Raíssa Gomes da Silva

**Avaliação da composição corporal e densidade mineral óssea em
mulheres com artrite reumatóide**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção de título de Mestre em
Ciências

Área de Concentração: Reumatologia

Orientador: Prof. Dr. Cristiano Augusto de
Freitas Zerbini

São Paulo

2007

Dedicatória

Aos meus pais, João e Onacilda, meus grandes
incentivadores.

Aos meus irmãos, Larissa e João Ricardo,
embora longe, estão sempre presentes em
minha vida.

Aos Professores Dr. Cristiano Augusto de F.
Zerbini, Dr. Luiz Carlos Latorre e Dra. Maria
Guadalupe Barbosa Pippa, pela minha
formação, carinho e incentivo.

Agradecimentos

Ao Professor Dr. Cristiano Augusto de Freitas Zerbini, meu orientador, pelo aprendizado contínuo, pela dedicação e apoio na realização deste trabalho. Um exemplo de sabedoria, um mestre a ser seguido.

À Professora Dra. Maria Guadalupe Barbosa Pippa, minha co-orientadora, pelo otimismo, respeito, pela paciência e, sobretudo, pela enorme ajuda na concretização desta pesquisa. Amiga e professora em todas as horas. Essencial na elaboração e correção da pesquisa.

Aos Professores do Serviço de Reumatologia do Hospital Heliópolis, Dr. Luis Carlos Latorre, Dr. Wagner Ikehara, Dra. Lenise Brandão P., Dra. Maria José Nunes que tanto contribuíram para a minha formação como reumatologista.

Aos Professores da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Dra. Eloísa Silva de O. Bonfá, Dr. Eduardo Borba, Dra. Rosa Maria R. Pereira, Dra. Suzana Beatriz V. Melo, Dra. Fernanda Rodrigues Lima, pela oportunidade de realização da pós-graduação.

Aos amigos Dra. Andréa Vannucci Lomond, Dra. Simone Mayumi Fudo, Dra. Renata Facó Amoedo e Dr. Fábio Cukier, pela compreensão e carinho nos momentos difíceis.

A todos os colegas do Centro Paulista de Pesquisa Clínica (CEPIC), em especial à Judite Santos, pelo agradável convívio e apóio.

A Fátima, secretária da pós-graduação da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por todo o apoio e ajuda recebida.

À amiga Karen Sarkis, pela dedicação e contribuição na realização desta pesquisa quanto à investigação nutricional.

Ao Centro Paulista de Pesquisa Clínica (CEPIC), por disponibilizar os recursos necessários para a execução deste trabalho. Uma família harmoniosa.

Sumário

Lista de abreviatura

Lista de tabela

Lista de figura

Resumo

Summary

1 – INTRODUÇÃO.....	1
1.1 – Composição Corporal.....	1
1.2 – Osteoporose.....	4
1.3 – Osteoporose Secundária.....	6
1.4 – Artrite Reumatóide.....	13
1.5 – Metabolismo Ósseo na Artrite Reumatóide.....	14
2 – OBJETIVOS.....	22
3 – MÉTODOS.....	23
3.1 - Delineamento do Estudo.....	23
3.2 - Pacientes	23
3.3 - Metodologia.....	24
3.4 - Variáveis do Estudo.....	30
3.5 - Análise Estatística.....	33
3.6 - Questões Éticas.....	34
4 – RESULTADOS.....	36
5 – DISCUSSÃO.....	63
6 – CONCLUSÕES.....	78
7 – ANEXOS.....	80
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	103
Apêndices.....	133

Lista de abreviatura

- AR - Artrite reumatóide
- GC – Glicocorticóide
- DMO – Densidade mineral óssea
- GH – Hormônio do crescimento
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- DXA – Absorciometria de dupla emissão de raio-x
- IGF-1 – Fator de crescimento similar insulina
- TGF- β - Fator de crescimento transformador- β
- RANK L – Ligante do RANK
- CSF-1 – Fator estimulador de colônia-1
- OPG – Osteoprotegerina
- QTC – Tomografia computadorizada quantitativa
- ACR – Colégio americano de reumatologia
- DMARD – Drogas modificadoras da artrite reumatóide
- IL-1- Interleucina-1
- IL-6 – Interleucina-6
- TNF- α - Fator de necrose tumoral- α
- IL₁₇ – Interleucina-17
- DMOT – Densidade mineral óssea total
- DMOCF - Densidade mineral óssea de colo de fêmur
- DMOFT - Densidade mineral óssea de fêmur total

- DMOCL - Densidade mineral óssea coluna lombar
- MMT – Massa magra total
- MGT – Massa gorda total
- % Gordura – Percentual de gordura total
- TEE – Tempo de exposição ao estrógeno
- SERM – Modulador seletivo de receptor de estrógeno
- EVOS - European Vertebral Osteoporosis Study
- HAQ - Health Assessment Questionnaire
- DAS - Disease Assessment Score
- VAS – Escala analógica visual
- QFA – Questionário de frequência alimentar
- E₂ - Estrógeno

Lista de tabela

- Tabela 1 - Estatística descritiva das características demográficas, antropométricas, medidas de tendência central e dispersão para a composição corporal e densidade mineral óssea em mulheres com artrite reumatoide (n=83) - São Paulo – 2007.....38
- Tabela 2 - Estatística descritiva da DMOT segundo as características demográficas e clínicas.....40
- Tabela 3 - Coeficientes de correlação (r) entre a DMOT e as variáveis de estudo (quantitativas).....41
- Tabela 4 - Resultado final da análise múltipla dos fatores determinantes da DMOT.....42
- Tabela 5 - Estatística descritiva da DMOCF segundo as características demográficas e clínicas.....43
- Tabela 6 - Coeficientes de correlação (r) entre a DMOCF e as variáveis de estudo (quantitativas).....44
- Tabela 7 - Resultado final da análise múltipla dos fatores determinantes da DMOCF.....45
- Tabela 8 - Estatística descritiva da DMOFT segundo as características demográficas e clínicas.....46
- Tabela 9 - Coeficientes de correlação (r) entre a DMOFT e as variáveis de estudo (quantitativas).....47

• Tabela 10 - Resultado final da análise múltipla dos fatores determinantes da DMOFT.....	48
• Tabela 11 - Estatística descritiva da DMOCL ($L_1 - L_4$) segundo as características demográficas e clínicas.....	50
• Tabela 12 - Coeficientes de correlação (r) entre a DMOCL ($L_1 - L_4$) e as variáveis de estudo (quantitativas).....	51
• Tabela 13 - Estatística descritiva da MMT segundo as características demográficas e clínicas.....	52
• Tabela 14 - Coeficientes de correlação (r) entre a MMT e as variáveis de estudo (quantitativas).....	53
• Tabela 15 - Resultado final da análise múltipla dos fatores determinantes da MMT	54.
• Tabela 16 - Estatística descritiva da MGT segundo as características demográficas e clínicas.....	55
• Tabela 17 - Coeficientes de correlação (r) entre a MGT e as variáveis de estudo (quantitativas).....	56
• Tabela 18 - Resultado final da análise múltipla dos fatores determinantes da MGT	
• Tabela 19 - Estatística descritiva do percentual de gordura segundo as características demográficas e clínicas.....	57
• Tabela 20 - Coeficientes de correlação (r) entre o percentual de gordura e as variáveis de estudo (quantitativas).....	58
• Tabela 21 - Resultado final da análise múltipla dos fatores determinantes do percentual de gordura.....	60

Lista de figura

- Figura 1 - Resumo dos resultados das análises múltiplas dos determinantes da composição corporal e densidade mineral óssea em mulheres com AR.....62

:

Resumo

Silva RG. *Avaliação da composição corporal e densidade mineral óssea em mulheres com artrite reumatóide* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo;2007.

INTRODUÇÃO: A diminuição da massa óssea e mudanças na composição corporal são comuns em pacientes com artrite reumatóide, particularmente nos usuários de glicocorticóide (GC). **OBJETIVO:** Analisar o comprometimento dos componentes da composição corporal e densidade mineral óssea (DMO) na artrite reumatóide (AR) e seus aspectos clínicos. **MÉTODOS:** 83 mulheres com AR realizaram densitometria óssea para análise de massa óssea total e regional e estudo da composição corporal (CC). Além disso, foram submetidas à realização laboratorial de provas inflamatórias, dosagem de fator reumatóide e aplicados questionários para avaliação da atividade da doença, classe funcional, atividade física, e inquérito alimentar. **RESULTADOS:** A prevalência de osteoporose nas pacientes menopausadas foi de 21,4%, 46,4% com osteopenia e 32,1% com valores normais e ocorreu de forma semelhante em coluna lombar e colo do fêmur. As mulheres na pré-menopausa apresentaram maiores valores nas médias de DMO. A idade teve efeito negativo nas medidas DMO e de CC enquanto que o índice de massa corpórea (IMC) mostrou efeito positivo nestas variáveis. A atividade física apresentou efeito positivo na DMO de fêmur total. A duração da AR teve efeito negativo na DMO de coluna lombar. O GC foi o determinante negativo na massa magra total e aumentou o percentual de gordura. **CONCLUSÕES:** O achado de valores reduzidos de DMO sugere que devam ser aplicadas medidas para a prevenção e tratamento de osteoporose. A doença (AR) também influenciou negativamente a DMO nestas pacientes e a utilização de GC modificou a CC, reduzindo a massa muscular e aumentando o percentual de gordura. A

preservação da massa muscular é importante ao equilíbrio das pacientes, com conseqüente diminuição de quedas e futuras fraturas.

