/dia de prednisona parecem não perder massa óssea em comparação com os que não utilizam o medicamento. Provavelmente porque o mecanismo mais importante como causa de osteoporose na AR seja a persistência de atividade inflamatória da doença. Os pacientes que necessitam de doses mais altas, têm uma doença mais severa com manutenção de atividade sistêmica. Esta situação se associa ao efeito deletério que o GC provoca no tecido ósseo.

A influência que a atividade inflamatória da doença pode exercer na redução da massa óssea é observada principalmente na BMD das regiões do fêmur proximal. Provavelmente esta seja uma região de interesse quando se pretende estabelecer medidas diagnósticas e preventivas da perda óssea nestes pacientes.

Fatores relacionados à perda óssea em pacientes com AR:

1- Atividade inflamatória da doença:

- alterações laboratoriais (VSG, PCR).
- força de preensão reduzida.
- medidas de incapacidade: questionários HAQ.
- Incapacidade funcional, classe funcional;
- tempo de duração da doença.
- peso

2- Baixo índice de massa corporal.

3- Uso prolongado e de doses altas de GC.

4- Inatividade física

As medidas preventivas são:

1- Controle da atividade inflamatória da doença;

- 2-Uso de GC em doses mais baixas possíveis;
- 3-Evitar inatividade física ou imobilização;
- 4-Uso de drogas anti-ressortivas concomitante ao GC.

Os aspectos mais controversos de utilização do GC na AR e sua relação com a indução de osteoporose estão vinculados à dose e ao tempo de uso. Sabe-se da importância do GC como agente capaz de reduzir a atividade da doença, no entanto, é consenso que o mesmo é um dos fatores preponderantes na indução de perda de massa óssea. Frente a essas duas assertivas, é de fundamental importância a realização de estudos prospectivos que estabeleçam dose e tempo de uso capazes de controlar a doença com o mínimo de prejuízo de redução da massa óssea.

5- METOTREXATE:

O efeito adverso potencial do metotrexate sobre o osso foi inicialmente descrito em crianças com leucemia, em uso de altas doses do medicamento. Os autores relataram dor óssea e fratura por stress (193). Munhoz e Szenfeld sugeriram que o metotrexate pudesse alterar a massa óssea de pacientes com AR (194). Estudos histomorfométricos em ratas submetidas ao uso de metotrexate, mostraram redução da formação e aumento da resorção óssea. Constataram redução do conteúdo de cálcio, mas não da BMD avaliada pela densitometria óssea (195).

Em estudo transversal em pacientes com AR, com e sem uso do metotrexate, não foram identificadas diferenças entre os grupos (196).

Buckley e col. mediram a BMD anual de 95 pacientes com AR por três anos. A comparação, entre os pacientes que usavam metlotrexate com os que não usavam, não evidenciou diferença entre os dois grupos. A redução da BMD na coluna lombar foi registrada no grupo de pacientes que usava metotrexate associado ao GC (197).

Não existem, atualmente, evidências científicas convincentes de que o uso de baixas doses de metotrexate resulte em perda de massa óssea (198).

HIPÓTESE:

Mulheres na menacme com Artrite Reumatóide têm menor massa óssea que mulheres normais na mesma faixa etária, com maior possibilidade de desenvolver osteoporose.

OBJETIVOS:**PRINCIPAL:**

Avaliar a massa óssea em mulheres na menacme, com Artrite Reumatóide.

SECUNDÁRIOS:

Identificar possíveis fatores que contribuem para a redução da massa óssea nessas pacientes com Artrite Reumatóide.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA:

- 1- Kelley W, Harris Jr ED, Ruddy S, Sledge C. Textbook of Rheumatology. 5th edition. Philadelphia, Pennsylvania: WB SAUNDERS COMPANY; 1997. p. 851.
- 2- Harris Jr ED. Rheumatoid Arthritis. Philadelphia, Pennsylvania: WB SAUNDERS COMPANY; 1997. p. 22.
- 3- Marques Neto JF, Gonçalves HT, Langen LFOB, Cunha MFL, Radominski S, Oliveira SM, Cury SE, et al. Estudo Multicêntrico da Prevalência da Artrite Reumatóide do Adulto em Amostras da População Brasileira. Revista Brasileira de Reumatologia 1993; 33: 169-73.
- 4- Pincus T et al. Reassessment of Twelve Traditional Paradigms Concerning the Diagnosis, Prevalence, Mobility and Mortality of Rheumatoid Arthritis. Scand J Rheumat 1989; 18 (Suppl 79): 67-96.
- 5- Gordon DA et al. The Extraarticular Features of Rheumatoid Arthritis. A Systematic Analysis of 127 cases. Am J Med 1973; 54: 445-52.
- 6- Bellamy N. Prognosis in Rheumatoid Arthritis. J Rheum 1991; 18: 1277-9.
- 7- Capell H, Murphy EA, Hunter JA. Rheumatoid Arthritis: Workload and Outcome over 10 years. Quartely Journal of Medicine, New Series Jun 1991; 79 (290): 461-476.
- 8- Canhão H, Fonseca JE, Queiroz MV. Co-morbidade e Mortalidade da Artrite Reumatóide. Arquivos do Comitê Ibero Americano de Reumatologia, set/dez 2000; (X): 97-99.
- 9- Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The Mortality of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 1994; 37 (4): 481-94.
- 10- Allebeck P. Increased mortality in Rheumatoid Arthritis. Scand J Rheumatol 1982; 11: 81-6.

- 11- Lehtinen K, Isomaki H. Intramuscular gold Therapy is associated with long survival in patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18: 524-9.
- 12- Fries JF. Toward an understanding of patient outcome measurement. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 697-704.
- 13- Scott DL, et al. The Long Term Outcome of Treating Rheumatoid Arthritis, Results after 20 years. *Lancet* 1987:1108-11.
- 14- Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic Criteria in Rheumatoid Arthritis. *JAMA* 1949; 140: 659-62.
- 15- Njeh CF, Genant HK. Bone loss: Quantitative imaging techniques for assessing bone in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2000; 2 (6): 446-50.
- 16- Goldring SR, Gravallesse EM. Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: diagnosis therapeutic implications. *Arthritis Res* 2000; 2 (1): 33-7.
- 17- Harris Jr ED. *Rheumatoid Arthritis*. Philadelphia, Pennsylvania: WB SAUNDERS COMPANY; 1997. p. 52-53.
- 18- Arend WP. The pathophysiology and treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40 (4): 595-7.
- 19- Consensus Development Conference on Osteoporosis. Proceedings of a Symposium. *Am J Med* 1993; 94:16: 646-50.
- 20- Tourinho T. Prevenção da Osteoporose. In Brandão ABM e editores associados. 1^a edição. Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil: REVINTER; 1998. p. 277-284.
- 21- Szenfeld VL, Atra E, Baracat EC, Aldrighi JM, Civitelli R. *Calcif Tissue Int* 1995; 56: 186-91.
- 22- Grady D, Rubin SM, Petitti PB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Int Med* 1992; 117: 1016-37.
- 23- Smith R. Investigation of osteoporosis. *Clin Endocrinology* 1996; 44: 371-4.

- 24- Falasca GF, Alexandre C. Practical Use of Bone Densitometry. *Journal of Clinical Rheumatology* 1997; 3 (2): S-57-61.
- 25- Kanis JA and WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its implication to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *Osteoporosi Int* 1994; 4; 368-81.
- 26- Ragi S. DEXA Problemas e Soluções. 1ª edição. Vitória-Espírito Santo, Brasil: CEDOES; 1998.
- 27- Vieira JGH. O papel dos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo no diagnóstico e seguimento laboratorial das doenças ósteo-metabólicas. *Ver Brás Clín Terap* 1998 mar; 24 (2): 73-6.
- 28- Viana de Queiroz M. Biomarcadores da Remodelação Óssea na Osteoporose. *Arquivos do Comitê Ibero Americano de Reumatologia*, set/dez 1998; (VIII): 99-102.
- 29- Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1693-1700.
- 30- Bikle DD, Biochemical Markers in the Assessment of Bone Disease. *Am J Med* 1997; 103: 427-36.
- 31- Harris Jr ED. *Rheumatoid Arthritis*. Philadelphia, Pennsylvania: WB SAUNDERS COMPANY; 1997. p. 273-8.
- 32- Nakanishi M, Yoh K, Uchida K, Maruo S, Rai SK, Matsuoda A. Clinical usefulness of serum tartrate-resistant fluoride-sensitive acid phosphatase activity in evaluating bone turnover. *J Bone Miner Metab* 1999; 17 (2): 125-30.
- 33- Lems WF, van Veen GJM, Gerrits MI, Jacobs JWG, Houben HHM, van Rijn HJ, et al. Effects of low-dose prednisone (with calcium and calcitriol supplementation) on calcium and bone metabolism in healthy volunteers. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 27-33.
- 34- Barwell R. *Diseases of the Joints*. London: Hardwicke, 1865.

- 35- Brook A, Corbett M. Radiographic changes in early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 71-3.
- 36- Kennedy AC, Lindsay R. Bone involvement in rheumatoid arthritis. *Clin Rheum Dis* 1977; 3: 403-20.
- 37- Cooper C, Wickham C. Rheumatoid Arthritis, corticosteroid therapy, and hip fracture. In Programs and abstracts of the 2nd. International Conference on Osteoporosis, 1990. Report number 1578.
- 38- Hooyman JR, Melton LJ, Nelson AM, O'Fallon WM, Riggs BL. Fractures after Rheumatoid Arthritis: A population based study. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 1353-61.
- 39- Spector TD, Hall GM, McCloskey EV, Kanis JA. Risk of vertebral fracture in women with rheumatoid arthritis. *BMD (Bone Mineral Journal)* 1993; 306: 558.
- 40- Lems WF, Jahangier ZN, Jacobs JWJ, Bijlsma JWJ. Vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis treated with corticosteroids. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 293-7.
- 41- Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 49-52.
- 42- Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994;96: 115-23.
- 43- Bijlsma JWJ, Jacobs JWJ. Hormonal preservation of bone in rheumatoid arthritis. In Masi AT, Bijlsma JWJ, Cutolo M, Chikanza IC (Eds). *Neuroendocrine Mechanisms in Rheumatic Diseases*. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 2000: (in press).
- 44- Saville PD, Kharnosh O. Osteoporosis of Rheumatoid Arthritis; influence of age, sex and corticoids. *Arthritis Rheum* 1967; 10: 423-30.
- 45- Kennedy AC, Smith DA, Anton HC, Budchanan WW. Generalized and localized bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1974; 4: 209-15.

- 46- Reid DM, Kennedy NS, Smith MA, Tohill P, Nuki G. Total body calcium in rheumatoid arthritis: effects of disease activity and corticosteroid treatment. *Br Med J [Clin Res]* 1982; 285: 330-2.
- 47- Als OS, Gotfredsen A, Riss VJ, Christiansen C. Are disease duration and degree of functional impairment determinants of bone loss in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 406-11.
- 48- Sambrook PN, Eisman JA, Yeates MG, Pocock NA, Eberl S, Champion GD. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: safety of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 950-3.
- 49- Sambrook PN, Bartlett C, Evans R, Hesp R, Katz D, Reeve J. Measurement of lumbar spine bone mineral: comparison of dual photon absorptiometry and computed tomography. *Br J Radiol* 1985; 58: 621-4.
- 50- O'Malley M, Kenrick AJ, Sartoris DJ, et al. Axial bone density in rheumatoid arthritis: comparison of dual energy projection absorptiometry. *Radiology* 1989; 70: 501-5.
- 51- Laan RFJM, Buijs WCAM, Verbeek ALM, Draad MP, Corstens FHM, Van de Putte LB A, et al. Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity. *Ann Rheum Dis*; 1993; 52: 21-6.
- 52- Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al. Review: noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 707-730.
- 53- Viana de Queiroz M. Avaliação da Artrite Reumatóide. *Revista Brasileira de Reumatologia* 1993; 33: 174-80.
- 54- Kröger H, Penttinen IM, Alhava EM. Low Serum Vitamin D Metabolites in Women with Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol* 1993; 22; 172-7.
- 55- Hansen M, Florescu A, Stoltenberg M, Podenphant J, Pedersen-Zbinden B, Horslev-Petersen K, et al. Bone Loss in Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol* 1996; 25; 367-76.

- 56- Belilos E, Carsons S. Rheumatologic Disorders in Women. *Medical Clinics of north America* 1998; 82 (1): 77-101.
- 57- Raisz LG. Local and systemic factors in the patogenesis of osteoporosis. *New Eng J Med* 1988; 318: 818-28.
- 58- Vicki LS, Marc CH. Osteoporosis in Patients with Rheumatic Diseases. *Rheumatic Diseases of North America* 1994; 20 (3): 535-59.
- 59- Kroger H, Honkanen R, Saarikoski S, et al. Decreased axial bone mineral density in perimenopausal women with rheumatoid arthritis – A population based study. *Ann Rheum Dis* 1994; 64: 451-8.
- 60- Cortet B, Flipo RM, Blanckaert F, Duquesnoy B, Marchandise X, Delcambre B. Evaluation of bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis. Influence of disease activity and glucocorticoid therapy. *Rev Rhum Engl Ed* 1997 jul-sep; 64 (7-9): 51-8.
- 61- Pitt P, Compston J, Trivedi P, Salisbury J, Berry H, Moniz C, Parsons V. Systemic bone changes accompanying early rheumatoid arthritis in patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs alone. *Clin Orthop* 1994; 250-8.
- 62- Bijlsma JWJ, Cutolo M, Masi AT, Chikanza IC. The neuroendocrine basis of rheumatic diseases. *Immunol Today* 1999; 20: 298-301.
- 63- Masi AT, Bijlsma JWJ, Chikanza IC, Pitzalis C, Cutolo M. Neuroendocrine, immunologic and vascular systemic interactions in RA: Physiopatogenic and therapeutic perspectives. *Seminars Arthritis Rheum* 1999; 29: 66-81.
- 64- Gordon D, Beastall GH, Thompson JA, Sturrock RD. Prolonged hypogonadism in male patients with rheumatoid arthritis during flares in disease activity. *Br J Rheumatol* 1988; 27; 440-4.
- 65- Macadams MR, White RH, Chippe BE. Reduction of testosterone elvels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1986; 104: 648-51.

- 66- Martens HF, Sheets PK, Tenover JS, Dugowson CE, Bremner WJ, Starkebaum G. Decreased testosterone levels in men with rheumatoid arthritis: Effects of low prednisone therapy. *J Rheumatol* 1994; 21: 1427-31.
- 67- Harris Jr. ED. *Rheumatoid Arthritis*. Philadelphia, Pennsylvania: WB SAUNDERS COMPANY, 1997. p. 24.
- 68- Verstraeten A, Dequeker J. Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 852-7.
- 69- Compston JE, Crawley EO, Evans C, O'Sullivan MM. Spinal trabecular bone mineral content in patients with non steroid treated Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 660-4.
- 70- Sambrook PN, Eisman JA, Champion JA, Pocock NA. Sex hormone status and osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 369-75.
- 71- Sambrook PN, Spector TD, Seeman E, et al. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: A monozygotic co-twin control study. *Arthritis Rheum* 1994; 38: 806-9.
- 72- Van Der Wiel HE, Lips P, Nauta J. Intranasal calcitonin supresses increased bone resorption during short-term immobilization: a double-blind study of the effects of intranasal calcitonin on biochemical parameters of bone turnover. *J Bone Min Res* 1993; 8: 1449-65.
- 73- Kelly PJ, Hopper JL, Macaskill GT. Bone turnover indices in female twins: Evidence for a genetic effect on bone formation (Abstract 147). *J Bone Miner Res* 1990; 5 (suppl 2): 110.
- 74- Christian JC, Slemenda CW, Williams CJ, Jonhston CC. Bone density: Evidence for gene interactions (Abstract 532). *J Bone Miner res* 1990; 5 (suppl 2): 207.

- 75- Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL. Genetic determinants of bone mass in adults: A twin study. *J Clin Invest* 1987; 80: 706.
- 76- Morrison NA, Shine J, Fragonas JC, Verkest V, McEnemy L, Eisman JA. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367: 284-7.
- 77- Batista de Souza B, Russo Filho FS, Correa PHS, Carlquist I. Associação entre o polimorfismo gênico do receptor de vitamina D e osteopenia na Artrite Reumatóide. *Revista Brasileira de Reumatologia* 1999; 39 (6): 317-24.
- 78- Ho YV, Briganti EM, Duan Y, Buchanan R, Hall S, Seeman E. Polymorfism of the vitamin D receptor gene and corticosteroid related osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1999; 9 (2): 134-8.
- 79- Takagi H, Ishiguro N, Iwata H, Kanamomo T. Genetic association between rheumatoid arthritis and estrogen receptor microsatellite polymorfism. *J Rheumatol* 2000; 27: 1638-42.
- 80- Chu CQ, Field M, Allard S, Abney E, Feldmann M, Maini RN. Detection of cytokines at cartilage /pannus junctions in patients with rheumatoid arthritis: implications for the role of cytokines in cartilage destruction and repair. *British J Rheum* 1992; 31: 653-6.
- 81- Goldring SR. Osteoporosis and Rheumatic Diseases. In Favus M. J. and associated editors. 4TH edition. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 313-5.
- 82- Robinson DR, Tashjian AM, Levine L. Prostaglandin stimulated bone resorption by rheumatoid synovia. *J Clin Invest* 1975; 56: 1181-8.
- 83- Mizel SB, Daver JM, Krane SM, Mergnhagen SE. Stimulation of rheumatoid synovial cell collagenase and prostaglandin production by purified lymphocyte activating factor (interleucin 1). *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 2475-7.
- 84- Manolagas SC, Jilka R. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling: emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Eng J Med* 1995; 332(5): 305-11.

- 85- Sakai H, Shuto T, Jingushi S, Yasuda K, Hirata G, Iwamoto Y. Expression of M-CSF e ODF in Rheumatoid Synovial Tissues. *J Bone and Min Res (JBMR)* 2000; 15(suppl 1): p. S 277 (abstract SA 234). Presented in 22th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), Toronto Canadá; 2000 sep.
- 86- Gravallesse EM, Manning C, Tsay A, Naito A, Pan C, Amento E, Goldring SR. Synovial Tissue in Rheumatoid Arthritis is a source of osteoclasts differentiation factor. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (2): 250-8.
- 87- Choi Y, Woo K, Ko S, Kim H. Regulation of Osteoclast Differentiation by Activated Lymphocytes. *J Bone and Min Res (JBMR)* 2000; 15(suppl 1): p. S 511 (abstract M 229). Presented in 22th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), Toronto Canadá; 2000 sep.
- 88- Hofbauer LC, Heufelder AE. The Role of Osteoprotegerin and Receptor Activator of Nuclear Factor KB Ligand in the Pathogenesis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (2): 253-9.
- 89- Rocha FAC. Aspectos Moleculares da Osteoporose. Proceedings of the XXIII Brazilian Congress of Rheumatology, São Paulo, São Paulo, Brasil; 2000 sep.
- 90- Jung WW, Kang M, Kim B, Ahn K, Chang D, Choi N. Expression of osteoclast differentiation factor and osteoprotegerin by primary culture synoviocytes from rheumatoid arthritis patients and its regulation by pro inflammatory mediators. *Arthritis Rheum* sep 2000; 43(9 supplement): p. S 158 (abstract 552). Presented in 64 th American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, Philadelphia, Pennsylvania, USA; 2000 oct-nov.
- 91- Tanaka I, Oshima H, Tagushi H, Takeda Y, Miyama H, Nagai T, et al. Prevention from vertebral fracture due to osteoporosis by a vitamin K analog (menatetrenone) in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* sep 2000; 43, no. 9 (supplement): p. S 204

(abstract 827). Presented in 64th American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, Philadelphia, Pennsylvania, USA; 2000 oct-nov.

92- Gravallesse EM, Goldring SR. *Current Opinion in Rheumatology*. 2000 May; 12 (3): 197.

93- Devlin J, Gough A, Lilley J, Eyre S, Emery P. High loss of bone mass documented in hands of patients with early rheumatoid arthritis. Abstract presented in 57th Annual meeting of American College of Rheumatology. San Antonio, Texas, S 214. 1993, retracted in LUNAR NEWS USA. *Rheumatoid Arthritis: Early Changes in the Hand*. 1994 Feb.

94- Peel NFA, Colver SE, Bax DE, Eastell R. Disease severity as a determinant of rates of bone turnover in early rheumatoid arthritis. Abstract presented at Bone and Tooth Society Summer Meeting. Oxford, UK.,1993, retracted in LUNAR NEWS USA. *Rheumatoid Arthritis: Early Changes in the Hand*. 1994 Feb.

95- Toyoda T, Inokuchi S, Saito S, Horie Y, Tomita S. Bone loss of the radius in rheumatoid arthritis. Comparison between 34 patients and 40 controls. *Acta Orthop Scand* 1996 jun; 67(3): 269-73.