Descritores: Composição corporal, densidade mineral óssea, artrite reumatóide, osteoporose e mulheres.

Summary

Silva RG. *Evaluation of body composition and body mineral density in women with rheumatoid arthritis* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.

INTRODUCTION: The reduction of bone mass and changes in body compositions are usual in patients with rheumatoid arthritis specialty in users of glucocorticoid (GC). **OBJECTIVE:** To evaluate the bone mineral density (BMD) and body composition (BC) including its correlation to factors of rheumatoid arthritis (RA) and clinics concerns. **METHODS:** BMD and body composition (total and regional) were measured by densitometry in 83 patients with RA. Furthermore, it was performed laboratory exams (rheumatoid factor, inflammatory exams) and activity of disease, functional class, physical activity and alimentary data were collected by specific questionnaires. **RESULTS:** The prevalence of osteoporosis in menopausal patients was 21,4%, 46,4% of osteopenia and 32,1% were normal and osteoporosis was similar in lumbar spine and femoral neck. Premenopausal women had the biggest values of BMD medias. Dose of GC was negative determinant of total lean mass and made positive effect in total fat percentual. Age made negative effect in BMD and body composition. BMI showed positive effect in all CC variables. The physical activity made positive effect in BMD in total femur. The RA duration had negative effect in BMD in lumbar spine. **CONCLUSIONS:** The finding of low BMD suggests a better approach to prevention and treatment. The disease (RA) also made a negative influence in BMD in these patients and the use of GC cause changes in body composition, with reduction in lean mass and improvement of total fat percentual. Recommendations to preservation of lean mass are important to reduction of falls and consequent diminution of fractures.

Descriptors: Body composition, bone mineral density, rheumatoid arthritis, osteoporosis and women.

1 – INTRODUÇÃO

1.1 – COMPOSIÇÃO CORPORAL

As aferições da composição corporal são de grande importância para o diagnóstico e controle de várias enfermidades. A sua avaliação permite informações sobre gastos e reservas de energia, massa protéica, estado mineral do esqueleto e estado relativo da hidratação. Sua aplicação se estende à avaliação nutricional, estudos de crescimento e desenvolvimento, medicina esportiva e monitoração da eficácia de intervenções terapêuticas nos tecidos corpóreos¹.

Os índices antropométricos compreendem uma combinação de medidas, sendo que as mais comumente utilizadas na prática clínica são altura, peso, índice de massa corpórea (IMC), largura e circunferência abdominal e medidas das pregas cutâneas. A análise de bioimpedância (ABI) constitui um outro método de aferição da composição corpórea. Apresenta a vantagem do baixo custo, podendo ainda ser repetida inúmeras vezes¹. Esses métodos limitam-se à análise de apenas dois compartimentos: o tecido adiposo e a massa não adiposa. A quantificação dos compartimentos corpóreos, quais sejam, gordura, massa livre de gordura, água e mineral é fundamental para o estudo da composição corpórea².

Outros métodos fornecem informações mais detalhadas, como análise por ativação de nêutrons e técnica de diluição isotópica, porém estão disponíveis apenas em laboratórios de pesquisa. A contribuição da tomografia computadorizada, ultrassom e ressonância nuclear magnética consiste na avaliação da composição tecidual em distintos compartimentos anatômicos obtidos por cortes de imagens. Esta técnica transforma estes cortes em imagens tridimensionais que possibilitam a reconstrução de massa gorda e volume muscular^{3,4}.

Desde sua introdução em 1987, a absorciometria por raios-x de dupla energia (DXA) tem sido a técnica mais utilizada para avaliação da densidade mineral óssea (DMO). A sua ampla aplicação na prática clínica deve-se à sua alta acurácia, utilização de baixa dose de irradiação e capacidade de medir a massa óssea em diferentes partes do esqueleto. Assim, a densitometria óssea se tornou um instrumento essencial para avaliação de pacientes com risco de osteoporose⁴.

Em adição, a técnica da DXA tem sido aplicada com sucesso na mensuração da composição corpórea, por ser um método não invasivo, relativamente de baixo custo e por apresentar boa aceitação por parte do paciente. Esta técnica apresenta também a vantagem de separar o osso da massa gorda e massa livre de gordura (massa magra)⁴.

A análise da composição corpórea pelo DXA consiste em medir a razão de atenuação das emissões de alta e baixa energia, gerada nos tecidos moles à medida que as emissões de fonte de raio-x passam pelo corpo^{3,4}.

A quantidade de tecido mole é calculada pela diferença entre a massa total e o conteúdo ósseo naquele ponto. O peso do corpo representa a soma dos tecidos moles com o conteúdo mineral ósseo. A massa gorda representa a quantidade de triglicerídeos armazenados no corpo e a massa magra, a soma de das proteínas, glicogênio e água intracelular e extracelular. Como não se analisa a medida de água separada da composição corpórea, o conteúdo de água é apenas presumido⁴.

Para esta análise, o corpo é dividido em tronco, pernas e braços. A precisão das medidas de cada uma destas regiões não é tão boa quanto à precisão da medida do corpo total e tende a ser menor quanto maior for o peso do paciente, o que torna a avaliação regional problemática em indivíduos muito obesos⁴.

Assim como o envelhecimento, as doenças agudas e crônicas promovem diminuição da massa magra. Este processo sofre influência da alteração na produção hormonal, de citocinas e da atividade física⁵.

Nos indivíduos portadores de Artrite Reumatóide (AR) a redução da massa magra, também conhecida como caquexia reumatóide, foi inicialmente estudada por Roubenoff et al.⁶ em 1992. Utilizando a avaliação antropométrica e bioimpedância, estes autores observaram uma associação de baixa massa magra com marcadores de atividade da doença e incapacidade.

Embora tenhamos conhecimento de que a densidade mineral óssea e a composição corporal possam sofrer influência de citocinas relacionadas à atividade da AR, ainda são poucos os estudos existentes na literatura⁶.

A utilização do DXA para avaliar a composição corporal em outras patologias como AIDS e Câncer evidenciou que a perda de massa magra do corpo é um importante preditor na sobrevida nestes pacientes^{7,8}.

Estudos recentes sugerem que a análise da composição corporal possa ser considerada na interpretação do impacto da atividade da doença, deformidade e dor nos pacientes com AR. Giles et al.⁹ realizaram um estudo transversal com 154 pacientes com AR, média de duração de doença de 12,8 anos com o objetivo de verificar a contribuição da composição corporal através de DXA na incapacidade física na AR e evidenciaram que tanto o aumento da massa gorda quanto a redução da massa magra foram significativamente associadas a incapacidade física através do HAQ, independente das características demográficas ou da doença, especialmente nas mulheres. Outra observação encontrada nesta população em outro estudo transversal por estes autores foi a que a massa gorda total e de tronco foi um significativo preditor de níveis elevados de PCR em mulheres com AR, mas não em homens, mesmo depois de controlado os demais fatores relacionados às características demográficas e à doença¹⁰.

Westhovens et al estudaram 98 pacientes com Artrite Reumatóide e confirmaram uma significativa redução da massa magra em todos os sítios analisados quando comparados aos controles. De forma inversa, os autores encontraram um aumento da massa gorda, com distribuição central, sugerindo que este achado poderia ser um preditor para doença

cardiovascular. Nesta análise foi observada uma diminuição da densidade mineral óssea em todos os sítios periféricos. Na coluna lombar, a diminuição da DMO só foi observada nos homens tratados com glicocorticóide (GC). Este estudo não encontrou uma correlação com atividade da doença e utilização de GC, e não estudou a presença de fraturas⁵.

Por outro lado, Madsen et al quando compararam 79 mulheres portadoras de AR com um grupo controle, não observaram diferença no IMC, na massa magra total, na massa gorda total e regional entre a população estudada¹¹. Os autores encontraram apenas redução de 20% na força muscular em quadríceps e diminuição de densidade mineral óssea em colo femoral e antebraço distal nos pacientes com AR. Não foi evidenciada diminuição de densidade mineral óssea em coluna lombar. Adicionalmente, a análise de regressão múltipla mostrou correlação negativa entre dose cumulativa de GC e qualidade óssea avaliada por parâmetros de ultrassom.

Recentemente, Toussiro et al.¹² avaliaram a influência hormonal em 38 pacientes com Artrite Reumatóide (AR) e os comparou com 32 controles saudáveis, e com 14 pacientes sem AR, mas que utilizavam GC. Os autores encontraram menores valores de densidade mineral total e colo femoral, de massa magra e em parâmetros de ultrassom nos pacientes com AR. Estes achados sugerem que a modificação do GH e, provavelmente da leptina, podem influenciar a massa óssea e a composição corporal na AR.