96- Towheed TE, Brouillard D, Yendt E, Anastassiades T. Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: Findings in the Metacarpal, Spine, and Hip and a Study of the Determinants of Both Localized and Generalized Osteopenia. *J Rheumatol* 1995; 22 (3): 440-3.

97- Deodhar AA, Brabyn J, Jones PW, Davis MJ, Woolf AD. Measurement of hand bone mineral content by dual energy X-ray absorptiometry: development of the method, and its application in normal volunteers and in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 685-90.

98- Deodhar AA, Brabyn J, Jones PW, Davis MJ, Woolf AD. Longitudinal study of hand bone densitometry in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:9, 1204-10.

99- Alenfeld FE, Brezger M, Harsch C, Sieper J, Felsenberg D, Braun J. Radiology and Internal Medicine, Osteoporosis and Arthritis Research Group, Berlin, Germany.

Detailed hand bone mineral density analyses in rheumatoid arthritis. *J Bone and Min Res (JBMR)* 2000; 15 (suppl 1): p. S 400 (abstract SU 286). 229). Presented in 22th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), Toronto Canadá; 2000 sep.

- 100- Njeh CF, Boivin CM, Gough A, Hans D, Srivastav SK, Bulmer N, Devlin J, Emery P. Evaluation of finger ultrasound in the assessment of bone status with application of rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int* 1999; 9 (1): 82-90.
- 101- Murphy E, Bresnihan B, FitzGerald O. Validated measurement of periarticular bone mineral density at the knee joint by dual energy X-ray absorptiometry. *Ann Rheum Dis* jan 2001; 60: 8-13.
- 102- Cunnane G, Madigan A, Murphy E, FitzGerald O, Bresnihan B. The effects of treatment with interleukin-1 receptor antagonist on the inflamed synovial membrane in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001; 40: 62-69.
- 103- Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary and their clinical manifestations. *Bull Hopkins Hosp* 1932; 50: 37-195.
- 104- Lindsay R, Cosman F. Prevention of Osteoporosis. In Favus M. J. and associated editors. 4TH edition. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 264-70.
- 105- Silverman S. Management of Corticosteroid-Induced Osteoporosis: A Clinician's Perspective. *Calcif Tissue Int* 1992; 50: 101-3.
- 106- Sambrook PN. Prevention of Corticosteroid Osteoporosis. *N Eng J Med* 1993 jun; 328: 1747-52.
- 107- Peat ID, Healy S, Reid DM, Ralston SH. Steroid induced osteoporosis: an opportunity for prevention? *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 66-8.
- 108- Eastell R. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *J Int Med* 1995; 237: 439-47.

- 109- Bijlsma JJJ. Prevention of glucocorticoid induced osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 507-9.
- 110- Nishimura J, Ikuyama S. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *J Bone Miner Metab* 2000; 18 (6): 350-2.
- 111- Buckley LM. Clinical and diagnostic features of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18 (5) (suppl 21): s41-s43.
- 112- Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 2000; 39: 1383-9.
- 113- American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines: Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1791-801.
- 114- Eastell R, Reid DM, Compston J, et al. A UK consensus group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: An update. *J Intern Med* 1998; 244: 271-92.
- 115- American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid – Induced Osteoporosis: Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis 2001 Update. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1496-1503.
- 116- Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* 1996 Aug 10; 313 (7053): 344-6.
- 117- Hougardy DM, Peterson GM, Bleasel MD, Randall CT. Is enough attention being given to the adverse effects of corticosteroid therapy? *J Clin Pharm Ther* 2000 jun; 25 (3): 227-34.

- 118- Solomon DH, Kuntz KM. Should Postmenopausal Women with Rheumatoid Arthritis Who are Starting Corticosteroid Treatment be Screening for Osteoporosis? A Cost-Effectiveness Analysis. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (9): 1967-75.
- 119- American College of Rheumatology AD HOC Committee on clinical guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996 may; 39 (5): 723-31.
- 120- Gennari C. Differential effect of glucocorticoids on calcium absorption and bone mass. *Br J Rheumatol* 1993; 32 (suppl 2): 11-4.
- 121- Sambrook PN, Jones G. Corticosteroid Osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 8-12.
- 122- Gulko P, Mulloy AL. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 199-206.
- 123- Benvenuti S, Brandi ML. Corticosteroid-induced osteoporosis: pathogenesis and prevention. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18 (4 Suppl 20): S 64-6
- 124- Sambrook PN. Patients with rheumatoid arthritis treated with low dose prednisone are not at increased risk of osteoporosis. *Rheumatology in Europe* 1995; (Supplement 2); 202-3.
- 125- Mazzantini M, Lane NE. Rheumatic diseases, glucocorticoid treatment and bone mass: Recent developments. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18 (5) (suppl 21): s2-s4.
- 126- Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: Potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999; 140: 4382-9.
- 127- Laan RF, Jansen TL, VAN Riel PL. Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999 jan; 38 (1): 6-12.

- 128- Emery P. Rheumatoid Arthritis: no yet curable with early intensive therapy. Lancet 1997; 350: 309-18.
- 129- Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1995; 333: 142-6.
- 130- Boers S. Randomized comparison of combined step-down prednisone and sulfasalazine with sulfasalazine alone in early rheumatoid arthritis. Lancet 1997; 350: 309-18.
- 131- Henderson NK, Sambrook PN. Relationship between osteoporosis and arthritis and effect of corticosteroids and other drugs on bone. Curr Opin Rheumatol 1996 jul; 8(4): 365-9.
- 132- Westhovens R, Dequeker J. Rheumatoid arthritis and osteoporosis. Z Rheumatol 2000; 59 (Suppl 1): 33-8.
- 133- Verstraeten A, Dequeker J. Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture evidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis: effect of low dose corticosteroids. Ann Rheum Dis 1986; 45: 852-7.
- 134- Leboff MS, Wade JP, Mackowiak S, Fuleihan GE, Zangari M, Liang MH. Low Dose Prednisone Does Not Affect Calcium Homeostasis or Bone Density in Postmenopausal Women with Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol 1991; 18: 339-44.
- 135- Edo LP, Maymó J, Rotés D, Lafont A, Condemines J, Carbonell J. Efecto de los esteroides a dosis bajas em la masa ósea de pacientes com artritis reumatoide. Revista Española de Enfermedades Metabolicas Oseas 1993; 2 (6): 179-85.
- 136- Vargas MC, Montoya MJ, Navarro F, Vázquez A, Galán F, Pérez Cano R. Masa ósea y metabolismo cálcico en la artritis reumatoide. REEMO 1994 sep-oct; 3 (5): 155-9.
- 137- Batista de Souza BD, Russo Filho FS, Correa PHS, Carlquist I. Avaliação seriada da massa ósea em pacientes com artrite reumatóide: efeito da doença e do corticóide. Revista Brasileira de Reumatologia 1993; 33 (3): 95-100.

- 138- Gough AKS, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344: 23-7.
- 139- Lane NE, Pressman AR, Star VL, Cummings SR, Nevitt MC. Rheumatoid arthritis and bone mineral density in elderly women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1995 Feb; 10 (2): 257-63.
- 140- Martin JC, Munro R, Campbell MK, Reid DM. Effects of disease and corticosteroids on appendicular bone mass in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: comparison with axial measurements. *Br J Rheumatol* 1997; 36(1): 43-9.
- 141- Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S, Saito S. Forearm Bone Mineral Density in Patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis of the knee. *J Bone Miner Res (JBMR)* 2000;15 (suppl 1): p. S 354 (abstract SU 093). Presented in 22th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), Toronto Canadá. 2000 sep.
- 142- Orstavik R, Haugeberg G, Kvien TK, Halse JI, Falch J. Quantitative Ultrasound but not DEXA is associated with Vertebral Deformities in Rheumatoid Arthritis Patients. *J Bone Miner Res (JBMR)* 2000;15 (suppl 1): p. S 535 (abstract M 331). Presented in 22th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), Toronto Canadá. 2000 sep.
- 143- Kochen JAL, Conceição GMS, Nobre MRC. Disability is the Major Contributing Factor to Bone Loss in Premenopausal Women with Rheumatoid Arthritis. *J Bone Miner Res (JBMR)* 2000; 15 (SUPPL 1): S 486 (abstract 120). Presented in 22 th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), Toronto Canada. 2000 sep.
- 144- Gough A, Sambrook PN, Devlin J, et al. Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 7: 1282-9.

- 145- Gilboe IM, Kvien TK, Haugeberg G, Husby G. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (2): 110-5.
- 146- Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone Density in a Male Rheumatoid Arthritis Population. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (12): 2776-84.
- 147- Sampaio-Barros PD, Magalhães EP, Sachetto Z, Samara AM, Marques Neto JF. Densidade mineral óssea na esclerose sistêmica. *Revista Brasileira de Reumatologia* 2000; 40 (4): 153-8.
- 148- Coimbra IB, Costallat LTL. Densidade mineral óssea em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e sua relação com níveis estrogênicos. *Revista Brasileira de Reumatologia* 2000; 40 (4): 175-2.
- 149- Kalla AA, Fataar AB, Jessop SJ, Bewerunge L. Loss of trabecular bone mineral density in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993; 36 (12): 1726-34.
- 150- Formiga F, Moga I, Nolla JM, Mitjavila F, Roig-Escofet D. Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 274-6.
- 151- Hall GM, Spector TD, Griffin AJ, Jawad ASM, Hall ML, Doyle DV. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum* 1993; 36 (11): 1510-6.
- 152- Michel AB, Bloch DA, Fries JF. Fractures in Rheumatoid Arthritis: an evaluation of associated risk factors. *J Rheumatol* 1993; 20: 1666-9.
- 153- Sambrook PN, Eisman JA, Yeates MG, Pocock NA, Eberl S, Champion GD. Determinants of axial bone loss in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 721-8.
- 154- Sambrook PN, Cohen ML, Eisman JA, Pocock NA, Champion GD, Yeates MG. Effects of low dose corticosteroids on bone mass in rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 535-8.

- 155- Butler RC, Davie MW, Worsfold M, Sharp CA. Bone mineral content in patients with rheumatoid arthritis: relationship to low-dose steroid therapy. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 86-90.
- 156- Laan RFJM, van Riel LCM, van Erning LJTO. Vertebral osteoporosis rheumatoid arthritis patients: effect of low dose prednisone therapy. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 91-6.
- 157- Laan RFJM, van Riel LCM, van de Putte LBA, van Erning LJTO, van't Hof MA, Lemmens AM. Low-Dose Prednisone Induces Rapid Reversible Axial Bone Loss in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Int Med* 1993; 119 (10): 963-8.
- 158- Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Effects of Low Dose Corticosteroids on the Bone Mineral Density of Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1055-9.
- 159- Saito JK, Davis JW, Wasnich RD, Ross PD. Users of Low-Dose Glucocorticoids Have Increased Bone Loss Rates: A Longitudinal Study. *Calcif Tissue Int* 1995; 57: 115-9.
- 160- Cortet B, Flipo RM, Duquesnoy B, Delcambre B. Bone tissue in rheumatoid arthritis. Bone mineral density and fracture risk.. *Rev Rhum Engl Ed* 1995 Mar; 62 (3): 197-204.
- 161- Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, Del Puente A, Di Munno O, Frediani B, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2000 Nov; 27 (11): 2582-9.
- 162- Nolla JM, Fiter J, Gomez Vaquero C, Mateo L, Valverde J, Roig E. Study of bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis treated with low dose glucocorticoids. *Méd Clin (Barc)* 2000; 114 (12): 452-3.

- 163- Hirano Y, Kishimoto H, Hagino H, Teshima R. The change of bone mineral density in secondary osteoporosis and vertebral fracture incidence. *J Bone Miner Metab* 1999; 17 (2): 119-24.
- 164- Nafrádi L, Toldy E, Varga L. Measure of bone loss in rheumatoid arthritis. *Orv Hetil* 1999 Feb; 140 (6): 281-4.
- 165- Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (3): 522-30.
- 166- Kvien TK, Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Lems WF, et al. Data driven attempt to create a clinical algorithm for identification of women with rheumatoid arthritis at high risk of osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2000 Oct; 59 (10): 805-11.
- 167- Garton MJ, Reid DM. Bone mineral density of the hip and of the anteroposterior and lateral dimensions of the spine in men with rheumatoid arthritis. Effects of low-dose corticosteroids. *Arthritis Rheum* 1993; 36 (2): 222-8.
- 168- Falcini F, Trapani S, Civinini R, Capone A, Ermini M, Bartlozzi G. The primary role of steroids on the osteoporosis in juvenile rheumatoid patients evaluated by dual energy X-ray absorptiometry. *J Endocrinol Invest* 1996 Mar; 19 (3): 165-9.
- 169- Pereira RMR, Corrente JE, Chahade WH, Yoshinari NH. Avaliação da densidade mineral óssea em crianças e adolescentes com artrite reumatóide juvenil. *Rheuma Suplemento: XIV Jornada Paulista de Reumatologia, 12-14 dezembro de 1997, São Paulo, SP, Brasil.* p. 07.
- 170- Zak M, Hassager C, Lovell DJ, Nielsen S, Henderson CJ, Pedersen FK. Assessment of bone mineral density in adults with a history of juvenile chronic arthritis: a cross-sectional long-term followup study. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (4): 790-8.

- 171- Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996 Dec 15; 125 (12): 961-8.
- 172- Eggelmeijer F, Papapoulos SE, Paassen HC, Dijkmans BA, Valkema R, Westedt ML, et al. Increased bone mass with pamidronate treatment in rheumatoid arthritis. Results of a three-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 1996 Mar; 39 (3): 396-402.
- 173- Kotaniemi A, Piirainen H, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Uoti-Reilama K, Lahdentausta P, et al. Is continuous intranasal salmon calcitonin effective in treating axial bone loss in patients with active rheumatoid arthritis receiving low dose glucocorticoid therapy? *J Rheumatol* 1996 Nov; 23 (11): 1875-9.
- 174- Adachi JD, Bell MJ, Bensen WG, Bianchi F, Cividino A, Sebaldt RJ, et al. Fluoride Therapy in Prevention of Rheumatoid Arthritis Induced Bone Loss. *J Rheumatol* 1997; 24: 2308-13.
- 175- Eastell R, Devogelaer JP, Peel NF, Chines AA, Bax DE, Sacco-Gibson S, et al. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int* 2000; 11 (14): 331-7.
- 176- Yilmaz L, Ozoran K, Gunduz OH, Ucan H, Yucel M. Alendronate in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate and glucocorticoids. *Rheumatol Int* 2001 Feb; 20 (2): 65-9.
- 177- Hall GM, Spector TD, Delmas PD. Markers of bone metabolism in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Effects of corticosteroids and hormone replacement therapy. *Arthritis Rheum* 1995; 38 (7): 902-6.

- 178- Conti A, Sartorio A, Ferrero S, Ferrario S, Ambrosi B. Modifications of biochemical markers of bone and collagen turnover during corticosteroid therapy. *J Endocrinol Invest* 1996; 19 (2): 127-30.
- 179- Emkey RD, Lindsay R, Lyssy J, Weisberg JS, Dempster DW, Shen V. The systemic effect of intraarticular administration of corticosteroid on markers of bone formation and resorption in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39 (2): 277-82.
- 180- Lems WF, Gerrits MI, Jacobs JW, van Vugt RM, van Rijn HJ, Bijlsma JW. Changes in markers of bone metabolism during high dose corticosteroid pulse treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55 (5): 288-93.
- 181- Cortet B, Flipo RM, Pigny P, Duquesnoy B, Racadot A, Boersma A, et al. How useful are bone turnover markers in rheumatoid arthritis? Influence of disease activity and corticosteroid therapy. *Rev Rhum Engl Ed* 1997; 64 (3): 153-9.
- 182- Reid IR. Steroid osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1989; 45: 63-7.
- 183- Dequeker J, Geusens P. Osteoporosis and arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 276-80.
- 184- Chesnut CH. Osteoporosis and its treatment. *New Engl J Med* 1992; 326:406-8
- 185- Meunier PJ. Is steroid-induced osteoporosis preventable? *N Engl J Med* 1993; 328: 1781-2.
- 186- Spector TD, Sambrook PN. Steroid osteoporosis. A pragmatic approach is needed while prospective trials are awaited. *BMJ* 1993; 307: 519-20.
- 187- Dequeker J, Westhovens R. Editorial. Low Dose Corticosteroid Associated Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis and its Prophylaxis and Treatment: Bones of Contention. *J Rheumatol* 1995; 22 (6): 1013-9.
- 188- Cooper C. Editorial. Osteoporosis in rheumatological practice: questions to be answered. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 1-2.

- 189- Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 309-22.
- 190- Lems WF, Dijkmans BAC. Editorial: Shoul we look for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 325-7.
- 191- Luengo M, Picado C, Rio LD. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involucional osteoporosis: A comparative study. *Thorax* 1991; 46: 803-6.
- 192- Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993-1000.
- 193- Ragab AH, Frech RS, Vietti T. Osteoporotic fractures secondary to methotrexate therapy of acute leukemia in remission. *Cancer* 1970; 25: 580-5.
- 194- Munhoz MCVB, Szenfeld VL. Ação do metotrexate sobre o tecido ósseo. *Folha Médica (BR)*1996; 112 (1): 49-51.
- 195- May KP, West SG, McDermott MT, Huffer WE. The effect of low-dose methotrexate on bone metabolism and histomorphometry in rats. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 201-6.
- 196- Katz JN, LeBoff MS, Wade JP, et al. Effect of methotrexate on bone density and calcium homeostasis in rheumatoid arthritis. *Clin Res* 1989; 37: 509 A.
- 197- Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Effects of low dose methotrexate on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997 Aug; 24 (8): 1489-94.
- 198- Mazzantini M, Di Munno O. Methotrexate and bone mass. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18 (5) (suppl 21): s87-92.

RHEUMATOID ARTHRITIS: EVIDENCE FOR BONE LOSS IN PRE-MENOPAUSAL FEMALES.

Tourinho T. F.*, Brenol J.C.T.**, Castro J.A.S***, Furtado A P A****.

* Professor of Rheumatology of Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

** Professor of Rheumatology, of Universidade Federal do Rio Grande do Sul and chief of Rheumatology Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

*** Professor of Endocrinology, of Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

**** Professor of Radiology of Universidade Federal do Rio Grande do Sul and chief of Radiology Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

Corresponding author: Tatiana Freitas Tourinho.

Address: Av Eduardo Prado, n. 695, casa 29. Cavalhada, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. CEP= 91751-000.

Telephone (fax): 55-51-33467866.

E-mail: TATIANAFT@HOTMAILCOM

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

Rua Ramiro Barcelos, 2600. Porto Alegre, RS.

Technical support: ECO Clinic, Dr. Porto Alegre. Responsible doctor: Álvaro Porto Alegre Furtado M.D., that assigned the densitometers for the exams, kindly.

Rua Félix da Cunha, 889, Porto Alegre, RS.

ABSTRACT:

Objectives: To determine the extent of bone loss in Rheumatoid Arthritis (RA) patients, compared with matched controls.

Methods: Rheumatoid factor positive, pre-menopause female RA patients meeting the 1987 American College of Rheumatology criteria were studied. Exclusion criteria other known diseases or drugs that affect BMD, except for prednisone and smoking. The evaluation consisted of a questionnaire covering disease history and risk factors for bone loss, physical exam, and blood tests. Patients identified a matched normal control. Bone densitometries of the lumbar spine (LS), and right proximal femur (RPF) were measured with a DPX-Lunar DEXA scanner. Statistics included the Student's t test, chi square and a multivariate analysis.

Results: 78 RA patients and 39 normal controls were studied. 96% of patients were caucasian, with a mean age (\pm SD) of $35 \pm 6,6$ years, and a mean disease duration of 48 ± 51 months. 71,8% were taking prednisone at the time of the study, in a median daily dose of $7,5 \pm 6$ mg. Mean LS BMD was $1.157 \pm 0,124$ g/cm² in the RA group, and $1.223 \pm 0,147$ g/cm² in the controls ($p < 0.01$). Mean RPF BMD did not differ significantly between RA and controls.

Bivariate analysis models showed that LS osteopenia correlated with not working, low weight and duration of prednisone therapy; and Neck osteopenia correlated with not working, Steinbrocker class III, erosions of the hands and high ESR.

Conclusion: RA patients exhibited lower LS BMD than matched controls. The identification of prognostic markers for bone loss in early stages of RA should facilitate early preventive measures.

KEY WORDS: Rheumatoid Arthritis, Osteoporosis, BMD, Glucocorticoids.

INTRODUCTION:

Rheumatoid arthritis (RA) is a disease of significant prevalence, occurring to about 1% of the general population. It strikes women at their fourth decade of life preferentially, its incidence being increased after the age of 50, age at which involutional bone loss takes place, especially in those women who will be deprived of estrogen at the post-menopausal period. (1-3)

Since the early literature reports on the disease behavior, suffering of the patients struck by it, related morbidity, disability and mortality, several types of approach have been tried, aiming to soothe the situation.

RA decreases mean life expectancy in 10-15 years (4-6). In its most severe forms, the five-year survival is comparable to that found in Hodgkin disease stage 4 and in 3 – vessel coronary disease. Factors of negative diagnosis: greater number of joints involved , concomitant cardiovascular disease, functional class II-IV, old age, and low educational level. (7)

The mortality rate is at least twice as high. When the disease onset occurs before the age of 50, life expectancy is 7-18 times shorter. Though death occurs earlier, its causes are the same as those of general population, death due to cardiovascular cause being the most usual - about 40-50%. (8)

Wolf et al., in the ARAMIS study, evaluated 3501 patients and also found a mortality risk two times higher than in general population, depending on the disease severity and related to age, educational level, male gender, functional class, presence of rheumatoid factor, subcutaneous nodules, VSG increase, number of joints involved, and use of glucocorticoid (GC). (9)

Another study conducted in Stockholm with 1165 patients showed a 2.5-fold higher mortality. (10)

Concerning medical drugs, a Finnish work found that among 1666 deaths, in 1989, 2.8% were related to medical drugs, and of these 63.8% were related to non-steroid antiinflammatories (NSAI), and 23.4% to GC. (11)

Fries evaluates RA in five D (Death, Disability, Discomfort, Drug side effects, Dollars), determining what matters to the patients: 1) to survive the longest as possible; 2) to avoid disability; 3) to live with the least number of complaints; 4) that the therapy be free of adverse effects, as long as it's possible; 5) and, lastly, that the treatment cost be affordable. (12)

Scott (13) studied 105 RA patients prospectively for 20 years and found that after 10 years 40% of the patients were in Steinbrocker's functional classes III and IV (14), and that, in the final of 20 years, 80% of these patients presented a clinical situation of significant functional loss, compatible to Steinbrocker's classes III and IV.

Several studies have been carried out focusing on more effective, accessible therapies with less toxicity, reducing and preventing, thus, the sequels caused by the disease: deformities, secondary arthrosis, osteoporosis, among others.

RA patients have a decreased bone mass when compared to normal individuals, and the most important loss seems to occur early, following the disease onset. The best evaluation method is the measurement of bone mineral density (BMD) by means of x-ray densitometry or DEXA. (15)

Though there's still a controversy over its causing factors, RA bone loss has three different presentations: the one that affects the subchondral bone; osteopenia adjacent to an inflamed joint; and general bone loss, involving the axial and apendicular skeleton. The 3 presentations possess several factors in common, but they have to be analyzed and understood separately. (16)

In this study, we assessed bone density in a group of RA patients compared to a control group, in an attempt to establish the existence of bone loss and the potential factors related to it, contributing, thus, to other studies that have been carried out in this field.

MATERIALS AND METHODS:

The study was conducted at the Rheumatology Service of the Clinical Hospital of Porto Alegre (CHPA), in the period of March, 1994, to May, 1998.

The study design was transversal study, in which Rheumatoid Arthritis (RA) was the factor in study, and the outcome was the reduction of bone mineral density (BMD).

The inclusion criteria were RA patients, who met the criteria for the disease according to the American College of Rheumatology (ACR), with positive rheumatoid factor, female gender, at age prior to menopause, with regular menstrual cycles, and of any ethnicity or social class. (17)

The patients were referred to the study when assisted at the CHPA outpatient clinics of Rheumatology and Internal Medicine, at Santa Casa of Porto Alegre Hospital Complex, at Catholic Pontifical University St. Lucas Hospital, public health-care clinics and some private practices, in Porto Alegre City, even if they lived in other cities or neighboring areas.

The women in the control group were chosen as indicated by the RA patients, in preferential order: sisters, cousins or neighbors, in the same age group, in an attempt to match both groups under genetic, ethnic and social criteria. Some patients didn't have any indications that met these criteria, thus, the control group had a decreased number of participants.

Cut-off criteria were any situation already defined as determining to bone mass loss or gain, diseases (mellitus diabetes, hyperthyroidism, hyperparathyroidism, Cushing's syndrome, hypogonadism, early menopause, malabsorption syndrome or chronic diarrheas, renal failure) or chronic drug use (anticoagulants, anticonvulsives, biophosphonates, calcitonine).

Both groups (RA and control) were interviewed by only one examiner, who following the patient consent for participating in the study, subjected the patients to a full questionnaire, which evaluated the following parameters:

1) IDENTIFICATION DATA: gender, age, ethnicity, occupation;

2) GENERAL EVALUATION: Gyneco-obstetric history: age at menarche, regularity of menstrual cycles, number of pregnancies, duration of last pregnancy, use of oral contraceptive (time of use); Other concomitant diseases: nephrolitiasis, heart disease, respiratory disease, digestive tract disease; Use of diuretics or calcium, time of use and dosage.

3) PHYSICAL ACTIVITY: Activities at work and leisure time were assessed for: Sedentary status: whether they didn't work out of their home or didn't carry out leisure activities. When they had some activity: number of days in the week and performance intensity of these activities, according to the following criteria:

Mild: tasks that don't demand physical effort, causing the increase of respiration rate or sudoresis.

Moderate: tasks that demand physical effort, increasing respiration rate and sudoresis.

Intense: tasks that demand physical effort, significantly increasing respiration rate and sudoresis, leading to fatigue quickly. (18-19)

4) SMOKING: Classified as: smoker, former smoker and non-smoker. SCORE: number of cigarette packs spent a day x years of smoking. (20).

5) ALCOHOL INTAKE: When they consumed alcohol daily, assessed for type of drink, whether distilled or fermented, and quantity of glasses had daily.

6) DIET DAILY CALCIUM INTAKE: A quantitative and qualitative nutritional investigation was carried out for 3 week days (2 working days and one weekend day) and the calcium intake per mg/day was computed through nutritional calculation in 67 patients and 37 controls. Eleven patients and two controls didn't answer the query.

7) FRACTURES: The patients were evaluated through a questionnaire and simple radiographs of the lumbar spine, at anterior and profile incidences, in search for deformities at the vertebral body level in all patients in the RA patients. For evaluation of family history of fracture, the patients were asked if their first and second generation relatives had had fracture in the regions of femur, forearm or vertebra (15-21-22).

8) PHYSICAL EXAMINATION: The same examiner measured all the patients and controls on the day when the bone densitometry was performed, on the same scale. Body weight: evaluated in kilograms (kg) and Height: measured in meters (m).

9) BONE DENSITY MEASUREMENT

Osteoporosis is defined in terms of bone density and its measurement is essential for the diagnosis. The measurements of bone density rely on and record the quantity of calcium present in the bone examined (23).

The dual-photon or dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) is regarded as the best method for clinical evaluation and diagnosis of bone mass reduction prior to the occurrence of fractures caused by osteoporosis. DEXA allows an early identification of individuals at risk of fracture (24-25).

T score is the number of standard-deviations above and below mean BMD, in comparison to the young adult, while the Z score is the number of standard-deviations above or below mean BMD, in comparison to the same age group (24).

The World Health Organization (WHO) defined the following criteria for BMD classification: (26-27)

NORMAL – T score up to –1 standard deviation (s.d.);

OSTEOPENIA – T score between –1 and –2.5 s.d.;

OSTEOPOROSIS – T score below –2.5 s.d.

Bone mineral density can be measured at the lumbar spine, proximal femur (with an interest in the femur neck), distal forearm and total body. The two former are more used because they're the earliest and most usual sites of osteoporosis fracture, and are the sites of choice recommended by the WHO for bone mass measurement (26).

DEXA has a good resolution, an accuracy error lower than 0.01 gm/cm² in vitro; 0.01 for the lumbar spine, and 0.015 for the femur. The advantages are quickness in the examination performance, about 10 min, and low radiation exposure, 1-3 mrem (28-29). DEXA confirms osteoporosis, defines the baseline measurement and predicts fracture risk with such accurate limits that the reduction of a standard deviation in the T score increases 2-3 times the relative risk of fracture (23-24).

In this study, all examinations were carried out in the same DPX-ALPHA #8035 LUNAR device, by the same operator. A calibration test was carried out daily, and the accuracy was assessed through a lumbar spine phantom twice a week. The phantom presented a variation of 1.250 to 1,292, with a 1.2 mean, and 0.073 standard-deviation, and a 0.005 variability coefficient (VC). In-vivo, accuracy was assessed in the short term (one week) in 5 volunteers and presented the following VC: in the lumbar spine = 0.15, and in the femur neck = 2.78. All examinations were analyzed and interpreted by the same physician.

10) EVALUATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS

In the RA patients' group, a specific questionnaire was applied for the disease evaluation, and general physical and joint examinations were carried out, with counting

of painful and swelling joints, always by the same examiner. Radiological examinations of the hands, feet and cervical spine were performed, as well as laboratory examinations (hemogram, ESR, C-reactive protein, rheumatoid factor titration, and presence of ANF = antinuclear factor).

10.1- SEVERITY CRITERIA

- a) Features: age of onset, disease duration, time interval between the beginning of symptoms and the diagnosis, sudden or insidious mode of presentation, progressive or intermittent course;
- b) Extra-articular signs: assessed by means of questions, by records in the patient's report form or by physical examination at the visit. Ocular, cutaneous, subcutaneous, lung, cardiac, neurological signs, vasculitis, amyloidosis, etc.
- c) Functional classification: Steinbroker's functional classification was used, which sorts the patients in categories, according to their ability to perform certain tasks (14).
- d) Radiological evaluation: the method for minimal evaluation of simple hands radiographs, feet and back of the feet was used for staging, according to Steinbroker and Sharp (30-31). The radiographs were examined by the radiologist's team at the CHPA, without previous knowledge about the patients' BMD.

Other regions studied: Cervical spine for atlanto-axial subluxation evaluation.

e) Laboratory evaluation: Antinuclear factor: presence or absence, by the method of human epithelioma cell culture (HEP-2); Rheumatoid factor: titration, by the nephelometry method. The laboratory examinations were performed at the CHPA laboratory, considering the normal values used by the laboratory, which follows the international recommendations for quality control.

10.2 – CRITERIA FOR INFLAMMATORY ACTIVITY (32-37)

- a) Systemic complaints: presence of fatigue, anorexia, non-planned weight loss, fever, adenomegalies;

- b) Time of morning stiffness: in minutes.
- c) Number of painful joints: by physical examination, using the ACR recommendation 66;
- d) Number of swelling joints: by the physical examination, using the ACR recommendation 66;
- e) Patient's pain evaluation: a rank from score 0 to 10;
- f) Patient's total evaluation for arthritis activity: score from 0 to 10;
- g) Total evaluation by the doctor for arthritis activity: score from 0 to 10;
- h) Laboratory evaluation: hemogram (a hematocrite inferior or equal to 35 was considered for anemia criterion); high ESR $[(age + 10)/2]$ and C-reactive protein above 10.

10.3- DRUGS USED FOR THE DISEASE TREATMENT

Parameters evaluated: time of use, mean dose in the past 6 months, time elapsed since the use of the following drugs was stopped: glucocorticoid (GC), chloroquine phosphate, metotrexate, salts of gold, azathioprine and sulphasalazine, which were the medicine taken by the patients studied.

10.4- BIOCHEMICAL MARKERS FOR BONE REMODELING (38-41)

Biochemical markers for bone remodeling: the results are conflicting in RA patients. Resorption markers present more even results, showing to be significantly increased in patients with active disease, compared to patients with disease remission. As they are products from collagen degradation, the increase may not exactly correspond to bone loss, but to the intensity of the inflammatory joint process. Another difficulty found is the non-existence of a gold-standard examination to render the study results uniform. Old people and use of GC may provoke a rise in the markers, changing the results.

#General: Calcium, normal value (NV)= 9.0-10.8 mg/d/l; Phosphor, NV=2.7 –4.5 mg/d/l; PTH: NV=12.0-72.0 pg/ml.

#Formation: Alkaline phosphatase, NV=50-250 U/L; Osteocalcine: NV=7.7-55.9 mg/ml

#Loss or resorption: Tartar-resistant acid phosphatase: NV=>3.5 U/L. 24-hour calciuria: NV=4 mg/kg.

ETHICS

This is a minimum risk study, in which the only examination exclusively performed was an x-ray bone densitometry, which emits little radiation, 0,30 mSv (30 mRem). The other examinations are part of the routine evaluation of the RA patients treated at the CHPA outpatient clinic. The patients referred to other services agreed to undergoing the other examinations, in addition to densitometry, at the CHPA. The study participants were informed about the study goals and procedures. All of them agreed to participate without getting paid for that. The study was previously approved for the CHPA ethics committee.

STATISTICAL ANALYSIS

A descriptive analysis was undertaken for the results from both groups separately. The comparison between both groups' BMD mean values was performed using the Student T test. The correlation to evaluate the outcome variables (L2-L4 BMD, femur neck BMD, Ward's region BMD, trochanter BMD and their respective T scores) and the other variables was assessed by Pearson's correlation coefficient.

In the evaluation of the variable use of glucocorticoid (GC), a T test was used to compare the patients using GC to those who didn't use it. For the variables of control of the disease activity, and in order to decrease the possibility of finding significance by chance, three groups were compared to one another through ANOVA: one group of patients that used GC, another one with patients that didn't use GC, and a third group of female controls. The same method was used for the variable use of metotrexate.

A ratio of prevalence was calculated for the analysis of osteopenia and osteoporosis risk in the 4 regions examined: L2-L4, femur neck, Ward and Trochanter.

A 0.05 significance level was adopted.

RESULTS

78 female RA patients and 39 normal controls were studied. No statistically significant difference was observed between the 2 groups for the general variables examined: age, race, body measurements (weight and height), smoking and score (number of cigarettes smoked per year), and gynecological status (menstrual regularity, age at menarche, nulliparity, number of pregnancies, and use of contraceptives pills. There was no predominance of concomitant diseases in any group, especially those with potential interaction with calcium metabolism or bone mass, such as asthma and nephrolithiasis. The daily calcium intake in the diet assessed by the nutritional investigation was shown to be different in the 2 groups, RA patients ingesting a lower quantity of food rich in calcium, there was no statistical significance, though ($p=0.080$).

The only variable to show a significant difference between the groups was physical activity. 21% of the RA patients were observed not to have any working activity outside home, whereas in the control group only 5% didn't work out. Those who worked outside home didn't perform tasks demanding a great deal of physical effort; the performance of mild tasks, which don't cause a sympathetic response as sudoresis and increase in respiration rate, was equal in both groups (66.7%); the performance of moderate tasks was preferred by the control group, with 25.6% in this group, and 12.8% in the RA group, but without a significant difference. Only 2.6% of the controls and no RA patient performed intense tasks (with great alteration in respiration rate and sudoresis). As to the performance of physical activities at leisure time, it was observed that the frequency in the RA group was 1-5 times a week, mean frequency of 3 times a

week, and in the control group it was 1-5 times a week, with a mean frequency of 2 times a week, once again without significant difference.

Only one RA patient consumed alcoholic drinks regularly, without criteria for alcoholism. No woman in the control group drank alcohol.

There was no report of apendicular fracture in any group. Only one RA patient reported vertebral fracture due to automobile accident, which was confirmed by the lumbar spine radiological study.

Regarding drugs with potential effect on bone mass, it was observed that, in the RA group, 6.4% used thiazidics, 80% for less than one year; 5% used calcium carbonate, 50% for less than 6 months (mean time= 11 ± 8.7 months), mean dose of 150 ± 190 mg/day, all at a dose lower than 400 mg/day. No woman in the control group used any of these drugs. The percentage of patients and controls that used contraceptives pills was 80% and 87%, respectively, and in no group this variable was related to a change in BMD. Table 1 summarizes the results aforementioned.

GLUCOCORTICOIDS (GC)

58 patients took them (74.4%) and 56 (71.8%) were taking them during the study. 77 patients (98.2%) used prednisone, and only 1 patient (1.8%) used deflazacort. The time of use ranged from 1 up to 216 months, with a mean of 33.9 ± 47.6 months. These results are presented in graph 1. The daily dose ranged from 1 to 30 mg, with a mean of 9.7 ± 5.9 mg/day. These results are presented in graph 2.

In the comparison between the patients that used GC and those that didn't, a statistically significant difference was observed for variables ESR ($p=0.0276$) and number of painful joints ($p=0.0368$), but not for C-reactive protein ($p=0.06029$). A greater inflammatory activity was identified in the group that used GC.

The BMD of the 3 groups was compared (the patients taking GC, those not taking GC, and the control group) by means of ANOVA. In the lumbar spine region, a

threshold difference was found for significance, at $p=0.0498$. The difference was observed between the patients taking GC and the control group. In the additional regions of the proximal femur, the differences were not significant. The results we found were as follows: femur neck – $p=0.7625$; Ward's region – $p=0.7903$; trochanter region- $p=0.2664$.

DISEASE-MODIFYING DRUGS

It was assessed whether these drugs were used or not, time of use and daily mean dose. The results were presented in graph 3. Regarding to Methotrexate, the BMD of the 3 groups was compared using ANOVA. The first group used metotrexate, the second one didn't use this drug, and the third was the control group. The lumbar spine was the region where a greater, yet not significant, difference was found, at $p=0.0730$. In the regions of the proximal femur, no significant difference was found either. The results were: femur neck- $p=0.5450$; Ward's region- $p=0.9837$ and trochanter region- $p=0.8728$.

DISEASE ACTIVITY AND SEVERITY

The results are presented in tables 2, 3 and 5. There was an inverse correlation between the duration of the disease and BMD in the regions of lumbar spine and trochanter region.

Weight demonstrated a direct relation to BMD of all three analyzed regions, specially femur neck and trochanter.

High ESR was risk factor to BMD reduction at the three regions of proximal femur: neck, Ward and trochanter regions.

Although most patients presented active disease, only 25% had deformities. In the evaluation of the cervical spine, only one case of symptomatic atlanto-axial subluxation, which underwent surgery.

LABORATORY CALCIUM METABOLISM

The number of patients that presented results outside the reference values wasn't significant. Only calcemia was inversely correlated with BMD of all the analyzed regions, specially trochanter.

MARKERS OF BONE REMODELLING

#Alkaline phosphatase: mean 130 ± 50 . 3 patients with values above normal.

Tartar-resistant acid phosphatase: mean 3.8 ± 2.0 . 20 patients not evaluated. 46% of the patients evaluated presented values above normal, but there was no statistically significant association with the BMD of any of the 4 regions examined.

#Osteocalcine: mean 16.4 ± 6.0 . 26 patients not evaluated. All patients presented normal results. The Pearson's correlation coefficient results are presented in table 6.

BONE MASS EVALUATION

The group of 78 RA patients presented less bone mass than the control group of 39, in the lumbar spine ($p=0.011$) and at the greater trochanter region ($p=0.041$). At the region of the neck of the femur, a difference was found, but without statistical significance, at $p=0.075$, according to the Student T test (graph 4). When the T scores were compared, a significant difference was observed at the regions of the spine, $p=0.006$ and trochanter, $p=0.044$. At femoral neck it was almost significant, $p=0.079$. Table 4 shows these results.

The ratio of prevalence (RP) for osteopenia didn't demonstrate statistical significance. At the spine, the PR was 1.5 (95%CI: 0.71-3.27), at the femur neck, the PR was 2.0 (95%CI: 0.81-4.92), at Ward's region PR was 1,86. (95%CI: 0,82-4,19), and at trochanter's region PR was 2,7 (95%CI: 0,85-8,82),

A bivariate analysis of the variables studied was carried out in the RA patients for low bone mass (T score <-1) at the examined regions: L2-L4, neck, Ward and trochanter. The following risk factors of osteopenia were identified at these regions:

#Not working outside home: all examined regions.

#Use of GC for more than 2 years: only in the spine.

#Weight under 50 kg: spine and trochanter region.

#Smoking: only at Ward's triangle region.

The variables that assess the disease activity and severity such as ESR above 20, severe changes of joint destruction in the x-ray of the hands (stage III) were risk factors for osteopenia at the 3 regions of the proximal femur and functional disability (Steinbroker's class III) for osteopenia at femoral neck and Ward's region. Anemia was also a risk factor for osteopenia at the trochanter region.

In the multivariate analysis, no variable was highlighted as a risk factor or protecting factor regardless of the other variables. Table 7 shows the associations found, which presented statistical significance.

DISCUSSION

In this study, the variables gender and age were restricted, with the purpose to study a group of patients and controls as even as possible concerning the factors that influence BMD. Women present a higher risk of osteoporosis, as their bone mass peak is lower than that of men (42). As the causing mechanisms of osteoporosis in men are not well known yet, some variables might not be evaluated, leading to false interpretations of the results. For this reason, we studied female patients only. Estrogen deficiency is a cause of bone loss in women; however, we don't know all the variables implicated thoroughly; also, the rate of bone loss after menopause is individual, probably due to genetic influence (43), what might confuse the results, even with the use of the

most sophisticated statistical softwares. For this reason, we selected only women at an age prior to menopause. Therefore, with the purpose to obtain more reliable results for bone loss exclusively caused by RA, the selection of the groups studied was strict as to these two important variables involved in bone loss.

Every patient had rheumatoid factor present. Thus, we prevented other diseases with an articular presentation similar to RA from being included in the study. Furthermore, serum-negative RA has a less severe presentation and development (44). Our aim was to study a group of patients with a clinical presentation as even as possible. Hence, functional class IV patients with severe disability were not studied.