1.2- OSTEOPOROSE

Em 1994, a Organização Mundial da saúde (OMS) definiu a osteoporose como sendo “uma doença sistêmica do esqueleto caracterizada por uma baixa massa óssea e deterioração da micro-arquitetura do tecido ósseo que resulta no aumento da fragilidade e risco de fraturas”. Recentemente, esta definição foi modificada para “uma desordem do

esqueleto caracterizada pelo comprometimento da força óssea, predispondo a um risco elevado de fratura¹³.

A força óssea, primariamente, reflete a integração da densidade e qualidade do osso. A densidade óssea é expressa em gramas do mineral por área ou volume, e qualidade óssea se refere à arquitetura, remodelação, acúmulo de dano (isto é, microfraturas) e mineralização¹³.

Atualmente, não há um método acurado que avalie a força óssea por completo. A DMO é freqüentemente usada como um método substituto e, na ausência de meios que mensurem a qualidade óssea, o diagnóstico da osteoporose é feito com base na diminuição da massa óssea^{4,14}. De acordo com os critérios diagnósticos da Organização Mundial da Saúde (OMS)¹³, foram estabelecidas as seguintes definições:

- Normal: Valor de DMO menor ou igual a 1 desvio-padrão abaixo do esperado para o adulto jovem
- Osteopenia (baixa massa óssea): Valor de DMO entre 1 e 2,5 desvios-padrão abaixo da média do adulto jovem
- Osteoporose: Valor de DMO superior a 2,5 desvios-padrão abaixo da média do adulto jovem
- Osteoporose estabelecida: Valor da DMO superior a 2,5 desvios -padrão abaixo da média do adulto jovem e pelos menos uma fratura por fragilidade.

A complicação mais temível da osteoporose, a fratura, tem sido objeto de várias pesquisas. A fratura por fragilidade é conceituada como “uma fratura causada por um dano que não seria suficiente para fraturar um osso normal”¹⁴¹⁵

A relação entre DMO e o risco de fratura foi observada em vários estudos, de modo que a DMO é o melhor preditor para fratura osteoporótica.

O risco de fratura aumenta de 1,5 a 2,5 vezes para cada desvio-padrão abaixo do pico de massa óssea de um jovem saudável entre 25 e 35 anos^{14,15,16}.

A osteoporose pode ser classificada em primária, quando decorre do processo natural da menopausa ou envelhecimento e secundária, quando resulta de outra causa como doença inflamatória, alteração metabólica ou utilização de medicações que resultam em perda óssea¹⁷.

1.3– OSTEOPOROSE SECUNDÁRIA

A osteoporose induzida pelo uso de glicocorticóide é a principal causa de osteoporose secundária em homens e mulheres¹⁷. Está associada à fratura, especialmente de vértebra, quadril e costela. Estas são as complicações mais frequentes à utilização de GC e resultam em importante dor, incapacidade e morbidade¹⁸.

O GC oral é um importante instrumento terapêutico em várias doenças reumatológicas, pulmonares, auto-imunes, hematopoiéticas e gastrointestinais¹⁹. Também é amplamente utilizado na prevenção da rejeição aos transplantes, correspondendo a mais de 1 milhão de prescrições ao ano na América do Norte^{20,21}.

O seu uso crônico pode estar associado a uma variedade de efeitos adversos como alterações de pele, obesidade em tronco, diabetes, hipertensão e osteoporose^{20,21}. Estima-se que mais de 50% dos pacientes cronicamente tratados com GC irão sofrer fraturas ao longo da vida e a incidência de fraturas é de aproximadamente 30% após 5 anos de tratamento^{22,23}.

Os GCs são utilizados por uma ampla variedade de médicos generalistas ou especialistas. Pesquisas revelam uma grande variabilidade do conhecimento e conduta entre os médicos sobre a osteoporose induzida por glicocorticóide^{21,24}. Em estudo realizado foi observado que a avaliação da DMO foi realizada em menos de 10% do grupo total que iniciou uso de

GC, e em apenas 16% nas mulheres com 50 anos ou mais. Além disso, apenas 21% dos pacientes que receberam tratamento com GC cronicamente receberam alguma prescrição para tratamento da osteoporose²⁵. Em estudos prévios, a profilaxia e tratamento da osteoporose induzida por GC estiveram presentes em 5 a 58% dos pacientes. Aqueles tratados pelo reumatologista tiveram maior probabilidade de receber algum tratamento para osteoporose induzida por GC quando comparados com os médicos generalistas e de outras especialidades^{26,27}.

Estes dados sugerem que a necessidade de uma abordagem mais agressiva em relação à prevenção da osteoporose, deve ser aplicada na prática médica quando houver prescrição de GCs^{28,29,30}.

O aumento do risco de fratura associado ao uso do GC é bem definido. Em estudo retrospectivo, os pacientes que utilizaram dose de GC de até 2,5mg de prednisolona ou seu equivalente tiveram risco de fratura de quadril de 0,99 (0,82-1,20) em relação ao controle, aumentando para o risco para 1,77 (1,55-2,02) na utilização de dose entre 2,5 e 7,5mg e 2,27 (2,16-3,10) quando se utilizou dose maior ou igual a 7,5mg diariamente. Ou seja, foi observado que o efeito do GC na massa óssea foi dose-dependente e, quando descontinuado, o risco de fratura diminuiu e retornou ao basal. Estes achados sugerem que os efeitos adversos pelo uso de GC no esqueleto se manifestam rapidamente dentro de 3 meses, e estão relacionados à sua dose diária³¹.

Os efeitos do GC na massa óssea já ocorrem nos primeiros meses de tratamento. Investigadores reportaram perda de 8% de volume ósseo trabecular em coluna lombar após 6 meses de uso de prednisona na dose diária de 10mg em pacientes com AR. Um efeito reversível no osso foi sugerido quando se observou recuperação da massa óssea trabecular perdida após 6 meses da descontinuação deste fármaco³².

Todos os indivíduos, particularmente os jovens que apresentam alta taxa de remodelação óssea, são susceptíveis à perda óssea induzida por GC. Desaceleração do crescimento e redução do cálcio corporal total têm sido

relatadas em crianças tratadas com GCs, mesmo se inalatório³³. Estes autores demonstraram que crianças que requereram mais que quatro cursos de GC oral para o tratamento de sua doença de base apresentam um risco aumentado para fratura (Risco relativo = 1.32). Entre os vários tipos de fratura, o risco para fratura de úmero foi dobrado nestas crianças (Risco relativo = 2.17).

As mulheres pós-menopausadas que iniciam terapia com GC têm maiores riscos de fraturas osteoporóticas quando comparadas com homens e mulheres pré-menopausadas. Isto ocorre provavelmente porque elas já têm uma menor massa óssea associada à idade e ao estado de menopausa^{32,34}.

É discutível a dose diária exata de GC que ocasiona a perda óssea. Alguns autores relatam perda óssea em indivíduos com uso diário de 5mg de prednisona^{35,36}, enquanto que outros acreditam que esse efeito deletério só ocorreria com dose maiores ou iguais de 7,5mg de prednisona^{37,38}. Altas doses de GCs estão relacionadas a uma maior perda óssea, sobretudo perda de conectividade trabecular²².

Embora seja mais seguro que o GC oral, o GC inalado dado em altas doses pode levar a efeitos indesejáveis como, por exemplo, a diminuição dos marcadores de formação óssea. Demonstrou-se associação de altas doses de GC oral e inalado com baixa DMO, sendo que este efeito negativo na massa óssea pode ser pior no homem que utiliza GC inalatório e na mulher que usa GC oral³⁹. Na mulher pré-menopausada, o GC inalado pode levar a perda óssea dose-dependente em quadril, particularmente no fêmur total e trocânter maior⁴⁰.

O risco de osteoporose induzida por GC está na dependência dos valores de DMO anterior ao uso, dose e duração do tratamento com GC, futura perda óssea decorrente pela idade, menopausa, imobilidade e outras condições metabólicas e médicas. A quantidade de perda óssea em um determinado paciente varia intensamente por conta das diferenças desses fatores. É necessário lembrar que características não identificadas como a herança genética também exercem importante papel na osteoporose. O mais

importante preditor para o desenvolvimento de fratura em pacientes tratados com GC é a massa óssea antes do tratamento. De acordo com estudos retrospectivos, idosos e mulheres pós-menopausadas têm os maiores riscos para fratura, por já apresentarem baixos valores de DMO^{32,39}.

A patogênese da osteoporose induzida por GC é complexa e multifatorial. Os mecanismos celulares da perda óssea ainda não foram claramente definidos. Dois tipos de ossos compõem o esqueleto humano: o osso cortical (compacto), e o osso trabecular (esponjoso). Estes se encontram em estado dinâmico, marcado por um processo contínuo de formação e reabsorção, ao qual chamamos de remodelação óssea. A remodelação óssea ou “turnover” ósseo é a alternância da formação óssea realizada pelos osteoblastos com a reabsorção realizada pelos osteoclastos ocorrendo de maneira acoplada. Quando há um desequilíbrio deste acoplamento surge a osteoporose²¹.