We observed that Rheumatoid Arthritis is a cause of bone loss. The group of 78 RA patients presented less bone mass than the control group of 39. Even in pre-menopausal RA women there's significant bone loss compared to controls at the same menopausal period. Some authors report that RA women have a later menarche (45), what could explain the bone loss, because of the short lifetime exposition of estrogen. We didn't found the same, when we compared this variable between the 2 groups.

We found osteopenia in 20 (25.6%) of the patients studied. This finding is lower than that reported in a Brazilian study that also assessed pre-menopausal women and that found % of osteopenia in RA patients (46). Probably because we selected patients that were being followed at an outpatient clinic, while the other study assessed patients that were hospitalized, having other risk factors associated to bone loss.

The variables that correlate with one another or that were found to be risk factors for bone mass reduction at the examined regions virtually reflect mechanisms already known as causing factors to osteoporosis in RA: General factors; Reduction in physical activity; Disease activity and severity; and Use of GC.

General factors (age, gender, race): The skeleton reaches its maximum bone mass, or bone mass peak, around the age of 30, nearly 80% at 18-20 years, when the

mineralization of bone tissue takes place in late adolescence. Bone loss begins around the age of 40, in a more pronounced way in women, especially after menopause. The white and yellow races present a lower peak than black race, being at higher risk of osteoporosis (47). The age group of the women studied ranged from 18 to 48 years, with a similar mean age of 35 in both groups, with the same standard deviation of about 6 years, within the age group correspondent to the bone mass peak. In the RA group, 2/3 of the patients were between 25 and 40 years old, when the bone mass peak had already been reached, and 80% were white, what defines a homogeneous group concerning BMD variability, taking into account these factors.

The age of disease onset was also within the age group corresponding to the BMD peak (80% between 20 –40 years). That is, when the RA acted on BMD, causing bone loss, the formation phase had already past, which corresponds to adolescence, up to 13-16 years. The onset in the younger patients presented an almost significant correlation with BMD reduction in the lumbar spine ($p=0.069$).

The brevilineal biotype, that is, short stature and low weight, is considered as a risk factor of osteoporosis (48). In this study, we have confirmed this finding. Decreased weight and height correlated with osteopenia in all regions examined, except for Ward's triangle region, where weight wasn't an indicator of bone loss, only height presented this correlation. A weight under 50 kg was a risk factor of osteopenia in the spine and trochanter region.

Reduction of physical activity: RA patients make less exercises than normals (48), and this is a risk factor of osteoporosis (49). Not performing working activity outside home was the only variable that presented a significant difference between the patients' group and the controls, demonstrating that the disease imposes limitations to the patients' activities. It was a risk factor of osteopenia at all regions examined. These patients are likely to be the ones showing more severe illness, and in inflammatory

activity, since in the multivariate analysis, when a control was performed for the variables disease activity and disease severity, it didn't remain as an independent risk variable. The patients with greater difficulty of mobility and, hence, more restrained in their physical activities, presented lower bone mass at the two main regions of the proximal femur.

Disease activity and severity: A more severe illness, in activity, or beginning at an earlier age, aggravates the loss, due either to lack of appetite and, consequently, nutritional disorders, or especially to local and systemic release of inflammatory cytokines that act on the progenitor cells of the bone marrow, osteoclasts and osteoblasts, decreasing formation and increasing bone resorption, changing, thus, the microarchitecture and weakening bone tissue, increasing the risk of fractures (50). The results from the evaluations characterized the group in study as a group with predominance of patients presenting active disease, but without evidence for significant severity or severe forms of the disease.

The patients studied remained for a long time under the deleterious effect of the inflammatory activity of the disease; 83% of the patients had the disease for more than one year, and more than 50% had the disease for more than 4 years. Nearly half of the patients had the diagnosis established between 6 months and 2 years of the onset, a period regarded as that of greater inflammatory activity by the disease (51). A longer time of disease and longer time interval between the onset and the diagnosis showed correlation with osteopenia at the 3 regions of the proximal femur. A low body weight may be considered as a parameter for the inflammatory activity of the disease, according to Harris (52). There's a correlation between the levels of TNF-alpha and body mass loss and arthritis activity, particularly in patients with more aggressive disease (53). In this study, low weight correlated with reduction of bone mass at all

regions examined, except for Ward's region. Therefore, it's an important finding and greatly useful as a signaller of active disease and risk of osteoporosis.

Though most patients presented disease in activity, only 25% presented joint deformities, 12% presented radiological changes with joint destruction (stage III) in the hands and 10% were in functional class III. Functional disability (Steinbroker's class III) and stage III in the x-ray examination of the hands were risk factors of osteopenia at the 3 regions of the proximal femur.

The scores with which the patients assessed their pain or total status as well as those with which the doctor assessed the patients' total status presented similar means, around 5-6, demonstrating how much the disease negatively affects patients' lives.

It draws our attention the fact that the variables evaluating the inflammatory activity and severity of the disease determined a BMD reduction mainly at the femur regions. Therefore this region might assess the deleterious effect of the disease over the bone mass with greater reliability. This is referred in other studies in literature (54-61). Perhaps because this region presents more cortical bone than the vertebra (62), there's less vulnerability to the action of other factors, such as GC (63).

The use of metotrexate wasn't shown to be either an isolate or significant factor of bone loss, as showed in literature (64), and its time of use presented an inversely proportional correlation only with the femur neck BMD. Glucocorticoids (GC): This is a very polemic factor as cause of osteoporosis in RA (65-68). In this study, GC was not an independent determining factor to bone loss. The time of GC use was the variable that related to bone mass reduction in the spine, a region known to be richer in trabecular bone and, therefore, more sensible to GC action (63). The extended use of GC showed correlation with osteopenia at the 3 regions of the proximal femur. The use of GC for more than 2 years, however, was a risk factor of osteopenia only in the lumbar spine. When we compared both groups of patients with and without use of GC, there as a

significant difference in the variables ESR and number of painful joints, with higher values in the group still taking GC. That is, the patients taking GC presented a more active disease. In the analysis of the 3 groups – using GC, without use of GC, and control group, there was a significant reduction in bone mass in the group taking GC, compared to the control.

The daily mean dose of prednisone wasn't shown to be an isolate risk factor, probably because most patients took low doses, above 10 mg/day. What leads to the conclusion that the most important for prevention of bone loss in RA patients is the control of the inflammatory activity of the disease, even if, for this purpose, prednisone has to be used, with the precaution of taking for a time period shorter than 2 years.

These results confirm what some authors affirm in literature (69-76). Rheumatoid Arthritis is a disease that causes bone loss. A number of factors act together. We didn't find independent exposition factors to that cause osteoporosis in this disease, maybe because of the low statistical power of this study. This kind of study doesn't let discuss casuality and, therefore the interpretation of the results may be done carefully.

We hope that with the completion and presentation of this study, we have contributed by supporting the findings of previous studies; therefore, we commit ourselves to divulging this scientific information, promoting concern in every professional involved with the management of RA patients, establishing measures of prevention and control, and, thus, preventing these individuals from further damage and suffering.

For this reason, an early and effective treatment determines a better disease management and helps prevent bone loss in RA patients.

New researchs are necessary to confirm these results in other population patients, as the follow up of these patients and controls examined in this study, to better understanding of the evolution of these alterations.

Table 1: Comparison between cases (RA) and controls

Characteristics	Cases (n=78)	Controls (n=39)	P
Age (years \pm SD)	18-47 (35,5 \pm 6,7)	20-48 (36,0 \pm 6,2)	0,697
Caucasian (%)	82	85	0,706
Weight (kg \pm SD)	59,4 (\pm 10,8)	63,2 (\pm 14,7)	0,159
Height (m \pm SD)	1,58 (\pm 0,06)	1,59 (\pm 0,06)	0,596
Calcium daily ingestion (mg/day \pm SD)	542,9 (\pm 306,7)	665,3 (\pm 389,3)	0,080
Smoking (%)	28	23	0,739
Ex Smoking (%)	18,4	15,4	0
Smoke Score	11	9	0
Regular menphs (%)	91	100	0,093
Menarc age (years)	13 \pm 1,2	13 \pm 1,5	0,897
No pregnant (%)	25	23	0,732
Number of pregnancies (medium)	2	2	0
Oral contraceptives use (%)	80	87	0,384
Nephrolitiasis (%)	7	7,9	0,854
Asthma (%)	80	87	0,384
Previous vertebral fractures (n)	1	0	-
Familiar history of fractures (%)	21,9	25,9	0,623
1- Physical activity (daily job) (%)	21	5	0,030*
NONE			
LIGHT	66,7	66,7	0
MODERATE	12,8	25,6	0,097
INTENSE	0	2,6	0,500
2- No leisure physical activity (%)	78	78	0,956

*P< 0,05

Table 2: Disease's Characteristics (RA) of Cases

Disease's Characteristics		Results
Age of begining (years)± sd		30 (± 7,3)
Time of diseas	≤ 1 year	13 (16,7%)
	> 1 a 2 years	9 (11,5%)
	> 2 a 3 years	12 (15,4%)
	> 3 years	44 (56,4%)
Time between disease begining and diagnosis		
	≤ 6 months	19 (24,4%)
	> 6 to 12 months	8 (10,3%)
	> 12 to 24 months	12 (15,4%)
	> 24 months	39 (49,9%)
Mode of disease presentation	Subit	15 (19,2%)
	Insidious	63 (80,8%)
Disease course	Intermitent	36 (46,2%)
	Progressive	42 (53,8%)
Other manifestations		
	Subcutaneous nodules	4 (5%)
	Cutaneous vasculites	3 (3,8%)
	Adenomegalias	1 (1,2%)
Steinbrocker funcional class	I	46 (59,0%)
	II	23 (29,5%)
	III	9 (11,5%)
Hands X ray	Stadium I	40 (51,5%)
	Stadium II	29 (37,0%)
	Stadium III	9 (11,5%)
Feet X ray	Stadium I	44 (56,4%)
	Stadium II	27 (34,6%)
	Stadium III	7 (9,0%)
Latex tittle		173,3 (± 245,7)
FAN (positive)		6 (7,7%)

Table 3: DISEASE ACTIVITY CRITERIA

Systemic complains		
	Fatigue	52 (67%)
	Anorexia	26 (33%)
	Weight loss	26 (33%)
Morning stiffness	Lower than 15 minutes	26 (33,0%)
	> 15 to 30 minutes	9 (11,5%)
	> 30 to 60 minutes	24 (30,7%)
	> 60 minutes	19 (24,3%)
Number of tender joints	0	10 (12,8%)
	1	8 (10,3%)
	≥ 2	60 (76,9%)
Number of swelling joints	0	20 (25,6%)
	1	10 (12,9%)
	≥ 2	48 (61,5%)
Note of pain (median)		6,0 (± 3,0)
Patient's global avaluation		5,5 (± 2,5)
Doctor's global avaluation		5,7 (± 2,7)
ESR above normal value		39 (50,0%)
C- Reactive Protein C above10		19 (24,3%)
Anemia (Hematocrit < 35)		23 (29,5%)
Weight (≤ 50 Kg)		39 (50%)

Table 4. Comparison of Bone Mineral Density (BMD) between Cases (RA) and Controls

Analised Region	RA		CONTROL		p
	BMD	T score	BMD	T score	p BMD/ p T score
L2-L4	1,157 ± 0,124	-0,37 ± 1,0	1,223 ± 0,147	0,22 ± 1,2	0,011* / 0,006*
Femural Neck	0,940 ± 0,141	-0,33 ± 1,2	0,990 ± 0,137	0,08 ± 1,1	0,075 / 0,079
Ward's region	0,862 ± 0,166	-0,35 ± 1,26	0,913 ± 0,166	0,02 ± 1,28	0,126 / 0,135
Trocanter	0,767 ± 0,116	-0,2 ± 1,0	0,816 ± 0,122	0,2 ± 1,1	0,041* / 0,044*

p<0,05

Table 5: Correlation between Bone Mineral Density (BMD) and Cases's Characterist (RA) (Pearson's correlation coefficient)

	L2-L4	Femural Neck	Ward's region	Trocanter
Weight	0.3412**	0.4009**	0.2790**	0.4794**
Height	0.3033**	0.3384**	0.3008**	0.2598**
Age of beginning	0.2126*	0.1673	0.1435	0.1940*
Time of disease	-0.2051*	-0.1553	-0.1337	-0.1854*
Time until diagnosis	-0.1615	-0.1127	-0.1005	-0.1535
Time of GC use	-0.1307	-0.3167*	-0.2895*	-0.2969*
Time of meth use	-0.0363	-0.2020	-0.1512	-0.1577
ESR	-0.0823	-0.0798	-0.1384	-0.2100
Swelling	-0.0704	-0.1396	-0.1122	-0.2126

* p<0.05 **p<0.01

Table 6: Correlation between Bone Mineral Density (BMD) and Biochemical Marker of Calcium Metabolism (Pearson's correlation coefficient)

	L2-L4	Femural Neck	Ward's region	Trocanter
CA	0.2023*	0.2158*	0.1919*	0.2460**
P	-0.0934	0.1223	0.1042	0.0662
FA	0.0226	0.0309	-0.0665	-0.0568
FAC	0.0367	-0.0329	-0.0246	-0.1334
OC	-0.0822	-0.1039	-0.1240	-0.1040

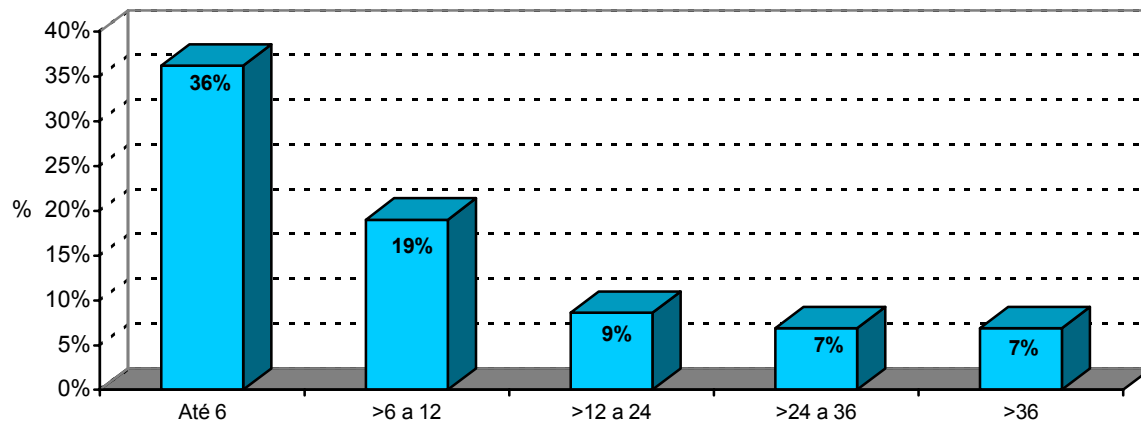
* p<0.05 **p<0.01

Table 7¹ – score T of RA

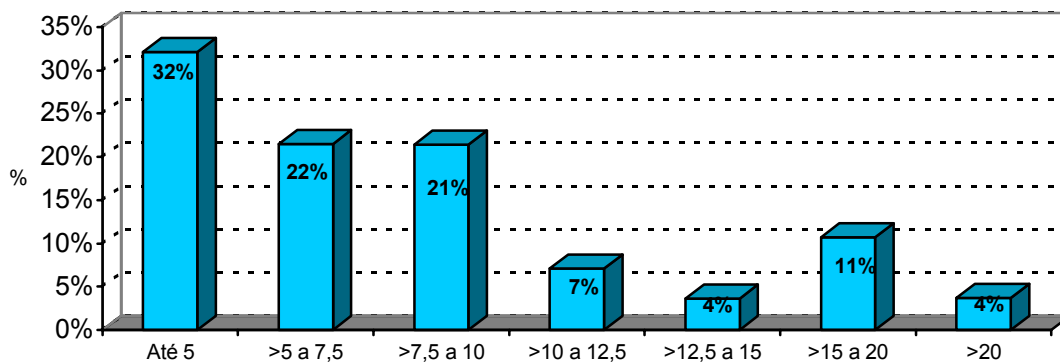
	Abnormal (<-1)	Normal (≥-1)	P
T SCORE L2-L4			
No physical activity in daily job	29 (38.1%)	11 (14.3%)	0.030
Weight			
≤ 50,0	39 (50.0%)	10 (12.5%)	0,002
> 50,0 – 60,0	12 (15.0%)	30 (39.3%)	
> 60,0	27 (35.0%)	37 (48.2%)	
Time of corticoid use > 2 years	47 (60.0%)	22 (28.6%)	0.030
T SCORE Colo			
No physical activity in daily job	31 (40.0%)	11 (14.3%)	0.015
Hands X ray			
Stadium I	19 (25,0%)	49 (63.5%)	
Stadium II	35 (45.0%)	26 (32.7%)	
Stadium III	24 (30.0%)	3 (3.8%)	0.001
Functional class			
I	27 (35.0%)	53 (67.9%)	
II	31 (40.0%)	21 (26.8%)	
III	19 (25.0%)	4 (5.4%)	0.011
ESR above normal (>20 mm/h)	70 (90.0%)	35 (44.6%)	0.001

Table 7¹ – score T of RA

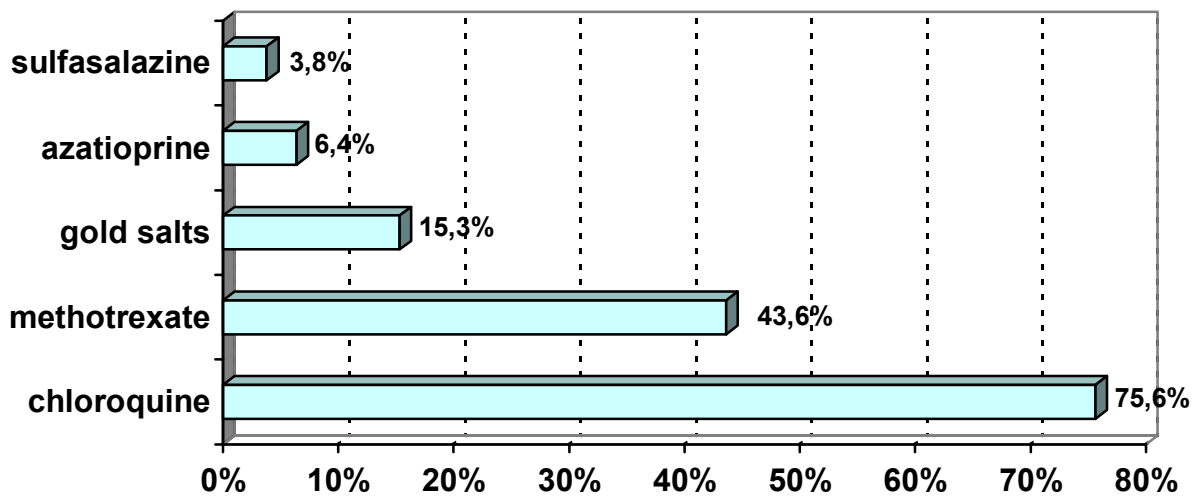
	Abnormal (<-1)	Normal (≥-1)	P
T SCORE WARD			
Smoking	37 (47.6%)	16 (21.2%)	0.024
No physical activity in daily job	32 (40.9%)	10 (13.2%)	0.013
Hands X ray			
Stadium I	26 (33.3%)	47 (60.0%)	
Stadium II	33 (42.9%)	26 (34.0%)	
Stadium III	18 (23.8%)	5 (6.0%)	0.039
Functional class			
I	32 (40.9%)	51 (66.0%)	
II	28 (36.4%)	22 (28.3%)	
III	18 (22.7%)	4 (5.1%)	0.044
ESR above normal (>20 mm/h)	60 (77.3%)	38 (49.1%)	0.024
Height (m)			
≤1,58 (mediana)	57 (72.7%)	37 (47.2%)	
>1,58	21 (27.3%)	41 (52.8%)	0.040
T SCORE TROC			
No physical activity in daily job	44 (56.3%)	9 (12.1%)	0.001
Hands X ray			
Estágio I	46 (59.3%)	19 (25.0%)	
Estágio II	27 (35.2%)	34 (43.8%)	
Estágio III	4 (5.1%)	24 (31.2%)	0.006
ESR above normal (>20 mm/h)	68 (87.5%)	39 (50.0%)	0.007
Anemia (Hematocrit < 35 ml/l)	34 (43.8%)	13 (17.2%)	0.040
Weight (Kg)			
≤ 50,0	34 (43.8%)	12 (15.5%)	
> 50,0 – 60,0	29 (37.5%)	25 (32.8%)	
> 60,0	14 (18.7%)	40 (51.7%)	0.021



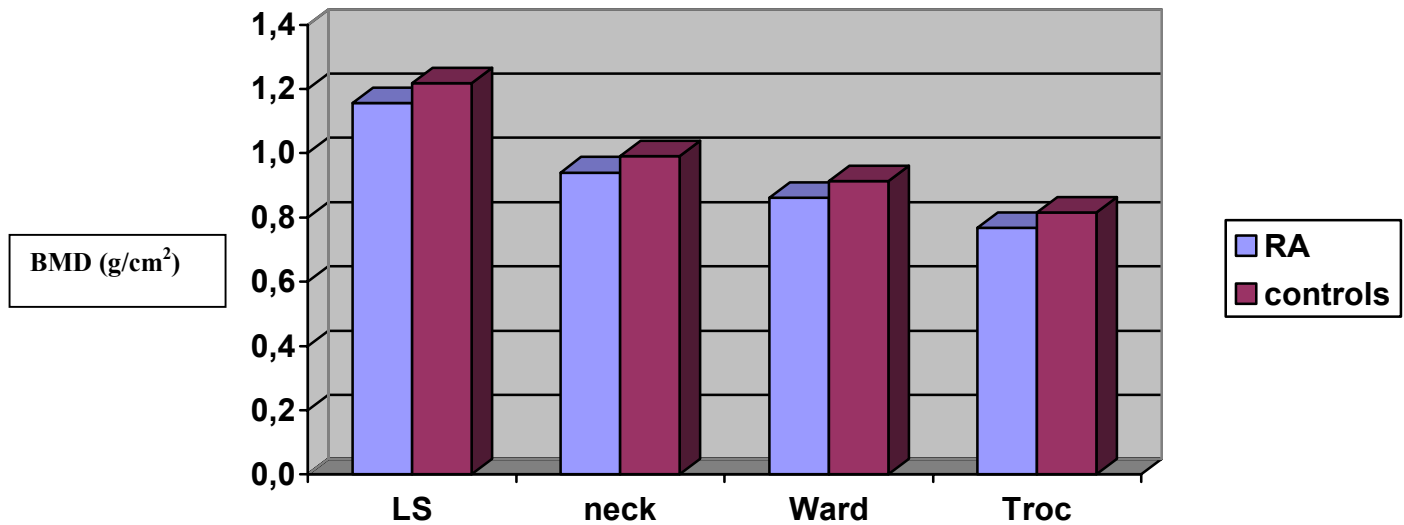
Graph 1 : Time of Glucocorticoid's use by the Cases (RA) (months)



Graph 2: Dosis of Glucocorticoid's Use by the Cases (mg/day)



GRAPH 3: DRUGS USED BY RA PATIENTS



GRAPH 4: BONE DENSITOMETRY (COMPARISON BETWEEN RA AND CONTROLS)

REFERENCES:

- 1- Kelley W, Harris Jr. ED, Ruddy S, Sledge C. Textbook of Rheumatology, 5th edition. Philadelphia, Pennsylvania: WB SAUNDERS COMPANY; 1997. p. 851.
- 2- Harris Jr. ED. Rheumatoid Arthritis. Philadelphia, Pennsylvania: WB SAUNDERS COMPANY; 1997. p. 22.
- 3- Marques Neto JF, Gonçalves HT, Langen LFOB, Cunha MFL, Radominski S, Oliveira SM, Cury SE, et al. Estudo Multicêntrico da Prevalência da Artrite Reumatóide do Adulto em Amostras da População Brasileira. Revista Brasileira de Reumatologia 1993; 33: 169-73.
- 4- Pincus T, et al. Reassessment of Twelve Traditional Paradigms Concerning the Diagnosis, Prevalence, Mobility and Mortality of Rheumatoid Arthritis: Scand J Rheumat 1989; 18 (Suppl 79): 67-96.
- 5- Gordon DA, et al. The Extraarticular Features of Rheumatoid Arthritis. A Systematic Analysis of 127 cases. Am J Med 1973; 54: 445-52.
- 6- Bellamy N. Prognosis in Rheumatoid Arthritis: J Rheum 1991; 18: 1277-9.
- 7- Capell H, Murphy EA, Hunter JA. Rheumatoid Arthritis: Workload and Outcome over 10 years. Quartely Journal of Medicine, New Series Jun 1991; 79 (290): 461-476.
- 8- Canhão H, Fonseca JE, Queiroz MV. Co-morbilidade e Mortalidade da Artrite Reumatóide. Arquivos do Comitê Ibero Americano de Reumatologia (X); 2000 set/dez, p. 97-99.
- 9- Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The Mortality of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 1994; 37 (4): 481-94.
- 10- Allebeck P. Increased mortality in Rheumatoid Arthritis. Scand J Rheumatol 1982; 11: 81-6.

- 11- Lehtinen K, Isomaki H. Intramuscular gold Therapy is associated with long survival in patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18: 524-9.
- 12- Fries JF. Toward an understanding of patient outcome measurement. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 697-704.
- 13- Scott DL, et al. The Long Term Outcome of Treating Rheumatoid Arthritis, Results after 20 years. *Lancet* 1987:1108-11.
- 14- Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic Criteria in Rheumatoid Arthritis. *JAMA* 1949; 140: 659-62.
- 15- Njeh CF, Genant HK. Bone loss; Quantitative imaging techniques for assessing bone in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2000; 2 (6): 446-50.
- 16- Goldring SR, Gravallesse EM. Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: diagnosis therapeutic implications. *Arthritis Res* 2000; 2 (1): 33-7.
- 17- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. The 1987 revised American Rheumatism Association criteria for classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315.
- 18- Telama R, Viikari J, Välimäki I, Siren-Tiusanen H, Akerblom HK, Uhari M, et al. Atherosclerosis precursors in Finnish children and adolescents. X. Leisure-time physical activity. *Acta Paediatr Scand* 1985; Suppl 318: 169-80.
- 19- Wilson PWF, Paffenbaerger Jr RS, Morris JN, Havlik RJ. Assessment methods for physical activity and physical fitness in population studies: Report of a NHLBI workshop. *Am Heart J* 1986; 111: 1177-85.
- 20- Ferris B. Epidemiologic standardization project. *American Review of Respiratory Disease*. 1978; 118: 1-88.
- 21- Wasnich RD. Epidemiology of Osteoporosis. In Favus M. J. and associated editors. 4TH edition. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 257-9.

- 22- Lems WF, Jahangier ZN, Raymakers JA, Jacobs JW, Bijlsma JW. Methods to score vertebral deformities in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997 Feb; 36 (2): 220-4.
- 23- Smith R. Investigation of osteoporosis. *Clin Endocrinology* 1996; 44: 371-4.
- 24- Falasca GF, Alexandre C. Practical Use of Bone Densitometry. *Journal of Clinical Rheumatology* 1997; 3 (2): S-57-61.
- 25- Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al. Review : noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 707-730.
- 26- Kanis JA and WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its implication to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *Osteoporosi Int* 1994; 4; 368-81.
- 27- Ragi S. DEXA Problemas e Soluções 1ª. edição. Vitória- ES, Brasil: CEDOES; 1998.
- 28- Wahner HW, Fogelman I. The evaluation of osteoporosis: Dual energy X-ray absorptiometry in clinical practice. London: Ed. Martin Dunitz; 1994.
- 29- Genant HK, et al. Dual X-ray absorptiometry quality control: Comparison of visual examination and process-controls charts. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 626-37.
- 30- Kaye JJ. Radiographic Assessment of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1995 May; 21 (2): 395- 406.
- 31- Vilar MJP, Santos WS, Pinheiro MM, Vilela SA, Ferraz MB, Fernandes ARC. Métodos de avaliação radiográfica em artrite reumatóide. *Revista Brasileira de Reumatologia* 1997 Mar/Abr; 37 (2): 93-6.
- 32- Harris Jr ED. Rheumatoid Arthritis. Philadelphia, Pennsylvania: WB SAUNDERS COMPANY; 1997. p. 271-2.
- 33- Miller A, Green M, Roberson D. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. *J Natl Med Assoc* 1993; 85: 47.

- 34- Harris Jr. ED. Rheumatoid Arthritis. Philadelphia, Pennsylvania: WB SAUNDERS COMPANY; 1997. p. 283.
- 35- Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie GL, Kirkpatrick J. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum* 1995 Jan; 38 (1): 38-43.
- 36- Viana de Queiroz M. Avaliação da Artrite Reumatóide. *Revista Brasileira de Reumatologia* 1993; 33: 174-80.
- 37- Als OS, Gotfredsen A, Riss VJ, Christiansen C. Are disease duration and degree of functional impairment determinants of bone loss in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 406-11.
- 38- Harris Jr ED. Rheumatoid Arthritis. Philadelphia, Pennsylvania: WB SAUNDERS COMPANY; 1997. p. 273-8.
- 39- Vieira JGH. O papel dos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo no diagnóstico e seguimento laboratorial das doenças ósteo-metabólicas. *Ver Brás Clín Terap* 1998 mar; 24 (2): 73-6.
- 40- Viana de Queiroz M. Biomarcadores da Remodelação Óssea na Osteoporose. *Comitê Iberoamericano de Reumatologia : Boletim* 1998 sep-dec; VIII (3): 99-102.
- 41- Bikle DD, Biochemical Markers in the Assessment of Bone Disease. *Am J Med* 1997; 103: 427-36.
- 42- Luckey MM. Evaluation of Postmenopausal Osteoporosis. In Favus M. J. and associated editors. 4TH edition. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 273-7.
- 43- Reid IR. Menopause. In Favus MJ and associated editors. 4TH edition. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 55-9.
- 44- Harris Jr ED. Rheumatoid Arthritis. Philadelphia, Pennsylvania: WB SAUNDERS COMPANY; 1997. p. 307.

- 45- Harris Jr ED. Rheumatoid Arthritis. Philadelphia, Pennsylvania: WB SAUNDERS COMPANY; 1997. p. 24.
- 46- Batista de Souza BD, Russo Filho FS, Correa PHS, Carlquist I. Avaliação seriada da massa óssea em pacientes com artrite reumatóide: efeito da doença e do corticóide. Revista Brasileira de Reumatologia 1993; 33 (3): 95-100.
- 47- Tourinho T. Prevenção da Osteoporose. In Brandão A B. M. and associated editors. 1st edition. Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil: REVINTER; 1998. p. 277-284.
- 48- Van Der Wiel HE, Lips P, Nauta J. Intranasal calcitonin supresses increased bone resorption during short-term immobilization: a double-blind study of the effects of intranasal calcitonin on biochemical parameters of bone turnover. J Bone Min Res 1993; 8: 1449-65.
- 49- Lindsay R, Cosman F. Prevention of Osteoporosis. In Favus M. J. and associated editors. 4TH edition. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 264-70.
- 50- Cortet B, Flipo RM, Blanckaert F, Duquesnoy B, Marchandise X, Delcambre B. Evaluation of bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis. Influence of disease activity and glucocorticoid therapy. Rev Rhum Engl Ed 1997 jul-sep; 64(7-9):51-8.
- 51- Harris Jr ED. Rheumatoid Arthritis. Philadelphia, Pennsylvania: WB SAUNDERS COMPANY; 1997. p. 306.
- 52- Harris Jr ED. Rheumatoid Arthritis. Philadelphia, Pennsylvania: WB SAUNDERS COMPANY; 1997. p. 281.
- 53- Bijlsma JWW, Jacobs JWJ. Hormonal preservation of bone in rheumatoid arthritis. In Masi AT, Bijlsma JWW, Cutolo M, Chikanza IC (Eds): Neuroendocrine Mechanisms in Rheumatic Diseases. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 2000: (in press).

- 54- Cortet B, Flipo RM, Blanckaert F, Duquesnoy B, Marchandise X, Delcambre B. Evaluation of bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis. Influence of disease activity and glucocorticoid therapy. *Rev Rhum Engl Ed* 1997 jul-sep; 64 (7-9): 51-8.
- 55- Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone Density in a Male Rheumatoid Arthritis Population. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (12):2776-84.
- 56- Hall GM, Spector TD, Griffin AJ, Jawad ASM, Hall ML, Doyle DV. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum* 1993; 36 (11): 1510-6.
- 57- Sambrook PN, Eisman JA, Yeates MG, Pocock NA, Eberl S, Champion GD. Determinants of axial bone loss in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 721-8.
- 58- Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Effects of Low Dose Corticosteroids on the Bone Mineral Density of Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1055-9.
- 59- Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, Del Puente A, Di Munno O, Frediani B, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2000 Nov; 27 (11): 2582-9.
- 60- Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (3): 522-30.
- 61- Kvien TK, Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Lems WF, et al. Data driven attempt to create a clinical algorithm for identification of women with rheumatoid arthritis at high risk of osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2000 Oct; 59 (10): 805-11

- 62- Mundy GR. Bone Remodeling. In Favus M. J. and associated editors. 4TH edition. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 30-1.
- 63- Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993-1000.
- 64- Katz JN, LeBoff MS, Wade JP, et al. Effect of methotrexate on bone density and calcium homeostasis in rheumatoid arthritis. *Clin Res* 1989; 37: 509
- 65- Cooper C. Editorial. Osteoporosis in rheumatological practice: questions to be answered. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 1-2.
- 66- Dequeker J, Westhovens R. Editorial. Low Dose Corticosteroid Associated Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis and its Prophylaxis and Treatment: Bones of Contention. *J Rheumatol* 1995; 22 (6): 1013-9.
- 67- Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 309-22.
- 68- Lems WF, Dijkmans BAC. Editorial: Shoul we look for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 325-7.
- 69- Sambrook PN, Eisman JA, Yeates MG, Pocock NA, Eberl S, Champion GD. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: safety of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 950-3.
- 70- Edo LP, Maymó J, Rotés D, Lafont A, Condemines J, Carbonell J. Efecto de los esteroides a dosis bajas em la masa ósea de pacientes com arthritis reumatoide. *Revista Española de Enfermedades Metabolicas Oseas* 1993; 2 (6): 179-85.
- 71- Gough AKS, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344: 23-7.
- 72- Lane NE, Pressman AR, Star VL, Cummings SR, Nevitt MC. Rheumatoid arthritis and bone mineral density in elderly women. The Study ogf Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1995 Feb; 10 (2): 257-63.

- 73- Martin JC, Munro R, Campbell MK, Reid DM. Effects of disease and corticosteroids on appendicular bone mass in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: comparison with axial measurements. *Br J Rheumatol* 1997; 36(1): 43-9.
- 74- Gough A, Sambrook PN, Devlin J, et al. Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 7: 1282-9.
- 75- Kochen JAL, Conceição GMS, Nobre MRC. Disability is the Major Contributing Factor to Bone Loss in Pre Menopausal Women with Rheumatoid Arthritis. *J Bone Miner Res (JBMR)* 2000;15(suppl 1): p. S 486 (abstract M 120). Presented in 22th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), Toronto Canadá. 2000 sep.
- 76- Sambrook PN, Cohen ML, Eisman JA, Pocock NA, Champion GD, Yeates MG. Effects of low dose corticosteroids on bone mass in rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 535-8.

**ARTRITE REUMATÓIDE: EVIDÊNCIA DE PERDA ÓSSEA EM MULHERES
PRÉ-MENOPAUSA COM E SEM USO DE CORTICOESTERÓIDES.**

Tourinho T. F. *, Brenol J.C.T.**, Castro J.A.S***, Furtado A P A****.

* Professora auxiliar da disciplina de Reumatologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

** Professor adjunto da disciplina de Reumatologia, departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e chefe do serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

*** Professor adjunto da disciplina de Endocrinologia, departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.

**** Professor da disciplina de Radiologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e chefe do serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Endereço para correspondência da autora responsável: Tatiana Freitas Tourinho.
Av Eduardo Prado, n. 695, casa 29. Cavalhada, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: TATIANAF@HOTMAIL.COM

Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Rua Ramiro Barcelos, 2600. Porto Alegre, RS.

Auxílio técnico: Clínica ECO, Dr. Porto Alegre. Médico responsável: Dr. Álvaro Porto Alegre Furtado, que gentilmente cedeu o aparelho de densitometria para realização dos exames.

Rua Félix da Cunha, 889, Porto Alegre, RS.

Dissertação de Mestrado:

Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Curso de pós graduação em Medicina:
Clínica Médica, 2001.

RESUMO:

Objetivos: Determinar a extensão da perda óssea causada pela Artrite Reumatóide em comparação a um grupo controle de idade, raça e nível sócio-econômico semelhantes.

Métodos: Foram estudadas pacientes do sexo feminino em pré-menopausa, com Artrite Reumatóide, com fator reumatóide positivo, preenchendo os critérios do Colégio Americano de Reumatologia, de 1987. Critérios de exclusão foram considerados outras doenças ou drogas que sabidamente são fatores determinantes de perda óssea, exceto o uso de corticóide ou fumo. Todas as pacientes tinham avaliação clínica através de questionário com história da doença e fatores de risco para perda óssea, exame físico, e exames laboratoriais. Pacientes foram identificadas quanto à raça, idade, e nível sócio-econômico e indicaram uma familiar de idade próxima normal para controle. Densitometrias de coluna lombar e fêmur proximal direito foram realizadas através do aparelho DPX-Lunar. Análises estatísticas incluíram o teste de Student, Chi quadrado e coeficiente de correlação de Pearson e análise multivariada.

Resultados: Setenta e oito pacientes com Artrite Reumatóide e 39 controles normais foram estudadas. 96% eram caucasóides, com idade média (\pm SD) de 35 ± 6.6 anos, e duração média da doença de 48 ± 51 meses. 71.8% estavam em uso de prednisona no

momento do estudo, numa dose média diária de 7.5 ± 6 mg. A média da densidade óssea na coluna lombar (L2-L4 BMD) foi $1.157 \pm 0,124$ g/cm² no grupo com Artrite Reumatóide, e $1.223 \pm 0,147$ g/cm² no grupo controle ($p < 0.01$). No colo do fêmur não houve diferença estatisticamente significativa. Na análise bivariada, identificou-se que osteopenia na coluna lombar se correlacionou com não exercer atividade de trabalho fora do lar, baixo peso e maior duração do tratamento com prednisona e osteopenia no colo do fêmur se correlacionou com não exercer atividade de trabalho fora do lar, Steinbrocker classe III, erosões nas articulações das mãos e com VSG elevado;

Conclusão: Mulheres com Artrite Reumatóide, em pré-menopausa, já exibem redução da massa óssea na coluna lombar em comparação com o grupo controle. A identificação de fatores prognósticos de perda óssea em estágios precoces da doença determina intervenção terapêutica e preventiva precoce.

PALAVRAS CHAVE: Artrite Reumatóide, Osteoporose, Densidade Mineral Óssea (BMD) E Glicocorticóide.

INTRODUÇÃO:

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença de significativa prevalência, acometendo cerca de 1% da população geral. Atinge preferencialmente mulheres a partir da quarta década de vida, aumentando a incidência após 50 anos, faixa etária quando ocorre a perda óssea involucional, especialmente nas mulheres que se privarão do estrógeno no período pós-menopausa (1- 3).

Desde os primeiros relatos na literatura sobre o comportamento dessa doença, o sofrimento dos pacientes acometidos, morbidade, incapacidade e mortalidade relacionados, tem-se tentado vários tipos de abordagens, objetivando amenizar essas situações.

A AR reduz a expectativa média de vida em 10-15 anos (4-6). Nas formas graves, a sobrevida em cinco anos compara-se à verificada na Doença de Hodgkin estágio 4 e na doença coronariana de três vasos. Como fatores de mau prognóstico: maior número de articulações envolvidas, doença cardiovascular concomitante, maior incapacidade funcional, idade avançada e baixo nível educacional (7).

A taxa de mortalidade é pelo menos duas vezes superior. Quando o início da doença ocorre antes dos 50 anos, a expectativa de vida é 7 a 18 vezes menor. Apesar de ocorrer mais precocemente, as causas de morte são as mesmas da população geral, sendo a mais comum a de origem cardiovascular, em torno de 40-50% (8).

Wolfe e col., baseando-se no estudo ARAMIS Databank, avaliaram 3501 pacientes e também encontraram risco de mortalidade 2 vezes superior à população geral, dependente da gravidade da doença e relacionados a idade, nível de escolaridade, sexo masculino, classe funcional, presença de fator reumatóide, de nódulos subcutâneos, elevação do VSG, maior número de articulações acometidas e uso de glicocorticóide (GC) (9).

Allebeck estudou 1165 pacientes com AR, em Estocolmo e demonstrou mortalidade 2,5 vezes superior à população geral (10).

Em relação aos fármacos, Lehtinen e Isomaki encontraram que entre os 1666 óbitos de pacientes com AR, no ano de 1989, na Finlândia, 2,8% eram relacionados a fármacos e destes 63,8% aos antiinflamatórios não esteróides e 23,4% aos GC (11).

Fries avalia a AR em cinco D (Death, Disability, Discomfort, Drug side effects, Dollars), determinando o que interessa aos doentes: 1) sobreviver o maior tempo possível; 2) evitar a incapacidade; 3) viver com o menor número de queixas; 4) que a terapêutica seja, tanto quanto possível isenta de efeitos adversos; 5) e, finalmente, que o custo do tratamento seja razoável (12).