Com a terapia de GC, ocorre uma perda óssea bifásica. Observa-se uma fase inicial rápida com perda de aproximadamente 12% até 20% durante os primeiros meses, seguida de uma fase mais lenta com perda óssea em torno de 2 a 5 % anual²¹. A perda óssea ocorre tanto no osso trabecular quanto no cortical. Existe uma predileção pelo osso trabecular, metabolicamente mais ativo, de forma que fraturas de vértebras, costelas e epífises de ossos longos são manifestações comuns da osteoporose induzida por GC¹⁸.

O GC afeta primariamente a formação óssea suprimindo o número, função e meia-vida dos osteoblastos. Estudos histomorfométricos têm demonstrado que este medicamento reduz a formação óssea com diminuição do número de matriz osteóide, redução da taxa de aposição mineral e da espessura trabecular. A quantidade de osso que é repostado em cada ciclo de remodelação está diminuída em cerca de 30%²¹.

Em estudos com ratos tratados com GC evidenciou-se um aumento da apoptose dos osteoblastos e osteócitos, alterações estas também encontradas em análise histomorfométrica de cabeças de fêmur removidas de pacientes

usuários crônicos de GC^{21,22}. Pesquisas orgânicas realizadas no osso mostram que a longo prazo, o maior efeito da prostaglandina E2 (PGE₂) é estimular a síntese de proteínas colágenas e não colágenas. Entretanto, os efeitos dos GC não são totalmente explicados com base na redução destas substâncias. Esses efeitos não são reproduzidos pela inibição da síntese das prostaglandinas quando usamos drogas não esteroidais como a indometacina²¹.

Concentrações fisiológicas de GC aumentam a ligação dos receptores de IGF-1 (Fator de crescimento semelhante à insulina) em células tipo osteoblastos de ratos. Ocorre também estímulo dos efeitos metabólicos da IGF-1 na síntese de colágeno, mas em concentrações farmacológicas há inibição da síntese de IGF-1. Tem sido descrito a redução de proteínas 3 e 5 de ligação do IGF que aumenta a atividade da IGF-1. O fator de crescimento transformador- β (TGF- β) estimula a replicação de osteoblastos e a síntese da matriz protéica. O GC diminui esses efeitos anabólicos, redistribuindo a ligação do TGF- β em torno da matriz extracelular^{42,43}.

Os efeitos dos GC no aumento da atividade osteoclástica já são bem evidentes. O ligante do RANK (RANK-L), uma proteína liberada dos osteoblastos, macrófagos e células T foi recentemente identificado. Esta proteína liga-se aos receptores de osteoclastos imaturos que em associação ao fator estimulador de colônia (CSF)-1, são então estimulados à maturação e à reabsorção óssea. O controle do RANK-L é feito através de um decodificador de receptor existente no osteoblasto jovem, conhecido como osteoprotegerina (OPG). Os GC diminuem a produção de OPG, com conseqüente aumento do RANK L, maturação do osteoclasto e aumento da reabsorção óssea⁴⁴.

Esse aumento da reabsorção óssea também pode ser explicado, em parte, pelo hiperparatireoidismo secundário causado pela menor absorção intestinal e maior excreção renal de cálcio causado pelo GC. No entanto, nem todos os estudos demonstraram a elevação do paratormônio. O uso crônico de GC leva à redução na produção de osteoblasto, havendo um

desacoplamento na remodelação. Isto favorece a reabsorção óssea, o que explica a rápida perda óssea no osso trabecular. Os marcadores bioquímicos de reabsorção óssea como a hidroxiprolina urinária e piridolina podem ser detectados em altos níveis nos usuários de GC confirmando o estado de alta remodelação secundário ao uso do GC⁴⁴.

Em alguns pacientes, o hipogonadismo também contribui com o excesso da reabsorção óssea sendo mediado pelo efeito direto e indireto do GC na produção dos hormônios gonadais. Em adição às alterações na célula óssea, o GC tem efeito inibitório na glândula pituitária e gônadas, reduzindo a produção de hormônios gonadais e estimulando, assim, a reabsorção óssea²¹.

O metabolismo ósseo mineral é afetado pelo GC de várias formas. Estudos mostraram que na dose de 10mg de prednisona houve redução na absorção intestinal de cálcio e, na dose de 20mg ou mais, foram encontrados tanto uma diminuição da absorção intestinal como aumento na excreção renal de cálcio. O balanço negativo de cálcio pode acarretar o aumento da liberação do paratormônio o que estimula a remodelação óssea. A suplementação de cálcio e vitamina D pode restabelecer esse balanço⁴⁵.

A osteonecrose, também conhecida como necrose asséptica ou avascular, é uma séria complicação do tratamento com GC, ocorrendo em 4 a 25% dos pacientes e afeta freqüentemente fêmur proximal, cabeça do úmero, fêmur distal e vértebras^{21,44}.

Devido à redução do número de osteoblastos pelo GC, também foi observado uma diminuição de osteócitos e células de superfície, alterando a estrutura do osso²¹.

Outros efeitos colaterais comuns são a diminuição de massa e força muscular que, junto com menor atividade física, podem contribuir para a perda óssea induzida pelo GC¹⁹.

Avanços têm ocorrido na avaliação da densidade mineral óssea de modo que a massa óssea pode ser precisamente mensurada por absorciometria de dupla energia de raio-x (DXA) de coluna lombar, quadril,

corpo total e antebraço distal e tomografia computadorizada quantitativa (QTC) de coluna lombar. Como na maioria dos centros não há acesso à TC e, além disto, há maior exposição à radiação, o DXA é comumente utilizado para quantificação de massa óssea, diagnóstico de osteoporose e avaliação do risco de fraturas. Sabendo-se que a QTC avalia apenas o conteúdo trabecular, estudos anteriores foram realizados e mostraram que a DMO de coluna lombar mensurada por QTC ao invés do DXA, pode ser um preditor independente para fraturas vertebrais⁴⁴.

Naqueles que estejam recebendo terapia para prevenção da perda óssea, um seguimento anual provavelmente é suficiente⁴⁵.

É importante avaliar a ingestão diária de cálcio, calciúria de 24 horas e a dosagem sérica de vitamina D (esta particularmente nos idosos). Na presença de uma hipercalciúria pelo uso de GC, tanto diuréticos tiazídicos quanto restrição de sódio na dieta podem ser úteis. Como o hipogonadismo é comum em pacientes tratados com GC, mulheres pré-menopausadas devem ser investigadas para alterações no ciclo menstrual. Nos homens, dosagens de testosterona livre e total devem ser realizadas. Programas individuais de exercícios devem ser instituídos para auxiliar ao tratamento, prevenir a perda muscular e as quedas^{46,47}.

Em 1996, ACR resumizou as informações sobre a osteoporose induzida por GC e desenvolveu recomendações para a prática clínica que foram posteriormente atualizadas. Enfatizam-se, no entanto, que essas recomendações não são fixas e devem ser individualizadas para cada paciente. Medidas preventivas gerais devem ser instituídas tão logo se inicie o uso de GC para evitar a perda óssea. Estas incluem utilizar a menor dose efetiva do CC pelo menor tempo possível e usar esquema de dias alternados para preservar o eixo hipófise-adrenal (embora não previna a perda óssea). O uso de GC tópico, quando possível, atividade física com exercícios isométricos e com carga (evita o efeito catabólico no músculo pelo GC) e prevenir quedas, são medidas importantes a serem tomadas quando do uso deste medicamento⁴⁷.

1.4 - ARTRITE REUMATÓIDE

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica caracterizada por uma poliartrite simétrica, principalmente de mãos e punhos, associada à rigidez matinal e fadiga. Descrita mundialmente, acomete 0,5 a 1% da população, mas há grande variação de prevalência na literatura. As mulheres são mais afetadas que os homens em uma proporção de 2:1, com um pico para a idade de início entre a quarta e sexta década de vida. Pode apresentar uma evolução progressiva em grande número dos pacientes. Cerca de metade dos pacientes apresenta incapacidade para o trabalho após dez anos de doença⁵⁰

É uma doença sistêmica que resulta em inflamação e pode acarretar em destruição articular. O diagnóstico é clínico podendo ser baseado nos critérios classificatórios desenvolvidos pelo American College of Rheumatology (ACR), descritos no quadro 1⁵¹.

Para ter o diagnóstico de AR o paciente deve apresentar quatro dos referidos critérios, sendo que os critérios de um ao quatro devem estar presentes em pelo menos seis semanas⁵¹.