Scott e col. (13) estudaram prospectivamente 105 pacientes com AR, durante 20 anos, e verificaram que após 10 anos, 40% deles se encontravam nas classes funcionais III e IV de Steinbrocker (14) e que ao fim de 20 anos, 80% dos pacientes apresentavam quadro clínico de importante perda funcional, compatível com as classes III e IV de Steinbrocker.

Várias pesquisas têm sido realizadas, visando terapêuticas mais efetivas, acessíveis e de menor toxicidade, reduzindo e prevenindo assim as seqüelas provocadas pela doença: deformidades, artrose secundária, osteoporose, entre outras.

Osteoporose é uma doença que se caracteriza por baixa massa óssea, alteração da microarquitetura óssea, com aumento do risco de fratura (15). É um grande

problema de saúde pública, sendo a enfermidade do esqueleto de maior incidência mundial, acometendo mais as mulheres (16).

Um importante fator associado à osteoporose é o GC. A ação do GC sobre a massa óssea tem assumido grande destaque nas pesquisas, tendo em vista a importância do uso do medicamento no tratamento de várias doenças, especialmente na AR.

Pacientes com AR têm menor massa óssea quando comparados a pessoas normais e a perda mais importante parece ocorrer precocemente após início da doença. O melhor método para essa avaliação é através da medida da densidade mineral óssea, *bone mineral density* (BMD) pela densitometria com raio X, DEXA (17).

Apesar de ainda permanecer a polêmica em torno dos fatores provocadores, a perda óssea na AR tem três apresentações distintas: a que afeta o osso subcondral; a osteopenia adjacente à articulação inflamada e a perda óssea generalizada, envolvendo esqueleto axial e apendicular. As três têm vários fatores em comum, mas precisam ser analisadas e compreendidas separadamente (18).

Nesse estudo avaliamos a densidade óssea num grupo de pacientes com AR comparado a um grupo controle, tentando definir a existência de redução de massa óssea e dos possíveis fatores relacionados à mesma, contribuindo assim com as demais pesquisas que vêm sendo feitas nessa área e podendo recomendar medidas preventivas que modifiquem essa situação.

MATERIAL E MÉTODOS:

O estudo foi realizado no Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de março de 1994 a maio de 1998.

O delineamento foi um estudo transversal, onde Artrite Reumatóide (AR) foi o fator em estudo e o desfecho foi redução da densidade mineral óssea (BMD).

Os critérios de Inclusão foram: pacientes com Artrite Reumatóide, que preenchiam os critérios para a doença, segundo o Colégio Americano de Reumatologia (19), com fator reumatóide positivo, do sexo feminino, na menacme, com ciclos menstruais regulares, de qualquer etnia ou classe social.

As pacientes foram encaminhadas para o estudo quando atendidas nos ambulatórios de Reumatologia e Medicina Interna do HCPA, Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre, Hospital São Lucas da PUC, postos de saúde e alguns consultórios privados, na cidade de Porto Alegre, mesmo que moradoras de outras cidades ou regiões vizinhas.

As mulheres do grupo controle foram escolhidas segundo indicação das pacientes com AR, em ordem preferencial: irmãs, primas ou vizinhas, na mesma faixa etária, tentando assemelhar os dois grupos do ponto de vista genético, étnico e social.

Os critérios de exclusão foram qualquer situação já definida como determinante de perda ou ganho de massa óssea, doenças (diabetes melitus, hipertireoidismo, hiperparatireoidismo, síndrome de Cushing, hipogonadismo, menopausa precoce, síndrome de má absorção ou diarreias crônicas, insuficiência renal) ou uso crônico de medicamentos (anticoagulantes, anticonvulsivantes, bisfosfonados, calcitonina) (20).

Os dois grupos (AR e controles) foram entrevistados por um único examinador, que após o consentimento para a participação no estudo, as submeteram a questionário completo, que avaliou os seguintes parâmetros:

- 1) DADOS DE IDENTIFICAÇÃO: sexo, idade, etnia, ocupação;
- 2) AVALIAÇÃO GERAL: história gineco-obstétrica: idade da menarca, regularidade dos ciclos menstruais, número de gestações, tempo da última gestação, uso de anticoncepcional oral (ACO) (tempo de uso); outras doenças concomitantes: nefrolitíase, cardíacas, respiratórias, do trato digestivo; uso de diuréticos ou cálcio, tempo de uso e dose.

3) ATIVIDADE FÍSICA: foram avaliadas as atividades no trabalho e de lazer, quanto a exercer ou não atividades de trabalho fora do lar ou atividades de lazer, que foram analisadas separadamente. Quando tinham alguma atividade nessas duas categorias: número de dias da semana e intensidade da prática dessas atividades, segundo a seguinte classificação: leves: tarefas que exigem pouco esforço físico, sem aumento da frequência respiratória ou sudorese; moderadas: tarefas que provocam aumento da frequência respiratória e sudorese e intensas: tarefas que provocam importante aumento da frequência respiratória e sudorese e fadiga rápida (21-22).

4) FUMO: Foram classificadas em: Fumantes, Ex-Fumantes e Não-Fumantes.

SCORE: (Número de cigarros fumados por dia /20) X anos de fumo (23).

5) ÁLCOOL: Quando ingeriam álcool diariamente, avaliadas para tipo de bebida se destiladas ou fermentadas e quantidade de copos diários.

6) INGESTÃO DIÁRIA DE CÁLCIO PELA DIETA: Foi realizado inquérito alimentar quantitativo e qualitativo por três dias da semana (dois dias comuns e um dia do fim de semana) e computada a ingestão de cálcio por mg/dia através de cálculo nutricional em 67 pacientes e 37 controles. Onze pacientes e 2 controles não responderam ao inquérito.

7) FRATURAS: Foram avaliadas por questionário e estudo radiológico da coluna lombar (fratura vertebral), nas pacientes com AR. Para avaliação de história familiar de fratura, foi questionado se familiares de primeira e segunda geração haviam sofrido fratura nas regiões do fêmur, antebraço ou vértebra (17-24-25).

8) EXAME FÍSICO: As medidas foram feitas pelo mesmo examinador no dia da realização da densitometria óssea, na mesma balança. PESO CORPORAL: avaliado em quilogramas (Kg) e ALTURA: medida em metros (m).

9) MEDIDA DA DENSIDADE ÓSSEA:

Osteoporose é definida em termos de densidade óssea e a medida desta é essencial para o diagnóstico. As medidas de densidade óssea dependem e registram a quantidade de cálcio presente no osso avaliado (26). Atualmente, a absorptiometria duo-energética ou duo fotônica pelo raio X, (DEXA) é considerado o melhor método para avaliação clínica e diagnóstica da redução de massa óssea antes da ocorrência de fraturas provocadas por osteoporose. DEXA permite a identificação precoce de indivíduos com risco de fratura (27-28).

O escore T é o número de desvios padrão acima ou abaixo da média da BMD, em relação ao adulto jovem; e o escore Z é o número de desvios padrão acima ou abaixo da média da BMD, em relação ao grupo da mesma idade (27).

A OMS (Organização Mundial da Saúde) definiu os seguintes critérios de classificação da BMD (29-30):

NORMAL – escore T até -1 Desvio Padrão (DP);

OSTEOPENIA – escore T entre -1 e - 2,5 DP;

OSTEOPOROSE – escore T abaixo de - 2,5 DP.

Pode-se medir a densidade mineral óssea na coluna lombar, fêmur proximal (com interesse no colo do fêmur), antebraço e corpo total. Os dois primeiros sítios são os mais utilizados por serem os locais mais comuns e precoces de fratura por osteoporose e por isso recomendação de locais preferenciais para a medida da massa óssea pela OMS (29).

DEXA tem boa resolução, erro de precisão menor que 0,01 g/cm² *in vitro*; 0,01 para coluna lombar e 0,015 para o fêmur. Rapidez na execução do exame, cerca de 10 min e baixa exposição à radiação 1-3 mrem (31-32).

Nesse estudo, todos os exames foram realizados no mesmo aparelho DPX-ALPHA #8035 LUNAR, pelo mesmo operador. Foi realizado teste de calibração diariamente e avaliada a precisão através do phantom da coluna lombar, duas vezes

por semana. O phantom apresentou variação de 1,250 a 1,292, com média de 1,2, desvio padrão de 0,073 e coeficiente de variabilidade (CV) de 0,005. A precisão in vivo foi avaliada em curto prazo (uma semana) em 5 voluntários e apresentou os seguintes CV: na coluna lombar= 0,15 e no colo do fêmur= 2,78. Todos os exames foram analisados e interpretados pelo mesmo médico.

10) AVALIAÇÃO DA ARTRITE REUMATÓIDE:

No grupo de pacientes com AR, se aplicou questionário específico para avaliação da doença e se realizou o exame físico geral e articular, com contagem do número de articulações dolorosas e com edema, sempre pelo mesmo examinador. Foram realizados exames radiológicos de mãos, pés e coluna cervical, e exames laboratoriais (hemograma, VSG, Proteína C reativa, titulação do fator reumatóide e FAN= Fator antinuclear).

10.1- CRITÉRIOS DE SEVERIDADE:

a) Características: idade de início, tempo de duração da doença, intervalo de tempo entre início dos sintomas e diagnóstico, modo de apresentação súbito ou insidioso, curso progressivo ou intermitente;

b) Manifestações extra-articulares: avaliados em perguntas no questionário, por registros do prontuário ou no exame físico do momento da consulta. Ocular, cutânea, nódulos subcutâneos, vasculite, pulmonar, cardíaca, amiloidose, neurológico, outras.

c) Classificação funcional: foi utilizada a classificação funcional de Steinbrocker, que divide os pacientes em categorias, de acordo com a sua capacidade de realizar determinadas tarefas (14).

d) Avaliação radiológica: utilizou-se o método de avaliação mínima de radiografias simples de mãos, pés e retropés, para estadiamento, segundo Steinbrocker e Sharp (33-34). Outra região estudada: Coluna cervical para avaliação de subluxação

atlanto-axial. As radiografias foram analisadas pelo grupo de radiologistas do HCPA, sem conhecimento prévio da BMD das pacientes.

e) Avaliação laboratorial: FAN (fator antinuclear), presença ou ausência, pelo método de cultura de células de epiteloma humano (HEP-2) e Fator Reumatóide, titulação, pelo método de nefelometria.

Os exames laboratoriais foram realizados no laboratório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, considerando os valores normais utilizados pelo referido laboratório, que segue as recomendações internacionais de controle de qualidade.

10.2 - CRITÉRIOS DE ATIVIDADE INFLAMATÓRIA: (35-39)

a) Queixas sistêmicas: presença de fadiga, anorexia, emagrecimento não planejado, febre, adenomegalias;

b) Tempo de rigidez matinal: em minutos.

c) Número de articulações dolorosas: pelo exame físico, usando a recomendação do ACR 66;

d) Número de articulações com edema: pelo exame físico, usando a recomendação do ACR 66;

e) Avaliação do paciente quanto à dor, escala de nota de 0 a 10;

f) Avaliação global do paciente quanto à atividade da artrite, nota de 0 a 10;

g) Avaliação global do médico quanto à artrite, nota de 0 a 10;

h) Avaliação laboratorial: Hemograma (considerou-se hematócrito menor ou igual a 35, como critério de anemia); VSG elevado $[(idade + 10) / 2]$ (40) e Proteína C Reativa acima de 10 (41-42).

10.3 - DROGAS UTILIZADAS PARA TRATAMENTO DA DOENÇA:

Parâmetros avaliados: tempo de uso, dose média nos últimos seis meses, tempo de parada do uso dos seguintes medicamentos: glicocorticóide (GC), fosfato de

cloroquina, metotrexate, sais de ouro, azatioprina e sulfasalazina, que eram as medicações usadas pelas pacientes estudadas.

10.4- MARCADORES BIOQUÍMICOS DO REMODELAMENTO ÓSSEO: (43-46)

Os resultados são conflitantes em pacientes com AR. Os marcadores de ressorção apresentam resultados mais uniformes, mostrando-se significativamente aumentados em pacientes com doença ativa, comparados aos pacientes em remissão da doença. Como são produtos de degradação do colágeno, essa elevação pode não corresponder exatamente à perda óssea, mas à intensidade do processo inflamatório articular. Outra dificuldade encontrada é a inexistência de um exame padrão ouro, para uniformizar os resultados dos estudos. Idade avançada e uso de GC podem provocar elevação dos marcadores, alterando os resultados.

#Gerais: Cálcio, valor normal (VN)= 9,0-10,8 mg/dl. Fósforo, VN= 2,7-4,5 mg/dl. Paratormônio (PTH). VN= 12,0-72,0 pg/ml.

#Formação: Fosfatase alcalina, VN= 50-250 U/l; Osteocalcina. VN= 7,7-55,9 mg/ml.

#Perda ou Ressorção: Fosfatase ácida tartarato resistente. VN= >3,5 U/l. Calciúria de 24 horas. VN= 4 mg/Kg.

ÉTICA:

Trata-se de um estudo de risco mínimo, onde o único exame realizado exclusivamente para o estudo foi a densitometria óssea pelo raio X, que emite pouca radiação, precisamente 0,30 mSv (30 mRem). Os demais exames fazem parte da avaliação de rotina dos pacientes com AR tratados no ambulatório do HCPA. As pacientes encaminhadas de outros serviços concordaram em realizar os demais exames além da densitometria, no HCPA. As participantes do estudo foram informadas quanto aos objetivos da pesquisa e dos procedimentos. Todas concordaram em participar, sem receber nenhum pagamento por isso. O estudo foi aprovado previamente pelo comitê de ética do HCPA.

ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Foi feita a análise descritiva dos resultados encontrados nos dois grupos isoladamente. A comparação entre as médias das BMD entre os dois grupos foi feita através do teste T de Student. A correlação entre as variáveis do desfecho: BMD L2-L4, BMD colo do fêmur, BMD região de Ward e BMD trocanter e seus respectivos T escores com as demais variáveis foi avaliada pelo coeficiente de correlação de Pearson. Foi realizada análise bivariada e multivariada pela regressão logística.

Na avaliação da variável uso de glicocorticóide (GC), utilizou-se teste T para comparar as pacientes que usavam GC com as que não usavam. Em relação às variáveis de controle da atividade da doença e para diminuir a chance de encontrar significância ao acaso, foram comparados três grupos entre si através de ANOVA. Um primeiro grupo de pacientes que usavam GC, um segundo grupo de pacientes que não usavam GC, e um terceiro grupo das mulheres controles. O mesmo método foi utilizado com a variável uso de metotrexate.

Foi calculada a razão de prevalência para análise do risco de osteopenia e osteoporose nas quatro regiões analisadas: L2-L4, Colo, Ward e Trocanter.

O nível de significância adotado foi de 0,05.

RESULTADOS:

Foram estudadas 78 pacientes com AR e 39 controles normais do sexo feminino. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos quanto às variáveis gerais analisadas: idade, raça, medidas corporais (peso e altura), fumo e escore (quantidade de maços fumados por ano) e situação ginecológica

(regularidade menstrual, idade da menarca, nuliparidade, número de gestações e uso de anticoncepcional oral: ACO). Não houve predominância de doenças concomitantes em nenhum dos dois grupos, principalmente aquelas com potencial interação com metabolismo do cálcio ou com massa óssea, como asma e nefrolitíase. A ingestão diária de cálcio pela dieta avaliada por inquérito alimentar foi diferente nos dois grupos, onde as pacientes com AR ingeriram menor quantidade de alimentos ricos em cálcio, apesar de não ter havido significância estatística ($p=0,080$).

A única variável que mostrou diferença significativa entre os grupos foi atividade física. Observou-se que 21% das pacientes com AR não exerciam atividade de trabalho fora do lar, já no grupo controle, apenas 5% não trabalhavam fora. Aquelas que trabalhavam fora do lar não praticavam tarefas que exigissem muito esforço físico; a prática de tarefas leves, que não provocam resposta simpática como sudorese e aumento da frequência respiratória, foi igual nos dois grupos (66,7%); a prática de tarefas moderadas teve predileção pelo grupo controle com 25,6% nesse grupo e 12,8% no grupo com AR, mas sem diferença significativa. Tarefas intensas, com grande alteração da frequência respiratória e sudorese foi praticada apenas por 2,6% dos controles e nenhuma paciente com AR. Quanto à prática de atividades físicas de lazer, se observou que a frequência no grupo com AR foi de 1 a 5 vezes/semana, média de 3 vezes/semana e no grupo controle foi de 1 a 5 vezes/semana e média de 2 vezes/semana, também sem diferença significativa.

Apenas uma paciente com AR consumia bebida alcoólica regularmente, sem critérios de alcoolismo. Nenhuma mulher do grupo controle consumia bebida alcoólica.

Não houve relato de fratura apendicular nos dois grupos. Apenas uma paciente com AR relatou fratura vertebral por acidente automobilístico, que foi comprovada ao estudo radiológico da coluna lombar.

Quanto aos medicamentos com potencial efeito sobre a massa óssea, foi observado que, no grupo de pacientes com AR 6,4% usaram tiazídicos, 80% por tempo inferior a um ano; 5% usaram carbonato de cálcio, metade por tempo inferior a seis meses (média de tempo = $11 \pm 8,7$ meses), dose média de 150 ± 190 mg/dia, todos com dose inferior a 400 mg/dia. Nenhuma mulher do grupo controle fez uso dessas medicações. O percentual de pacientes e controles que usaram ACO foi de 80% e 87% respectivamente e em nenhum dos dois grupos essa variável se relacionou com alteração da BMD. A tabela 1 mostra sumariamente os resultados referidos acima.

GLICOCORTICÓIDES (GC):

Cinquenta e oito pacientes (74,4%) usaram e 56 (71,8%) estavam em uso no momento do estudo. Cinquenta e sete pacientes (98,2%) usaram prednisona e apenas uma paciente (1,8%) usou deflazacort. O tempo de uso variou de 1 a 216 meses, com média de $33,9 \pm 47,6$ meses. A dose diária variou de 1 a 30 mg, com média de $9,7 \pm 5,9$ mg/dia. Esses resultados estão apresentados no gráfico 1 e 2.

Na comparação entre as pacientes que usavam GC com as que não usavam, se observou diferença estatisticamente significativa com relação às variáveis VSG ($p=0,0276$) e número de articulações dolorosas ($p=0,0368$), mas não com Proteína C reativa ($p=0,06029$). Identificando maior atividade inflamatória no grupo que usava GC.

Foram comparadas as BMD dos três grupos entre si, as pacientes em uso de GC, as que não estavam em uso e o grupo controle, através de ANOVA. Na região da coluna lombar foi encontrada diferença limítrofe para significância, com $p=0,0498$. A diferença foi observada entre as pacientes que usavam GC e o grupo controle. Nas demais regiões do fêmur proximal, as diferenças não foram significativas. Os resultados encontrados foram os seguintes: colo: $p=0,7625$; região de Ward: $p=0,7903$; região do trocanter: $p= 0,2664$.

DROGAS MODIFICADORAS DA DOENÇA (DMARDs):

Os resultados estão representados no gráfico 3. Quanto ao metotrexate foram comparadas as BMD de três grupos entre si através de ANOVA. O primeiro grupo de pacientes que usaram metotrexate, o segundo grupo de pacientes que não usaram e o grupo controle. A coluna lombar foi a região onde se encontrou a maior diferença, mas não significativa, com $p=0,0730$. Nas regiões do fêmur proximal também não foram encontradas diferenças significativas. Os resultados encontrados foram: colo: $p=0,5450$; região de Ward: $p=0,9837$ e região do trocanter: $p= 0,8728$.

ATIVIDADE E SEVERIDADE DA DOENÇA:

Os resultados estão apresentados nas tabelas 2, 3 e 5. Houve correlação inversa entre o tempo de doença e a BMD nas regiões da coluna lombar e no trocanter

Peso corporal demonstrou correlação direta com a BMD de todas as regiões analisadas, especialmente do colo do fêmur e do trocanter. Na análise univariada, peso inferior ou igual a 50 Kg demonstrou ser fator de risco para baixa massa óssea na coluna lombar e na região do trocanter.

VSG acima de 20, alterações severas de destruição articular no raio X de mãos (estágio III) foram fatores de risco para osteopenia nas três regiões do fêmur proximal e incapacidade funcional (classe III de Steinbrocker) para as regiões do colo do fêmur e Ward. Anemia também foi fator de risco para osteopenia na região do trocanter.

Na análise multivariada não houve nenhuma variável que se destacasse como fator de risco ou protetor independente das outras variáveis. A Tabela 7 mostra as associações encontradas, que tiveram significância estatística.

Apesar da maioria das pacientes estar com doença em atividade, apenas 25% apresentava deformidades. Houve registro de apenas um caso de subluxação atlanto axial, sintomática, e cujo tratamento foi cirúrgico.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL: METABOLISMO DO CÁLCIO:

Não foi significativo o número de pacientes que apresentaram resultados fora dos valores de referência. Apenas a calcemia apresentou correlação inversa com a BMD de todas as regiões analisadas, especialmente na região do trocanter.