Quadro 1 - CRITÉRIOS PARA A CLASSIFICAÇÃO DA ARTRITE REUMATÓIDE:

1. Rigidez matinal articular (pelo menos uma hora)
2. Artrite de três ou mais articulações (mãos, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos, pés)
3. Artrite de articulações das mãos
4. Artrite simétrica
5. Nódulos reumatóides
6. Presença de fator reumatóide
7. Alterações radiológicas (erosões e / ou osteopenia justa-articular)

A AR é uma enfermidade de alta morbidade, que pode levar a uma importante incapacidade e redução da expectativa de vida em muitos pacientes⁵⁰. O diagnóstico e tratamento precoces, principalmente nos três primeiros meses após o início dos sintomas, podem diminuir a presença de deformidade e perda funcional articular⁵¹.

O tratamento medicamentoso da AR usualmente consiste na combinação de anti-inflamatórios não hormonais (AINH) e drogas anti-reumáticas modificadoras de doença (DMARDs). Os GC geralmente são utilizados quando o processo inflamatório não responde aos AINHs, associados a um ou mais DMARD, na menor dose e durante o menor tempo possível^{51,52,53}. Visando evitar as lesões ósseas, deve-se iniciar um DMARD nos primeiros três meses do diagnóstico da AR. Pequenas reduções de destruição articular foram demonstradas com a utilização individual de alguns DMARDs, como sulfassalazina, hidroxicloroquina e ciclosporina⁵⁴.

O methotrexate, um inibidor da enzima diidrofolato-reductase com consequente inibição da síntese de DNA e RNA, é provavelmente o DMARD mais utilizado no tratamento da AR e outras doenças reumáticas e não reumáticas. Embora alguns estudos tenham descrito efeitos negativos no osso, a osteopatia do methotrexate caracterizada por dor óssea difusa, fratura de estresse e osteoporose observada em pacientes com leucemia (frequentes usuários de methotrexate) não foi observada em outros estudos^{55,56,57}.

1.5 – METABOLISMO ÓSSEO NA ARTRITE REUMATÓIDE

O envolvimento ósseo é uma complicação bem descrita na AR, manifestando-se de três formas distintas : osteopenia justa-articular, que ocorre quando se estabelece uma perda de massa óssea localizada, osteoporose generalizada e erosão óssea decorrente da invasão direta do pannus sinovial⁵⁸.

A osteopenia periarticular ou justa-articular é bem reconhecida na AR. A hipótese é que mediadores e células inflamatórias sejam os responsáveis por esta perda óssea local. Este dado baseia-se na observação clínica que a osteopenia periarticular é mais proeminente na AR ativa do que na AR inativa. A severa reação inflamatória na sinóvia acarreta uma produção de numerosas citocinas, especialmente da interleucina-1(IL-1), interleucina-6 (IL-6) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Estes mediarão a destruição do osso e da cartilagem articular, com conseqüente redução da densidade mineral óssea (DMO) nos ossos adjacentes às articulações afetadas⁵⁹.

A IL-1 e o TNF- α exercem efeitos biológicos similares, mas essa propriedade é complexa e não completamente entendida. O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória produzida por monócitos, macrófagos, fibroblastos e linfócitos T que estimula a osteoclastogênese. Evidências mostram que o TNF é o estímulo primário para o aumento de IL-1 pelas células sinoviais, iniciando a cascata inflamatória. Também há evidência que o TNF- α estimule a síntese e liberação de IL-6 pelos monócitos, linfócitos T e fibroblastos. A IL-1 estimula a produção de metalloproteínases pelos condrócitos e sinoviócitos. Os dois principais processos que contribuem para a degradação da cartilagem articular são a redução da atividade de condrócitos e o aumento da síntese de metalloproteínases na matriz⁶⁰.

Embora os mecanismos fisiopatológicos desses três tipos de acometimento ósseo tenham sido descritos de forma distinta, novas evidências sugerem que tanto a destruição óssea local quanto a sistêmica são mediadas por uma via comum: a ativação de osteoclastos. Estas células são derivadas de macrófagos e monócitos e levam à reabsorção óssea pela liberação de integrinas, metalloproteínases e várias enzimas como a catepsina K e fosfatase ácida târtaro-resistente. Várias citocinas, como TNF- α e IL-17, são produzidas na sinóvia de pacientes com AR e promovem o recrutamento de osteoclastos⁶¹. Observou-se uma expressão de

RANK-L (uma proteína transmembrana de origem da super família do TNF) também em células T e fibroblastos sinoviais na AR, sendo capazes de estimular a diferenciação e ativação dos osteoclastos nos sítios de erosão óssea⁶².

A expressão de RANKL pode ser estimulada por vários fatores reabsortivos, como GC, vitamina D3, IL-1, IL-6, IL-11, IL-17, TNF- α , prostaglandina E2 ou peptídeo-relacionado ao PTH. Inversamente, a inibição do RANKL pela osteoprotegerina (OPG), um receptor solúvel natural do RANKL, previne a perda óssea em modelo experimental. A liberação de TGF- β durante a reabsorção óssea ativa tem sido sugerida como um mecanismo de controle para o estímulo para a síntese de OPG, além do estrogênio que contribui aumentando a sua produção pelos osteoblastos⁶³.

Há evidências de que a ativação dos osteoclastos seja um fator importante na perda de massa óssea na AR. Já foi identificada a presença de osteoclastos em erosões entre a cartilagem e pannus pela aferição da aferição da fosfatase ácida tartarato-resistente, pela expressão de RNA de receptor de calcitonina e também de seus precursores^{64,65}.

Embora o osteoclasto exerça papel central na patogênese de todos os tipos de perda óssea, estudos clínicos sugerem que a supressão da doença seja mais efetiva na prevenção da massa óssea do que a terapia anti reabsortiva. Foi demonstrado que a utilização do Pamidronato, um bisfosfonato de segunda geração com potente propriedade anti reabsortiva, foi capaz de suprimir os marcadores de reabsorção óssea e melhorar a densidade mineral óssea em pacientes com AR, mas sem influenciar na progressão do dano radiológico⁶⁶.

Em modelo animal, o uso do Pamidronato na artrite inflamatória experimental pode prevenir a perda óssea através da inibição da atividade reabsortiva, porém o número de osteoclasto e o perímetro de erosão permaneceram aumentados quando comparados com um grupo controle⁶⁷.

Outro modelo de artrite em animal comparou a ação da Calcitonina, anti-TNF- α e o Ácido Zoledrônico (um bisfosfonato de terceira geração). Este estudo mostrou que o Ácido Zoledrônico pôde inibir parcialmente o dano de cartilagem e erosão óssea, diminuir o número de osteoclastos sinoviais e aumentar a massa óssea com redução dos parâmetros de reabsorção. Neste modelo o anti-TNF- α bloqueou completamente a inflamação sinovial, dano de cartilagem, erosão óssea e formação de osteoclastos sinoviais com pequeno efeito na massa óssea sistêmica. A Calcitonina não teve efeito em reduzir nenhum destes parâmetros⁶⁸.

Assim, o surgimento de novas estratégias terapêuticas com os biológicos como os anti-TNF- α e a OPG, que está em fase de pesquisa para o tratamento da osteoporose pós-menopausa, parece ser promissor para o controle tanto da inflamação quanto da osteoporose nestes pacientes⁶⁰. Isto já foi observado em estudo piloto aberto em 26 pacientes com AR ativa e refratária, onde a utilização do Infliximabe, um anticorpo monoclonal quimérico anti-TNF- α , demonstrou um aumento significativo de densidade mineral óssea em coluna lombar e colo femoral, com elevação de osteocalcina e diminuição de marcadores de reabsorção óssea⁶⁹.

Na artrite induzida por colágeno em animal, tanto a OPG e o anti-TNF- α preveniram a perda de massa óssea em camundongos comparados com solução salina (controle). Este aumento da densidade mineral óssea foi maior pelo uso da OPG ($p < 0,003$). O anti-TNF- α reduziu apenas parâmetros de inflamação clínica e histológica ($p < 0,02$ versus controle)⁷⁰.

Roldan et al.⁷¹ evidenciaram uma perda óssea rápida e precoce através da avaliação da espessura cortical combinada da diáfise da segunda metacarpo em pacientes com AR. A perda foi mais rápida naqueles com altos níveis de VHS e que utilizam GC, independente de outros fatores de risco. Essa redução óssea segue gradualmente mesmo após duas décadas, sugerindo que a inflamação sistêmica está associada à perda óssea cortical, não apenas do osso trabecular que é metabolicamente mais ativo.

Estes mecanismos de dano ósseo não ocorrem separadamente. Em alguns estudos parece haver uma forte correlação entre a osteoporose generalizada e a erosão óssea. Um grande estudo transversal em 925 pacientes com AR evidenciou que a presença de erosão óssea foi associada ao aumento da frequência de osteoporose tanto em coluna lombar e quadril⁷². Outro estudo confirmou esta associação entre erosão com alto índice de Larsen e baixa densidade mineral óssea em colo femoral de 373 pacientes com AR. Estes pacientes apresentavam baixa à moderada atividade da doença⁷³. O dano radiográfico ocorre precocemente nos pacientes e a maioria desses o desenvolve nos primeiros dois anos⁷⁴.

A maioria dos estudos que avalia a densidade mineral óssea na AR indica que ocorre também uma perda generalizada, sendo mais evidente em quadril e rádio do que na coluna. A etiologia desta perda óssea parece ser diferente da localizada ou peri-articular. A sua patogênese é multifatorial envolvendo não apenas fatores gerais, não específicos da doença (idade, sexo, estado de pós-menopausa). Há também a presença de fatores específicos desta enfermidade associados à sua atividade e evolução (especialmente a redução na mobilidade). Medicamentos como corticosteróides, methotrexate e ciclosporina também estão envolvidas no mecanismo de perda óssea nos pacientes com AR⁷⁵.

Alguns estudos relatam que os principais determinantes da perda óssea generalizada na AR são a atividade e duração da doença, a incapacidade funcional, imobilidade e o uso de GC^{72,74,76,77,78}. A relação da atividade da doença acarretando a perda óssea parece ser mais evidente no primeiro ano do diagnóstico da AR⁷⁹.

A importância relativa e absoluta destes fatores de risco não é conhecida completamente. A maioria dos autores revela que a perda óssea na AR é mais pronunciada nos pacientes tratados com GC, em mulheres na pós-menopausa, pacientes idosos e naqueles com severo envolvimento articular. Além do mais, os pacientes com AR têm maior risco de sofrerem quedas, o que pode estar associado à queda do estado geral, prejuízo

funcional e à atrofia muscular⁵⁹. O processo inflamatório como consequência da doença causa a injúria articular prejudicando a capacidade física, a força muscular e a mobilidade nos pacientes com AR, piorando, assim, o acometimento ósseo^{48,59}.

Vários estudos foram realizados com marcadores ósseos em pacientes com AR comparados com controles saudáveis. Estes sugerem que ocorre um desacoplamento entre a formação e a reabsorção óssea, observando um aumento da reabsorção óssea, especialmente na AR em atividade, o que acarretaria na perda óssea. Também foi demonstrada uma diminuição da formação óssea em alguns estudos^{58,79}.

Estudos confirmam que uma baixa massa óssea é freqüente em pacientes com AR, observando osteoporose em 12 a 15% na coluna lombar e 6 a 20% no quadril⁵⁷. Haugeberg et al.⁸⁰ observaram uma prevalência de osteoporose (T-score $\leq$ -2.5) de 14.7% em colo femoral (95% IC 11.1 – 18.3) e 16.8% em coluna (95% IC 13.1 – 25). Quando analisado pelo Z – score, ou seja, comparando com controles saudáveis ajustados para sexo e idade, a prevalência de osteoporose foi maior que o esperado, sendo encontrado 27.6% em colo femoral (95% IC 23.1 – 32.1), e 19.6% na coluna (95% IC 15.7 – 33.0). Além disto, Haugeberg et al.⁸⁰ observaram um aumento de duas vezes na prevalência de osteoporose nas mulheres. Nos homens com AR também foi observada uma maior redução de massa óssea quando comparados ao controle⁸¹.

Isto pode ser explicado, em parte, pela alta prevalência tanto da osteoporose e da AR em mulheres na pós-menopausa. Esta enfermidade surge como o principal acometimento ósseo na AR. O comprometimento de osso cortical e trabecular associa-se à alta taxa de remodelação óssea⁸². Estudos longitudinais mostram que altas taxas de perda óssea ocorrem na e coluna e quadril, especialmente em pacientes com AR de início recente comparados com controles⁵⁸. Essa perda óssea ocorre também em mulheres na pré-menopausa com AR de relativa curta duração, com baixa densidade mineral óssea em 25,6%⁸³.

Para alguns autores, o quadril parece ser o local mais confiável da ação deletéria da AR na massa óssea. Por ser uma região de osso predominantemente cortical, e diferentemente da vértebra, é menos susceptível à ação de outros fatores como a utilização de GC. Outro justifica esta diferença na coluna devido à possível associação com outras condições como artrose, aterosclerose e deformidade vertebral que prejudicariam a avaliação exata da DMO em coluna^{80,83}.

Sabemos que uma baixa massa óssea é um fator de risco bem reconhecido para fratura. Os pacientes com AR têm um risco relativo para fraturas cerca de 1,5 a 2,5 mais alto que indivíduos normais. Além da diminuição da massa óssea, uma alta taxa de quedas decorrentes do prejuízo funcional desses pacientes produz um incremento na taxa de fraturas^{58,76}.

As deformidades vertebrais estão associadas ao aumento da morbidade e mortalidade, além de serem fator de risco adicional para ocorrência de novas fraturas. Ortavik et al.⁷⁶ observaram que a ocorrência de fraturas vertebrais foi independente e esteve associada à idade, uso prolongado de GC, história de fratura não-vertebral prévia e baixa densidade mineral óssea.

A mais séria das fraturas é a de quadril contribuindo com alta morbimortalidade e altos custos. O seu risco é significativamente aumentado, e ocorre numa frequência 3x maior que a população normal^{82,84}. O seguimento dessas fraturas é complicado devido à baixa fixação do implante em um osso enfraquecido, o que acarreta em alta taxa de perda da fixação da fratura⁸⁵.

As fraturas de estresse freqüentemente mal diagnosticadas, também são comuns em pacientes com AR, ocorrendo particularmente em fíbula distal e tíbia. Outros locais comuns são colo femoral, metatarso, ramo púbico e esterno, contribuindo para importante causa de morbidade na AR^{86,87}.

A interpretação dos estudos da massa óssea na AR é difícil devido ao grande número de fatores que influenciam o metabolismo do esqueleto nesta

doença. Resultados conflitantes em relação ao uso de GC, influência do sexo e menopausa, efeito em esqueleto axial ou apendicular têm sido reportados. As diferenças destes resultados podem ser consequência dos diferentes tamanhos de amostra utilizados, metodologia e características da população estudada.

São poucos os estudos nacionais e internacionais que avaliam a relação da densidade mineral óssea (DMO) e composição corporal em pacientes com AR. Em recente estudo, Tourinho et al.⁸³ avaliaram a DMO em mulheres com AR. A exemplo dos estudos anteriormente reportados, estas pacientes exibiram DMO significativamente menor em coluna lombar quando foram comparadas com o grupo controle. Não houve, no entanto, a avaliação da composição corpórea na referida população.

Sabemos que a osteoporose constitui um problema de saúde pública mundial. Por outro lado, a literatura mostra dados bastante evidentes da influência da composição corporal na densidade mineral. Visto que a AR é uma enfermidade com prevalência significativa e associado ao fato destes pacientes apresentarem importante prejuízo da massa óssea, decidimos analisar o comportamento da DMO destas pacientes e a sua composição corporal. Este estudo também pretende analisar a relação do GC e outros fármacos habitualmente utilizados no tratamento desta doença com a DMO e composição corpórea.

2 – OBJETIVOS :

1 – Analisar a composição corporal (massa magra total, massa gorda total, percentual de gordura total) e DMO total e regional em mulheres com artrite reumatóide.

2 – Analisar a correlação entre a densidade mineral óssea do colo femoral, fêmur total, coluna lombar e corpo inteiro com as variáveis antropométricas, características demográficas, de atividade da doença, atividade física, ingesta de cálcio e dose de glicocorticóide.

3 – Verificar a correlação entre a massa magra total, massa gorda total e o percentual de gordura total e as características demográficas, atividade de doença, atividade física, ingesta de cálcio e dose de glicocorticóide nas mulheres com AR.

3 – MÉTODOS

3.1.Delineamento do estudo:

Este é um estudo transversal.

3.2.Pacientes:

Foram analisadas pacientes do sexo feminino com diagnóstico de Artrite Reumatóide definido pelos critérios classificatórios do American College of Rheumatology (ACR), maiores de 18 anos, acompanhadas no ambulatório do Serviço de Reumatologia do Hospital Heliópolis, São Paulo.

Os critérios de exclusão foram:

- Presença de história médica de doença endócrina (hipertireoidismo, hiperparatiroidismo, acromegalia, síndrome de Cushing).
- Outras doenças auto-imunes (LES, por exemplo).
- Antecedente de doença gastrointestinal (má absorção, gastrectomia, doença celíaca, hepatopatia crônica).
- Alcoolismo.

- Câncer.
- Outras doenças ósteo-metabólicas.
- Percentil gordura acima de 45% por dificultar a análise da composição corporal^{88,89}.

Das 200 pacientes cadastradas no ambulatório de AR, 120 pacientes concordaram em participar deste estudo. Trinta e sete pacientes foram excluídas, sendo que 29 por não preencheram os critérios necessários para esta pesquisa. Das 8 restantes, houve um óbito, duas realizaram cirurgia de correção articular com colocação de prótese e estavam imobilizadas, duas foram internadas, uma ficou grávida durante o período do estudo e duas tinham deformidade articular que impediram realização da densitometria.

3.3. Metodologia:

Esta pesquisa foi desenvolvida pela Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP), juntamente com o Serviço de Reumatologia do Hospital Heliópolis.