MARCADORES DO REMODELAMENTO ÓSSEO:

#Fosfatase alcalina: média de 130 ± 50 U/l. 3 pacientes com valores acima do normal.

#Fosfatase ácida tartarato resistente: média de $3,8 \pm 2,0$ U/l. 20 pacientes não avaliadas.

46% das pacientes avaliadas apresentaram valores acima do normal, mas sem associação estatisticamente significativa com a BMD das quatro regiões analisadas.

#Osteocalcina: média de $16,4 \pm 6,0$ mg/ml. 26 pacientes não avaliadas. Todas as pacientes apresentaram resultados dentro dos valores normais.

A tabela 6 mostra a avaliação pelo coeficiente de correlação de Pearson.

AVALIAÇÃO DA MASSA ÓSSEA:

O grupo de 78 pacientes com AR apresentou menor massa óssea que o grupo controle de 39 mulheres normais, na coluna lombar ($p=0,011$) e na região do grande trocanter ($p=0,041$). Na região do colo do fêmur, houve diferença, mas sem significância estatística, com valor de $p=0,075$, pelo teste *t de Student* (Gráfico 4). Quando se comparou os escore T, se observou diferença significativa nas regiões da coluna, $p=0,006$ e do trocanter, $p=0,044$ e quase significativo no colo do fêmur, $p=0,079$. A tabela 4 mostra esses resultados.

A razão de prevalência para osteopenia, não demonstrou significância estatística. Na coluna, o RP foi de 1,5 (IC 95%: 0,71-3,27), no colo, o RP foi de 2,0 (IC 95%: 0,81-4,91), na região de Ward o RP foi de 1,86. (IC 95%: 0,82-4,19), na região do trocanter o RP foi 2,7 (IC 95%: 0,85-8,82),

A análise bivariada das variáveis estudadas nas pacientes com AR em relação à massa óssea baixa (T escore <-1) nas regiões analisadas: L2-L4, Colo, Ward e Trocanter identificou os seguintes fatores de risco para osteopenia nessas regiões:

#Não trabalhar fora de casa: todas as regiões analisadas.

#Uso de GC por mais de 2 anos: apenas na coluna.

#Peso abaixo de 50 Kg: coluna e região do trocanter.

#Ser fumante: apenas na região de Ward.

DISCUSSÃO

Neste estudo, restringiu-se as variáveis sexo e idade, com o objetivo de se estudar um grupo de pacientes e controles o mais homogêneo possível quanto aos fatores que influenciam a BMD. As mulheres têm mais risco de osteoporose, pois apresentam pico de massa óssea menor que os homens (47). Como ainda não se conhece bem os mecanismos causadores de osteoporose nos homens, algumas variáveis poderiam deixar de ser avaliadas, levando a falsas interpretações dos resultados. Por esse motivo, estudamos apenas pacientes do sexo feminino. A deficiência estrogênica é causa de perda óssea na mulher, no entanto, não se conhece em detalhes todas as variáveis implicadas, assim como, a velocidade de perda óssea após a menopausa é individual, por provável influência genética (48), o que poderia confundir os resultados, mesmo usando os mais sofisticados programas estatísticos. Por esse motivo, selecionamos apenas mulheres em pré-menopausa. Algumas pacientes não tinham indicação para o grupo controle, que preenchesse os critérios, por esse motivo esse grupo teve menor número de participantes.

Todas as pacientes tinham fator reumatóide presente. Dessa forma, evitou-se incluir no estudo outras doenças com apresentação articular semelhante à AR. Além disso, a AR soro negativa tem apresentação e evolução de melhor prognóstico (49). A

intenção foi estudar um grupo de pacientes com apresentação clínica o mais uniforme possível. Por esse mesmo motivo não foram estudadas pacientes com severa incapacidade, da classe funcional IV.

Observamos que a Artrite Reumatóide é causa de perda óssea. O grupo de 78 pacientes com AR apresentou menor massa óssea que o grupo controle de 39 mulheres normais. Mesmo em mulheres em pré-menopausa com AR, há perda óssea significativa em comparação com mulheres normais no mesmo período menopausal. É referido que mulheres com AR têm menarca mais tardia (50), o que poderia ser uma justificativa, devido o menor tempo do tecido ósseo sob proteção estrogênica. No entanto, não foi o nosso achado quando comparamos essa variável nos dois grupos.

Encontramos osteopenia em 20 (25,6%) das 78 pacientes estudadas. Esse achado é menor que o relatado num estudo nacional que também avaliou mulheres em pré-menopausa (51). Provavelmente, porque selecionamos pacientes em acompanhamento ambulatorial; o outro estudo avaliou pacientes internadas, com outros fatores de risco para perda óssea.

As variáveis que se correlacionaram ou se apresentaram como fatores de risco para redução da massa óssea nas regiões analisadas praticamente refletem os principais mecanismos já conhecidos como causadores da osteoporose na Artrite Reumatóide: fatores gerais; redução da atividade física; atividade e severidade da doença; e uso de GC.

Fatores gerais (idade, sexo e raça): o esqueleto atinge sua massa óssea máxima, ou pico de massa óssea, em torno dos 30 anos, cerca de 80% aos 18-20 anos, quando ocorre a mineralização do tecido ósseo, no final da adolescência. A perda óssea se inicia em torno dos 40 anos e de forma mais acentuada na mulher, principalmente após a menopausa. As raças branca e amarela apresentam menor pico que a negra, tendo mais risco de osteoporose (52). A faixa etária das mulheres

estudadas variou de 18 a 48 anos, com média semelhante entre os dois grupos de 35 anos, com mesmo desvio padrão de cerca de 6 anos, dentro da faixa etária correspondente ao pico de massa óssea. No grupo com AR, dois terços das pacientes tinham idade entre 25 e 40 anos, quando já tinham atingido esse pico de massa óssea e 80% eram da raça branca, o que define um grupo homogêneo quanto à variabilidade da BMD, em relação a esses fatores. A idade de início da doença também ocorreu na faixa etária correspondente ao pico de BMD (80% entre 20 e 40 anos). Ou seja, quando a AR agiu sobre a BMD, provocando perda, já havia passado a fase de formação, que corresponde à adolescência, até os 13-16 anos. O início da doença nas pacientes com idade mais jovem apresentou correlação quase significativa com redução da BMD na coluna lombar (p=0,069).

Biótipo brevilíneo (baixa estatura e baixo peso) é considerado fator de risco para osteoporose (20). Nesse estudo, confirmamos esse achado. Peso e altura reduzidos se correlacionaram com osteopenia em todas as regiões analisadas, com exceção da região de Ward, onde o peso não foi indicador de perda óssea, apenas a altura apresentou essa correlação. Peso abaixo de 50 Kg foi fator de risco para osteopenia na coluna e na região do trocanter.

Atividade física: pacientes com AR exercem menos atividade física (53) e este é um fator de risco conhecido para osteoporose (20). Não exercer atividade de trabalho fora do lar foi a única variável que apresentou diferença significativa entre o grupo de pacientes e controles, comprovando que a doença impõe limitações às atividades das pacientes. Confirmou-se como fator de risco para osteopenia em todas as regiões analisadas. Possivelmente, essas pacientes são as com doença mais severa e em atividade inflamatória, pois na análise multivariada, quando se controlou para as variáveis de atividade e severidade da doença, não permaneceu como variável de risco

independente. As pacientes com maior dificuldade de mobilização e por isso mais limitadas nas atividades físicas apresentaram menor massa óssea nas duas principais regiões do fêmur proximal.

Atividade e severidade da doença: doença mais severa, em atividade, ou que inicia em idade mais jovem, agrava essa perda, seja por anorexia e conseqüentemente distúrbios nutricionais ou principalmente pela liberação local e sistêmica de citocinas inflamatórias que têm ação sobre as células progenitoras da medula óssea e nos osteoblastos e osteoclastos, diminuindo a formação e aumentando a ressorção óssea, alterando assim a microarquitetura e fragilizando o tecido ósseo, aumentando o risco de fraturas (54). Os resultados das avaliações caracterizaram o grupo em estudo com predomínio de pacientes com doença ativa, mas sem evidências de significativa severidade ou de formas graves da doença. As pacientes estudadas permaneceram tempo prolongado sob efeito deletério da atividade inflamatória da doença; 83% tinham mais de um ano de doença e mais da metade tinham mais de quatro anos. Cerca de metade teve diagnóstico definido entre 6 meses e 2 anos após início dos sintomas, período considerado como de maior atividade inflamatória da doença (55). Maior tempo de doença e maior intervalo de tempo entre início da doença e o diagnóstico mostraram correlação com osteopenia nas três regiões do fêmur proximal. O peso corporal baixo pode ser considerado como um parâmetro para a atividade inflamatória da doença, segundo Harris (56). Há correlação de níveis de TNF alfa com perda de massa corporal e atividade da artrite, particularmente nos pacientes com doença mais agressiva (57). Nesse estudo, peso baixo se correlacionou com redução de massa óssea em todas as regiões analisadas, exceto na região de Ward, podendo ser um achado de grande auxílio como sinalizador de doença ativa e de risco de osteoporose.

As notas que as pacientes avaliaram sua dor ou seu estado global e que o médico avalia o estado global da paciente apresentaram médias semelhantes, em torno de 5-6, demonstrando o efeito negativo da doença na vida das pacientes.

Chama a atenção que as variáveis que avaliam a atividade inflamatória e severidade da doença determinam principalmente redução da BMD nas regiões do fêmur, podendo ser esta a região que avalia mais fidedignamente o efeito deletério da doença na massa óssea. Esse mesmo achado é referido em outros estudos na literatura (58-65). Talvez, por que essa região, por apresentar mais osso cortical que a vértebra (66), seja menos vulnerável à ação de outros fatores como o GC (20).

O uso de metotrexate não foi fator isolado ou significativo de perda óssea, o tempo de uso do medicamento apresentou correlação inversamente proporcional apenas com a BMD do colo do fêmur, reforçando o que é expresso na literatura (67).

Glicocorticóide (GC): Esse é um fator bastante polêmico na literatura como causador ou não de osteoporose na AR (68-71). Nesse estudo, o GC não foi fator independente de perda óssea. O tempo de uso do GC foi a variável que se relacionou com redução de massa óssea na coluna, região sabidamente mais rica em osso trabecular e, portanto mais sensível à ação do GC (20).

O uso prolongado de GC mostrou correlação com osteopenia nas três regiões do fêmur proximal. O uso de GC por tempo superior a dois anos, no entanto, foi fator de risco para osteopenia apenas na coluna lombar. Quando comparamos os dois grupos de pacientes com e sem uso de GC, houve diferença significativa das variáveis VSG e número de articulações dolorosas, com maiores valores no grupo em uso de GC. Ou seja, as pacientes em uso de GC apresentavam doença mais ativa. Na análise dos três grupos com uso de GC, sem uso de GC e grupo controle, houve significativa redução da massa óssea no grupo em uso de GC em relação ao controle.

A dose média diária da prednisona não se mostrou como fator de risco isolado, provavelmente porque a maioria das pacientes usava doses baixas. O que conclui que o mais importante para a prevenção da perda óssea em pacientes com AR é o controle da atividade inflamatória da doença, mesmo que para esse fim, se tenha que usar prednisona, com o cuidado de usar por tempo inferior a dois anos. Os resultados encontrados corroboram os demais achados publicados na literatura (72-79).

A Artrite reumatóide é uma doença que provoca perda óssea, o tratamento precoce e eficaz da doença é fundamental como medida preventiva. Não foram identificados fatores de exposição independentes para o desenvolvimento da osteoporose nessa doença, provavelmente pelo baixo poder estatístico do estudo. O tipo de estudo não permite discutir causalidade e, portanto a interpretação dos resultados deve ser realizada com cautela.

Ao concluirmos essa pesquisa, pretendemos despertar uma preocupação em todos os profissionais envolvidos com o manejo de pacientes com AR, estabelecendo medidas de prevenção e controle da osteoporose nesses pacientes, evitando assim mais prejuízos e sofrimento a essas pessoas.

Novas pesquisas se fazem necessárias para confirmação desses achados em outras populações, assim como, o acompanhamento (estudo de seguimento) das pacientes e controles desse estudo, para melhor compreensão da evolução desses achados.

Tabela 1: Comparação de casos (AR) e controles

Características Avaliadas	Casos (n=78)	Controles (n=39)	P
Idade (anos: média \pm DP)	18-47 (35,5 \pm 6,7)	20-48 (36,0 \pm 6,2)	0,697
Caucasóides (%)	82	85	0,706
Peso (kg \pm DP)	59,4 (\pm 10,8)	63,2 (\pm 14,7)	0,159
Altura (m \pm DP)	1,58 (\pm 0,06)	1,59 (\pm 0,06)	0,596
Ingestão de cálcio (mg/dia \pm DP)	542,9 (\pm 306,7)	665,3 (\pm 389,3)	0,080
Fumantes (%)	28	23	0,739
Ex-Fumantes (%)	18,4	15,4	0
Score do fumo	11	9	0
Ciclos menstruais regulares (%)	91	100	0,093
Idade da menarca (anos)	13 \pm 1,2	13 \pm 1,5	0,897
Nuliparidade (%)	25	23	0,732
Média do número de gestações	2	2	0
Uso de ACO (%)	80	87	0,384
Nefrolitíase (%)	7	7,9	0,854

Asma (%)	7,7	10,3	0,784
Fratuira prévia vertebral (n)	1	0	-
História familiar de fraturas (%)	21,9	25,9	0,623
Atividade laborativa (no trabalho diário): (%)	21	5	0,030*
NENHUM			
LEVE	66,7	66,7	0
MODERADO	12,8	25,6	0,097
INTENSO	0	2,6	0,050
Não realiza atividade física de lazer(%)	78	78	0,956

*P < 0,05

Tabela2: Características da Doença (AR) nas Pacientes Estudadas:

Características da Doença	Resultados	
Idade de início (anos) ± d. padrão	30 (± 7,3)	
Tempo de doença	≤ 1 ano	13 (16,7%)
	> 1 a 2 anos	9 (11,5%)
	> 2 a 3 anos	12 (15,4%)
	> 3 anos	44 (56,4%)
Intervalo de tempo entre o início da doença e o diagnóstico	≤ 6 meses	19 (24,4%)
	> 6 a 12 meses	8 (10,3%)
	> 12 a 24 meses	12 (15,4%)
	> 24 meses	39 (49,9%)
Modo de apresentação da doença	Súbito	15 (19,2%)
	Insidioso	63 (80,8%)
Curso da doença	Intermitente	36 (46,2%)
	Progressivo	42 (53,8%)
Manifestações extra-articulares		

Nódulos subcutâneos		4 (5%)
Vasculite cutânea		3 (3,8%)
Adenomegalias		1 (1,2%)
Classe funcional	I	46 (59,0%)
	II	23 (29,5%)
	III	9 (11,5%)
Raio X de mãos	Estágio I	40 (51,5%)
	Estágio II	29 (37,0%)
	Estágio III	9 (11,5%)
Raio X de pés	Estágio I	44 (56,4%)
	Estágio II	27 (34,6%)
	Estágio III	7 (9,0%)
Título do Látex		173,3 (\pm 245,7)
FAN positivo		6 (7,7%)

Tabela3: Critérios De Atividade Da Doença (AR)

Queixas sistêmicas		Resultados
Fadiga		52 (67%)
Anorexia		26 (33%)
Perda de peso		26 (33%)
Rigidez matinal	até 15 minutos	26 (33,0%)
	> 15 a 30 minutos	9 (11,5%)
	> 30 a 60 minutos	24 (30,7%)
	> 60 minutos	19 (24,3%)
Número de articulações dolorosas	0	10 (12,8%)
	1	8 (10,3%)
	≥ 2	60 (76,9%)
Número de articulações com edema articular	0	20 (25,6%)
	1	10 (12,9%)
	≥ 2	48 (61,5%)
Nota para dor (média)		6,0 (\pm 3,0)
Avaliação global do paciente		5,5 (\pm 2,5)
Avaliação global do médico		5,7 (\pm 2,7)

VSG com valor acima do normal (mm/h)	39 (50,0%)
Proteína C reativa acima de 10 mg/dl	19 (24,3%)
Anemia (Hematócrito < 35 ml/100ml)	23 (29,5%)
Peso (\leq 50 Kg)	39 (50%)

Tabela 4. Comparação da Densidade Mineral Óssea (BMD) entre Casos (AR) e Controles

Região analisada	AR		CONTROLE		p
	BMD	T score	BMD	T score	
L2-L4	1,157 ± 0,124	-0,37 ± 1,0	1,223 ± 0,147	0,22 ± 1,2	0,011* / 0,006*
Colo do fêmur	0,940 ± 0,141	-0,33 ± 1,2	0,990 ± 0,137	0,08 ± 1,1	0,075 / 0,079
Região de Ward	0,862 ± 0,166	-0,35 ± 1,26	0,913 ± 0,166	0,02 ± 1,28	0,126 / 0,135
Trocanter	0,767 ± 0,116	-0,2 ± 1,0	0,816 ± 0,122	0,2 ± 1,1	0,041* / 0,044*

* p<0,05

Tabela 5: Correlação entre Densidade Mineral Óssea (BMD) e Características dos Casos (AR) (Coeficiente de correlação de Pearson)

	L2-L4	Colo do Fêmur	Região de Ward	Trocanter
Peso	0.3412**	0.4009**	0.2790**	0.4794**
Altura	0.3033**	0.3384**	0.3008**	0.2598**
Idade de início	0.2126*	0.1673	0.1435	0.1940*
Tempo de doença	-0.2051*	-0.1553	-0.1337	-0.1854*
Tempo até diagnóstico	-0.1615	-0.1127	-0.1005	-0.1535
Tempo de uso do corticóide	-0.1307	-0.3167*	-0.2895*	-0.2969*
Tp de uso de meth	-0.0363	-0.2020	-0.1512	-0.1577
VSG	-0.0823	-0.0798	-0.1384	-0.2100
Edema	-0.0704	-0.1396	-0.1122	-0.2126

* p<0.05 **p<0.01

Tabela 6: Correlação entre Densidade Mineral Óssea (BMD) e Marcadores Bioquímicos do Metabolismo Ósseo nos Casos (AR) (Coeficiente de correlação de Pearson)

	L2-L4	Colo do Fêmur	Região de Ward	Trocanter
CA	0.2023*	0.2158*	0.1919*	0.2460**
P	-0.0934	0.1223	0.1042	0.0662
FA	0.0226	0.0309	-0.0665	-0.0568
FAC	0.0367	-0.0329	-0.0246	-0.1334
OC	-0.0822	-0.1039	-0.1240	-0.1040

* p<0.05 **p<0.01

Tabela 7¹ – Análise Bivariada do Escore T dos Casos (AR)

	Alterado (<-1)	Normal (≥-1)	P
--	----------------	--------------	---

ESCORE T L2-L4

Não trabalhavam fora	29 (38.1%)	11 (14.3%)	0.030
Peso			
≤ 50,0	39 (50.0%)	10 (12.5%)	0,002
> 50,0 – 60,0	12 (15.0%)	30 (39.3%)	
> 60,0	27 (35.0%)	37 (48.2%)	
Tempo de uso do corticóide > 2 anos	47 (60.0%)	22 (28.6%)	0.030

ESCORE T Colo

Não trabalhavam fora	31 (40.0%)	11 (14.3%)	0.015
Raio X de mãos			
Estágio I	19 (25,0%)	49 (63.5%)	
Estágio II	35 (45.0%)	26 (32.7%)	
Estágio III	24 (30.0%)	3 (3.8%)	0.001
Classe funcional			
I	27 (35.0%)	53 (67.9%)	
II	31 (40.0%)	21 (26.8%)	
III	19 (25.0%)	4 (5.4%)	0.011
VSG com valor acima do normal (>20)	70 (90.0%)	35 (44.6%)	0.001

Tabela 7^{II} – Análise Bivariada do Escore T dos Casos (AR)

	Alterado (<-1)	Normal (≥-1)	P
--	----------------	--------------	---

ESCORE T WARD

Fumantes	37 (47.6%)	16 (21.2%)	0.024
Não trabalhavam fora	32 (40.9%)	10 (13.2%)	0.013
Raio X de mãos			
Estágio I	26 (33.3%)	47 (60.0%)	
Estágio II	33 (42.9%)	26 (34.0%)	
Estágio III	18 (23.8%)	5 (6.0%)	0.039
Classe funcional			
I	32 (40.9%)	51 (66.0%)	
II	28 (36.4%)	22 (28.3%)	
III	18 (22.7%)	4 (5.1%)	0.044
VSG com valor acima do normal (>20)	60 (77.3%)	38 (49.1%)	0.024
Altura			
<=1,58 (mediana)	57 (72.7%)	37 (47.2%)	
>1,58	21 (27.3%)	41 (52.8%)	0.040

ESCORE T TROC

Não trabalhavam fora	44 (56.3%)	9 (12.1%)	0.001
Raio X de mãos			
Estágio I	46 (59.3%)	19 (25.0%)	
Estágio II	27 (35.2%)	34 (43.8%)	
Estágio III	4 (5.1%)	24 (31.2%)	0.006
VSG com valor acima do normal (>20)	68 (87.5%)	39 (50.0%)	0.007
Anemia (Hematócrito < 35)	34 (43.8%)	13 (17.2%)	0.040
Peso			
≤ 50,0	34 (43.8%)	12 (15.5%)	
> 50,0 – 60,0	29 (37.5%)	25 (32.8%)	
> 60,0	14 (18.7%)	40 (51.7%)	0.021

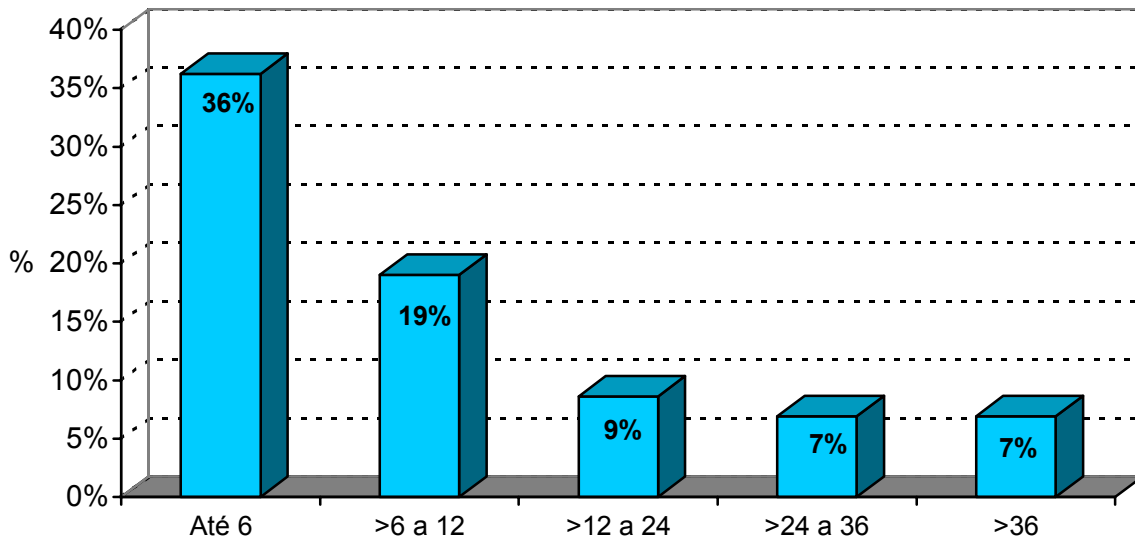


Gráfico 1: Tempo de Uso de Glicocorticóide pelos Casos (meses)

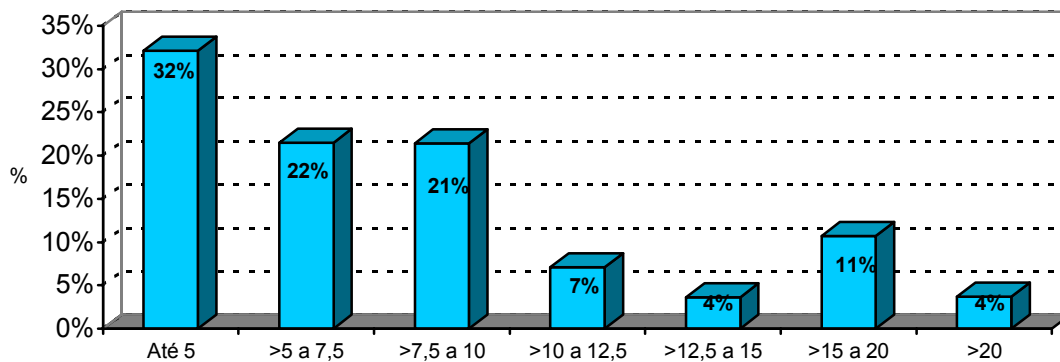


Gráfico 2: Dose de Glicocorticóide Usado pelos Casos (mg/dia)

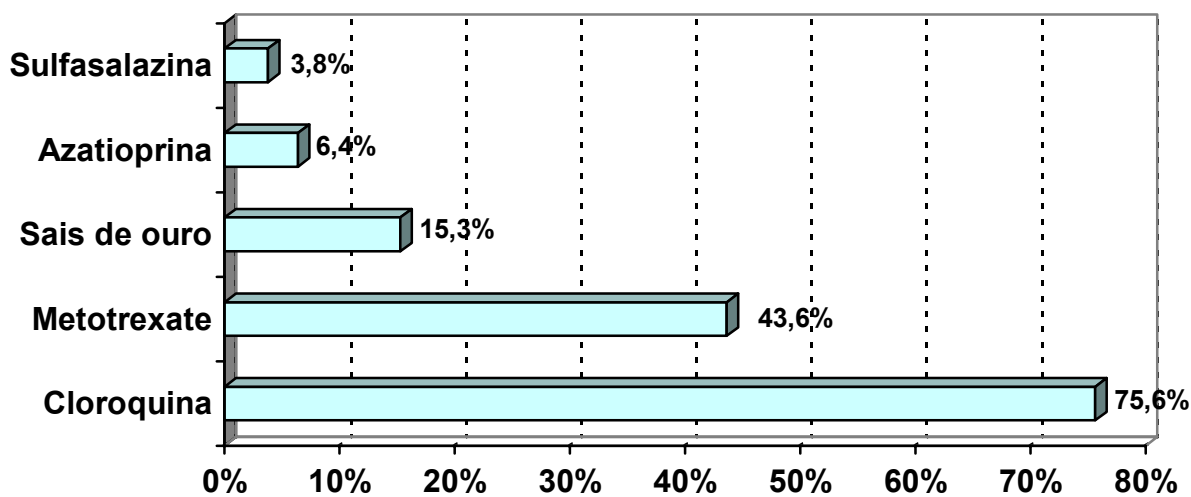


GRÁFICO 3: Droga Modificadoras da Doença (DMARDS) Usadas Pelas Casos (AR)

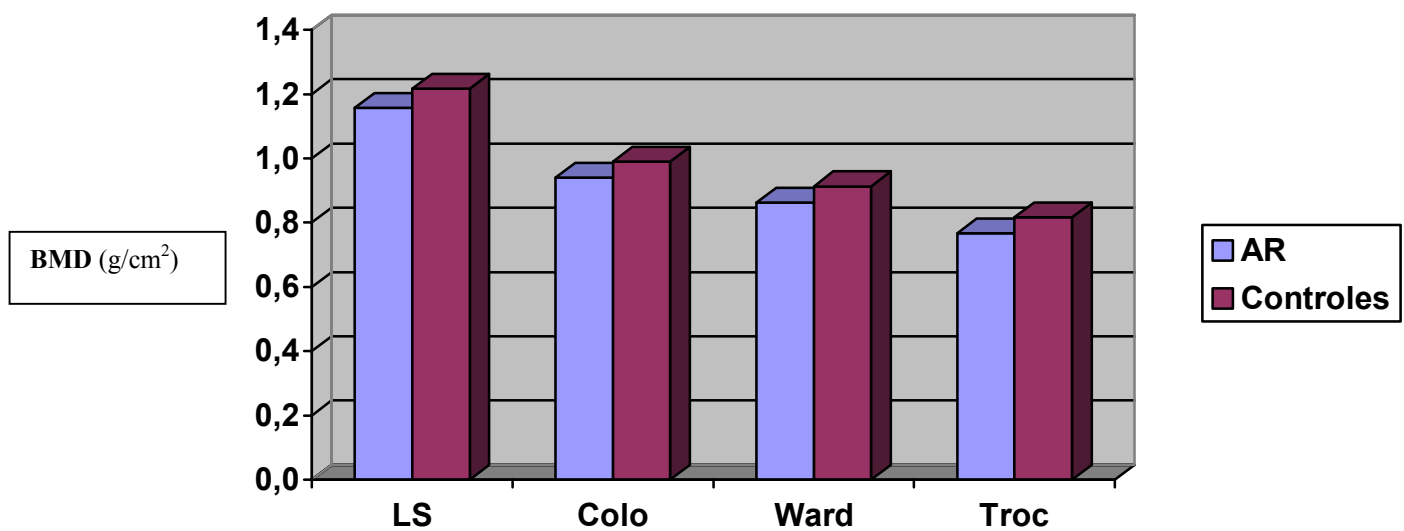


GRÁFICO 4: Comparação da Densidade Mineral Óssea (BMD) entre Casos(AR) e Controles

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Kelley W, Harris Jr ED, Ruddy S, Sledge C. Textbook of Rheumatology, 5th edition, Philadelphia, Pennsylvania: WB SAUNDERS COMPANY; 1997. p. 851.
- 2- Harris Jr ED. Rheumatoid Arthritis. Philadelphia, Pennsylvania: WB SAUNDERS COMPANY; 1997. p. 22.
- 3- Marques Neto JF, Gonçalves HT, Langen LFO, Cunha MFL, Radominski S, Oliveira SM, Cury SE, et al. Estudo Multicêntrico da Prevalência da Artrite Reumatóide do Adulto em Amostras da População Brasileira. Revista Brasileira de Reumatologia 1993; 33: 169-73.
- 4- Pincus T, et al. Reassessment of Twelve Traditional Paradigms Concerning the Diagnosis, Prevalence, Mobility and Mortality of Rheumatoid Arthritis: Scand J Rheumat 1989; 18 (Suppl 79): 67-96.
- 5- Gordon DA, et al. The Extraarticular Features of Rheumatoid Arthritis. A Systematic Analysis of 127 cases. Am J Med 1973; 54: 445-52.
- 6- Bellamy N. Prognosis in Rheumatoid Arthritis: J Rheum 1991; 18: 1277-9.
- 7- Capell H, Murphy EA, Hunter JA. Rheumatoid Arthritis: Workload and Outcome over 10 years. Quartely Journal of Medicine, New Series Jun 1991; 79 (290): 461-476.
- 8- Canhão H, Fonseca JE, Queiroz MV. Co-morbilidade e Mortalidade da Artrite Reumatóide. Arquivos do Comitê Ibero Americano de Reumatologia.(X); 2000 set/dez. p. 97-99.
- 9- Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The Mortality of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 1994; 37 (4): 481-94.
- 10- Allebeck P. Increased mortality in Rheumatoid Arthritis. Scand J Rheumatol 1982; 11: 81-6.

- 11- Lehtinen K, Isomaki H. Intramuscular gold Therapy is associated with long survival in patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18: 524-9.
- 12- Fries JF. Toward an understanding of patient outcome measurement. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 697-704.
- 13- Scott DL, et al: The Long Term Outcome of Treating Rheumatoid Arthritis, Results after 20 years. *Lancet* 1987:1108-11.
- 14- Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic Criteria in Rheumatoid Arthritis. *JAMA* 1949; 140: 659-62.
- 15- Consensus Development Conference on Osteoporosis. Proceedings of a Symposium. *Am J Med* 1993; 94:16: 646-50.
- 16- Passeri M. Proceedings of the symposium "Osteoporosis: current and future trends in therapy". *J Bone Miner Res* 1993; 22 (Suppl) S1-S2.
- 17- Njeh CF, Genant HK. Bone loss; Quantitative imaging techniques for assessing bone in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2000; 2 (6): 446-50.
- 18- Goldring SR, Gravallesse EM. Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: diagnosis therapeutic implications. *Arthritis Res* 2000; 2 (1): 33-7.
- 19- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. The 1987 revised American Rheumatism Association criteria for classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315.
- 20- Lindsay R, Cosman F. Prevention of Osteoporosis. In Favus M. J. and associated editors. 4TH edition. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 264-70.
- 21- Telama R, Viikari J, Välimäki I, Siren-Tiusanen H, Akerblom HK, Uhari M, et al. Atherosclerosis precursors in Finnish children and adolescents. X. Leisure-time physical activity. *Acta Paediatr Scand* 1985; Suppl 318: 169-80.

22- Wilson PWF, Paffenbaerger Jr RS, Morris JN, Havlik RJ. Assessment methods for physical activity and physical fitness in population studies: Report of a NHLBI workshop. *Am Heart J* 1986; 111: 1177-85.

23- Ferris B. Epidemiologic standardization project. *American Review of Respiratory Disease*. 1978; 118: 1-88.

24- Wasnich RD. Epidemiology of Osteoporosis. In Favus M. J. and associated editors. 4TH edition. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. pp 257-9.

25- Lems WF, Jahangier ZN, Raymakers JA., Jacobs JW, Bijlsma JW. Methods to score vertebral deformities in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997 Feb; 36 (2): 220-4.

26- Smith R. Investigation of osteoporosis. *Clin Endocrinology* 1996; 44: 371-4.

27- Falasca GF, Alexandre C. Practical Use of Bone Densitometry. *Journal of Clinical Rheumatology* 1997; 3 (2): S-57-61.

28- Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al. Review: noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 707-730.

29- Kanis JA and WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its implication to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *Osteoporosi Int* 1994; 4; 368-81.

30- Ragi S. DEXA Problemas e Soluções 1^a. edição. Vitória- ES Brasil: CEDOES; 1998.

31- Wahner HW, Fogelman I. The evaluation of osteoporosis: Dual energy X-ray absorptiometry in clinical practice . London , Ed. Martin Dunitz, 1994.

32- Genant HK, et al. Dual X-ray absorptiometry quality control: Comparison of visual examination and process-controls charts. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 626-37.

- 33- Kaye JJ. Radiographic Assessment of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1995 May; 21 (2): 395- 406.
- 34- Vilar MJP, Santos WS, Pinheiro MM, Vilela SA, Ferraz MB, Fernandes ARC. Métodos de avaliação radiográfica em artrite reumatóide. *Revista Brasileira de Reumatologia* 1997 Mar/Abr; 37 (2): 93-6.
- 35- Harris Jr ED. *Rheumatoid Arthritis*. Philadelphia, Pennsylvania: WB SAUNDERS COMPANY; 1997. p. 271-2.
- 36- Harris Jr ED. *Rheumatoid Arthritis*. Philadelphia, Pennsylvania: WB SAUNDERS COMPANY; 1997. p. 283.
- 37- Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie GL, Kirkpatrick J. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum* 1995 Jan; 38 (1): 38-43.
- 38- Viana de Queiroz M. Avaliação da Artrite Reumatóide. *Revista Brasileira de Reumatologia* 1993; 33: 174-80.
- 39- Als OS, Gotfredsen A, Riss VJ, Christiansen C. Are disease duration and degree of functional impairment determinants of bone loss in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 406-11.
- 40- Miller A, Green M, Roberson D. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. *J Natl Med Assoc* 1993; 85: 47.
- 41- Kelley W, Harris Jr ED, Ruddy S, Sledge C. *Textbook of Rheumatology*, 5th edition. Philadelphia, Pennsylvania: WB SAUNDERS COMPANY; 1997. p. 700.
- 42- Harris Jr ED. *Rheumatoid Arthritis*. Philadelphia, Pennsylvania: WB SAUNDERS COMPANY; 1997. p. 272.
- 43- Harris Jr ED. *Rheumatoid Arthritis*. Philadelphia, Pennsylvania: WB SAUNDERS COMPANY; 1997. p. 273-8.

- 44- Vieira JGH. O papel dos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo no diagnóstico e seguimento laboratorial das doenças ósteo-metabólicas. Ver Brás Clín Terap 1998 mar; 24 (2): 73-6.
- 45- Viana de Queiroz M. Biomarcadores da Remodelação Óssea na Osteoporose. Comitê Iberoamericano de Reumatologia : Boletim 1998 sep-dec; VIII (3): 99-102.
- 46- Bikle DD. Biochemical Markers in the Assessment of Bone Disease. Am J ed 1997; 103: 427-36.
- 47- Luckey MM. Evaluation of Postmenopausal Osteoporosis. In Favus M. J. and associated editors. 4TH edition. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 273-7.
- 48- Reid IR. Menopause. In Favus M. J. and associated editors. 4TH edition. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 55-9.
- 49- Harris Jr ED. Rheumatoid Arthritis. Philadelphia, Pennsylvania: WB SAUNDERS COMPANY; 1997. p. 307.
- 50- Harris Jr ED. Rheumatoid Arthritis. Philadelphia, Pennsylvania: WB SAUNDERS COMPANY; 1997. p. 24.
- 51- Batista de Souza BD, Russo Filho FS, Correa PHS, Carlquist I. Avaliação seriada da massa óssea em pacientes com artrite reumatóide: efeito da doença e do corticóide. Revista Brasileira de Reumatologia 1993; 33 (3): 95-100.
- 52- Tourinho T. Prevenção da Osteoporose. In Brandão ABM and associated editors. 1st edition. Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil: REVINTER; 1998. p. 277-284.
- 53- Van Der Wiel HE, Lips P, Nauta J. Intranasal calcitonin supresses increased bone resorption during short-term immobilization: a double-blind study of the effects of intranasal calcitonin on biochemical parameters of bone turnover. J Bone Min Res 1993; 8: 1449-65.

54- Cortet B, Flipo RM, Blanckaert F, Duquesnoy B, Marchandise X, Delcambre B. Evaluation of bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis. Influence of disease activity and glucocorticoid therapy. *Rev Rhum Engl Ed* 1997 jul-sep; 64 (7-9): 51-8.

55- Harris Jr ED. *Rheumatoid Arthritis*. Philadelphia, Pennsylvania: WB SAUNDERS COMPANY; 1997. p. 306.

56- Harris Jr ED. *Rheumatoid Arthritis*. Philadelphia, Pennsylvania: WB SAUNDERS COMPANY; 1997. p. 281.

57- Bijlsma JWJ, Jacobs JWJ. Hormonal preservation of bone in rheumatoid arthritis. In Masi AT, Bijlsma JWJ, Cutolo M, Chikanza IC (Eds). *Neuroendocrine Mechanisms in Rheumatic Diseases*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: (in press).

58- Cortet B, Flipo RM, Blanckaert F, Duquesnoy B, Marchandise X, Delcambre B. Evaluation of bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis. Influence of disease activity and glucocorticoid therapy. *Rev Rhum Engl Ed* 1997 jul-sep; 64 (7-9): 51-8.

59- Sambrook PN, Eisman JA, Yeates MG, Pocock NA, Eberl S, Champion GD. Determinants of axial bone loss in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 721-8.

60- Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone Density in a Male Rheumatoid Arthritis Population. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (12):2776-84.

61- Hall GM, Spector TD, Griffin AJ, Jawad ASM, Hall ML, Doyle DV. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum* 1993; 36 (11): 1510-6.

62- Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Effects of Low Dose Corticosteroids on the Bone Mineral Density of Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1055-9.

63- Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, Del Puente A, Di Munno O, Frediani B, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2000 Nov; 27 (11): 2582-9.

64- Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (3): 522-30.

65- Kvien TK, Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Lems WF, et al. Data driven attempt to create a clinical algorithm for identification of women with rheumatoid arthritis at high risk of osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2000 Oct; 59 (10): 805-11

66- Mundy GR. Bone Remodeling. In Favus M. J. and associated editors. 4TH edition. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.30-1

67- Katz JN, LeBoff MS, Wade JP, et al. Effect of methotrexate on bone density and calcium homeostasis in rheumatoid arthritis. *Clin Res* 1989; 37: 509

68- Cooper C. Editorial. Osteoporosis in rheumatological practice: questions to be answered. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 1-2.

69- Dequeker J, Westhovens R. Editorial. Low Dose Corticosteroid Associated Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis and its Prophylaxis and Treatment: Bones of Contention. *J Rheumatol* 1995; 22 (6): 1013-9.

70- Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 309-22.

71- Lems WF, Dijkmans BAC. Editorial: Shoul we look for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 325-7.

72- Sambrook PN, Eisman JA, Yeates MG, Pocock NA, Eberl S, Champion GD. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: safety of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 950-3.

73- Edo LP, Maymó J, Rotés D, Lafont A, Condemines J, Carbonell J. Efecto de los esteroides a dosis bajas em la masa ósea de pacientes com arthritis reumatoide. *Revista Española de Enfermedades Metabolicas Oseas* 1993; 2 (6): 179-85.

74- Gough AKS, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344: 23-7.

75- Lane NE, Pressman AR, Star VL, Cummings SR, Nevitt MC. Rheumatoid arthritis and bone mineral density in elderly women. The Study ogf Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1995 Feb; 10 (2): 257-63.

76- Martin JC, Munro R, Campbell MK, Reid DM. Effects of disease and corticosteroids on appendicular bone mass in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: comparison with axial measurements. *Br J Rheumatol* 1997; 36(1): 43-9.

77- Gough A, Sambrook PN, Devlin J, et al. Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 7: 1282-9.

78- Kochen JAL, Conceição GMS, Nobre MRC. Disability is the Major Contributing Factor to Bone Loss in Pre Menopausal Women with Rheumatoid Arthritis. *J Bone Miner Res (JBMR)* 2000;15(suppl 1): pp S 486 (abstract M 120). Presented in 22th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), Toronto Canadá. 2000 sep.

79- Sambrook PN, Cohen ML, Eisman JA, Pocock NA, Champion GD, Yeates MG. Effects of low dose corticosteroids on bone mass in rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 535-8.