As entrevistas foram realizadas entre 20 de junho 2005 e 18 de janeiro de 2006. Inicialmente foi feito contato telefônico com as pacientes que estavam cadastradas no ambulatório de AR. Aquelas interessadas foram orientadas para comparecer ao Posto de Assistência Médica - Heliópolis

(PAM) para consulta previamente agendada. Este Posto de atendimento médico pertence ao Sistema Único de Saúde Pública e está localizado na região sul de São Paulo, e atende pacientes desta região, das cidades de Santo André, São Bernardo, São Caetano do Sul e Diadema.

Nesta primeira consulta, as pacientes foram apresentadas à pesquisa. As que concordaram em participar do estudo foram submetidas à assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo A). A seguir, responderam aos questionários European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS - Anexo B), avaliação da atividade da AR (Anexo C), HAQ (Anexo D), questionário sobre medicações em uso (Anexo E) e questionário de atividade física – Baecke (Anexo F), seguido da avaliação global da paciente pela escala analógica visual (Anexo G) e realizado exame físico articular (Anexo H).

Posteriormente, foram entrevistadas pela nutricionista que lhes aplicou um questionário de frequência alimentar - QFA (Anexo I). Nesta mesma consulta colheram sangue para análise de proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS) e dosagem de fator reumatóide (FR). Uma segunda consulta foi marcada para a realização da densitometria de corpo total, coluna e femoral além da radiografia lateral de coluna torácica e lombar.

A pesquisadora deste estudo consultou o prontuário do PAM Heliópolis de cada voluntária participante para obter as informações necessárias sobre toda medicação utilizada nos últimos 2 anos,

particularmente aquelas com ação no metabolismo ósseo: GC (dose atual e dose cumulativa), cálcio, vitamina D, estrógenos, andrógenos, diuréticos tiazídicos, bisfosfonatos, calcitonina, paratormônio (PTH), moduladores seletivos para receptores do estrógeno (SERMs), fluoreto de sódio e todos os DMARDs (Anexo E).

A – Questionários:

- O EVOS é resultado de um estudo multicêntrico internacional com o objetivo de determinar a prevalência e fatores de riscos relacionados à deformidade vertebral. Este já foi traduzido e validado para outras línguas incluindo o português. Inclui antecedentes pessoais e familiares, história de fraturas prévias, hábitos de vida (fumo e álcool), informações ginecológicas (menarca, menopausa, número de gestações, uso de anticoncepcional)⁹⁰.
- Um questionário sobre a AR foi aplicado em todas as pacientes para registro das informações. Obtivemos o tempo de duração da doença, classe funcional segundo os critérios de Steinbrocker⁹¹ e registramos os valores de VHS, reação em cadeia de polimerase (PCR) e Fator reumatóide (FR). Para avaliar a atividade da doença utilizamos o Disease Assessment Score (DAS 28) O cálculo do DAS28 utiliza 4 variáveis: número de articulações edemaciadas de 44 articulações, número de articulações dolorosas de 28 articulações⁹² além do valor do VHS e o resultado em mm da escala

analógica visual (VAS) para avaliação global de atividade da doença pelo paciente (Anexo G).

- A qualidade de vida na AR foi avaliada pelo Health Assessment Questionnaire (HAQ). O seu cálculo é feito através da média da pontuação de um total de 20 perguntas que avaliam o grau de dificuldade para realizar atividades diárias⁹³(Anexo D).

- As medicações utilizadas nos últimos 2 anos foram coletadas dos prontuários e registradas no Anexo E. Atenção especial foi dada à utilização de GC neste período.

- Para a avaliação da atividade física, utilizou-se o questionário de atividade física habitual de Baecke (Anexo F). Este instrumento já foi validado para homens adultos e idosos^{94,95} e já foi utilizado em estudo epidemiológico com homens do município de São Paulo. O escore total é calculado pela soma dos escores de atividades físicas ocupacionais, de exercícios físicos no lazer e atividades físicas de lazer e locomoção⁹⁶.

- Um questionário de frequência alimentar e de alimentação habitual foi aplicado para obtenção de dados de ingestão de cálcio na dieta (Anexo I). A avaliação da ingestão alimentar foi realizada pela nutricionista por meio de questionário de frequência alimentar (QFA) já validado⁹⁷. O QFA

foi escolhido pela sua habilidade em estimar durante um período considerável de tempo a ingestão habitual, além de ser fácil de usar, possuir um baixo custo e por ser facilmente aplicável em um grande número de participantes.

O questionário utilizado possui 62 itens alimentares, sendo um número adequado já que este questionário é validado para avaliar a ingestão alimentar de mulheres com osteoporose. Os dados obtidos no QFA serão convertidos em nutrientes com o auxílio do software Dietsys.

B. Exames de Imagem

1 - Radiografia:

Para avaliar a presença de fratura de coluna dorsal e lombar foi feito exame de radiografia, utilizando aparelho utilizando aparelho marca GE modelo MS18SM série 0056. Para a aquisição das imagens pela radiologia convencional da coluna vertebral foi utilizado a distância do tubo ao filme de 120 cm, com posicionamento de raio central perpendicularmente ao nível de T7 e cerca de 5 cm anterior ao processo espinhoso, centralizado na T7 em relação à coluna torácica. Em relação à coluna lombar, o raio foi centralizado na 2^a vértebra lombar, aproximadamente 5 cm da crista ilíaca.

As imagens foram examinadas apenas por um radiologista que caracterizou as deformidades (fraturas) em número, localização e severidade através dos critérios semi-quantitativo de Genant⁹⁸:

- Grau 0 = normal.
- Grau 1 = Redução de 20 a 25% na altura vertebral (anterior, média ou posterior).
- Grau 2 = Redução de 25 a 40% na altura vertebral (anterior, média ou posterior).
- Grau 3 = Redução maior de 40% na altura vertebral (anterior, média ou posterior).

2 - Densitometria óssea

A densidade mineral óssea do corpo inteiro, da coluna lombar (L₁-L₄) e do colo do fêmur, assim como as medidas de composição corpórea foram realizadas em um densitômetro de dupla emissão de raio-X, modelo DPX IQ (LUNAR Corp., Madison, WI, fabricado nos Estados Unidos).

Mensalmente, foi realizado um controle de calibração de funcionamento do aparelho utilizando um modelo de alumínio fornecido pelo próprio fabricante⁹⁹. Este apresenta um valor nominal de densidade de 1,215 g/cm². Este modelo de alumínio foi construído para simular as vértebras lombares (L1-L4) no processo de absorção/espalhamento dos fótons de raio X. O coeficiente de variação das medidas densitométricas na

Unidade de densitometria do Posto de assistência médica do Heliópolis foi inferior a 1% em coluna lombar e corpo total e menor de 2% em relação ao fêmur.

As aquisições do exame foram feitas por uma única técnica, assim como a análise das imagens que foi realizada por um único profissional médico.

C - Medidas Antropométricas:

A aferição do peso foi feita utilizando balança de consultório (Filizola®) e da altura por um estadiômetro marca Seca. O peso foi medido em quilos (Kg) com aproximação de 100 g e a altura em centímetros com aproximação de 1cm. Todas as medidas foram obtidas durante a realização da densitometria.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela razão do peso em kilogramas (kg) e o quadrado da altura (m^2).

3.4 -Variáveis de Estudo:

- Variáveis Dependentes:

1. DMO (densidade mineral óssea) em g/cm^2 :

- Densidade mineral óssea do corpo total (DMOCT)
- Densidade mineral óssea da coluna lombar (DMOCL)
- Densidade mineral óssea do colo do fêmur (DMOCF)
- Densidade mineral óssea de fêmur total (DMOFT)

2. Medidas de composição corporal:

- Massa magra total (MMT) em grama (g)
- Massa gorda total (MGT) em (g)
- Percentual de gordura total (% Gordura) em (%)

- Variáveis Independentes:

- 1• Idade: expressa em anos completos
- 2• Raça: classificada a raça como branca (BR) pela ausência da raça negra nos familiares de primeira geração, e raça não branca (NBR) na presença de negros na família
- 3• Medidas antropométricas: altura em centímetros(cm)
peso em gramas (g), índice de massa corpórea (IMC) em g/cm^2
- 4• Status de menopausa: As participantes foram criteriosamente selecionadas em mulheres pré-menopausa e mulheres pós- menopausa. Foi

considerado status de pós-menopausa aquelas mulheres com amenorréia maior ou igual a um período de 01 ano¹⁰⁰

5• Tempo de exposição ao estrógeno: Foi calculado baseado na diferença entre a idade da menarca e a idade do início da menopausa nas pacientes menopausadas e naquelas não menopausadas, entre idade atual e idade de menarca

6• Fratura pessoal

7• Fratura familiar

8• Duração de AR em anos

9• Classe funcional da AR: 1, 2, 3 e 4

10• DAS28: escore

11• PCR: positivo quando superior a 6 UI/mL e negativo caso contrário

12• HAQ: escore

13• Fator reumatóide positivo quando superior a 8UI/mL e negativo caso contrário

14• Dose de GC atual (média em 3 meses)

16• Dose de GC acumulada em 2 anos

15• Deformidade vertebral (fratura) (Grau 0, 1 ,2 ou 3)

16• Atividade física (Baecke): escore

17• Cálcio ingerido (dieta)

O cálculo da dose de GC foi obtido em relação a sua equivalência à prednisona. A dose atual foi calculada como a média em mg utilizada nos últimos 3 meses. A dose cumulativa correspondeu à soma em mg de todo GC utilizado, incluindo aqueles usados em infiltração articular durante os últimos 2 anos. Os dados foram coletados de prontuários médicos.

3.5. Análise Estatística

A caracterização da amostra foi feita por meio de proporções, média, desvio-padrão, mediana e valores mínimos e máximos.

O teste de Kolmogorov Smirnov foi utilizado para avaliar a aderência das variáveis à distribuição normal. Para todas as variáveis que apresentaram aderência normal à distribuição foram utilizados testes paramétricos na referida análise.

Para comparar as diferenças entre variáveis da composição corporal foram utilizados o testes t-Student (variável com 2 categorias) ou análise de variância a um fator - ANOVA (variável com 3 ou mais categorias).

A correlação entre as variáveis dependentes e as variáveis independentes quantitativas foi estimada utilizando o coeficiente de correlação de Pearson (r).

Finalmente, para fazer a análise conjunta dos fatores associados à composição corporal das pacientes com AR foi utilizada a análise de regressão linear múltipla. Foi considerada variável dependente cada uma

das medidas da composição corporal e foi feito um modelo para cada uma das 7 medidas deste estudo: densidade mineral óssea total , colo de fêmur, fêmur total e coluna lombar, massa magra total, massa gorda total, e percentual de gordura. Para esta etapa, foram selecionadas as variáveis independentes que tiveram $p < 0,200$ no teste t-Student, ANOVA, ou na análise do coeficiente de correlação.

O processo de modelagem múltipla foi o *stepwise forward*, onde a partir da variável mais significativa (menor valor de p), foram acrescentadas as demais, uma a uma. A variável que permaneceu no modelo múltiplo final foi a que se mostrou estatisticamente significativa ($p < 0,050$) ou aquela utilizada como variável de ajuste.

3.6. Questões éticas

O estudo foi submetido e aprovado pelas Comissões de Ética em Pesquisa do Hospital Heliópolis e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) (apêndices 1 e 2).

Este estudo não envolveu riscos esperados. Não houve indenização para esta pesquisa por não se esperar nenhum problema na realização dos exames. Os resultados de densitometria óssea, exame laboratoriais e radiografia de coluna foram fornecidos às pacientes em um segundo momento. Aquelas que apresentaram alguma anormalidade, principalmente em relação à osteoporose, foram encaminhadas para receber orientação e

tratamento adequados no setor de Reumatologia do Hospital Heliópolis. Além disso, foi fornecido orientação dietética para melhoria da ingestão de cálcio, auxiliando, assim, a prevenção e tratamento da osteoporose.

4 – RESULTADOS

4.1 – Caracterização da Amostra:

Do total de 83 mulheres que participaram do estudo, 62 (74,7%) eram brancas e 21 (25,3%) não brancas. A idade média foi de 53,9 anos (dp=desvio padrão=9,86 anos), a mediana de foi de 55,1 anos (variação: 27 a 74 anos). O IMC variou de 16 a 44 kg/m^2 , com média de 26,8 kg/m^2 e mediana de 26,5 kg/m^2 . Destas pacientes, 56 estavam na pós-menopausa (67,5%), enquanto que 27 pacientes eram pré-menopausadas (32,5%) (Dados não mostrados).

Em relação à doença, a média de duração da AR foi de 7,73 anos (dp=6,52 anos), com mediana 6,0 anos (variação de 6 meses a 27 anos). Quarenta pacientes (48,2%) tinham classe funcional 1. Outras 15 pacientes apresentavam classe funcional 2 (18,1%), 27 (32,5%) classe funcional 3 e apenas uma (1,2%) tinha classe funcional 4. O DAS28 variou de 1,66 a 7,01, com média de 4,78 (dp=1,26) e mediana de 5,06. O HAQ teve variação de 0 a 2,750, com média de 0,960 (dp=0,746) e mediana de 0,750. O FR esteve presente em 59 pacientes (71,1%) e o PCR foi positivo em 50 mulheres (60,2%) (Dados não mostrados).

A prevalência de osteoporose entre as pacientes menopausadas (56 pacientes) foi de 21,4% (12 pacientes) e foi semelhante em coluna lombar e colo do fêmur. Destas pacientes, 26 (46,4%) apresentaram osteopenia e 18 (32,1%) apresentaram valores normais. Deformidade vertebral esteve

presente em 5 mulheres (6,0%) e todas tinham grau 1 de Genant (Dados não mostrados).

Tabela 1 - Estatística descritiva das características demográficas, antropométricas, medidas de tendência central e dispersão para a composição corporal e densidade mineral óssea em mulheres com artrite reumatoide (n=83) - São Paulo – 2007

Variável	Média (DP)	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	53,9 (9,86)	55,1	27	74
Idade de menarca (anos)	13,2 (1,9)	13,0	9	19
Idade da menopausa (anos)	46,1 (5,2)	45,0	31	56
Peso (kg)	64,3 (13,4)	63,0	37	108
Altura (cm)	154,9 (5,6)	155,0	139,0	170,0
IMC (kg/m ²)	26,8 (19,8)	26,5	16,0	44,0
Massa gorda total (g)	20.586,14(8.637)	19031	3.432	45.538
Massa magra total (g)	41.227,66 (5.482)	41.278	26.246	55.899
Percentual gordura total (% Gordura)	32,0 (7.81)	31,4	8,5	44,9
DMO coluna (L1-L4) DMOCL (g/cm ²)	0,974 (0,191)	0,993	0,780	1,385
DMO colo fêmur DMOCF (g/cm ²)	0,854 (0,169)	0,862	0,468	1,278
DMO fêmur total DMOFT (g/cm ²)	0,882(0,168)	0,880	0,539	1,311
DMO corpo total DMOT (g/cm ²)	1,041 (0,109)	1,057	0,771	1,320

NOTA: IMC = índice de massa corpórea

DP= desvio padrão

4.2 – Análise dos fatores determinantes da densidade mineral óssea total (DMOT):

O valor de DMO total variou de $0,771\text{g/cm}^2$ a $1,320\text{g/cm}^2$, com média de $1,041\text{g/cm}^2$ ($dp=0,109\text{ g/cm}^2$) e mediana de $1,057\text{g/cm}^2$. Esta variável teve aderência à distribuição normal ($p=0,685$) (Dados não mostrados).

As mulheres não menopausadas mostraram maiores valores das médias de DMOT em relação aquelas menopausadas ($p<0,001$). Estes achados foram estatisticamente significantes (Tabela 2). Não se observou diferença em relação à raça ($p=0,321$), fratura atraumática ($p=0,622$), fratura familiar após 50 anos ($p=0,591$), FR ($p=0,626$) e classe funcional ($p=0,182$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Estatística descritiva da densidade mineral óssea total DMOT segundo as características demográficas e clínicas

Variável	Categoria	Nº	Média (dp)	p
Raça	Branca	62	1,03410 (0,09950)	0,321
	Não branca	21	1,06157 (0,13368)	
Fratura atraumática	Não	72	1,03872 (0,10858)	0,622
	Sim	11	1,05627 (0,11562)	
Está na menopausa	Não	27	1,09470 (0,06860)	<0,001
	Sim	56	1,01518 (0,11569)	
Fratura na família após 50 anos	Não	72	1,04358 (0,10763)	0,591
	Sim	11	1,02445 (0,12153)	
Fator reumatóide	Negativo	24	1,03183 (0,09655)	0,626
	Positivo	59	1,04480 (0,11420)	
Classe funcional	1	40	1,03187 (0,09500)	0,182
	2	15	1,08807 (0,11979)	
	3 + 4	28	1,02896 (0,10897)	

Houve correlação **negativa** entre a DMOT e idade ($r=-0,42$; $p<0,001$) e a duração da doença ($r=-0,30$; $p=0,006$). A correlação da DMOT foi **positiva** para o IMC ($r=+0,47$; $p<0,001$), dose de corticóide em três meses

($r=+0,21$; $p = 0,050$) e atividade física ($r=+0,28$; $p=0,010$). Estes valores mostraram significância estatística ($p<0,05$) (Tabela 3).

Na análise múltipla (Tabela 4), verifica-se que foram fatores determinantes independentes e significativos para a DMOT a idade ($\beta=-0,0046$; $p<0,001$), o IMC ($\beta=+0,0093$; $p<0,001$) e duração da AR ($\beta=-0,0029$; $p=0,047$). Para cada ano de idade, diminuiu, em média, 0,0046 na DMOT. Para cada 1 de IMC, houve aumento médio de 0,0093 na DMOT. A cada ano de AR houve diminuição, em média, de 0,0029 na DMOT.

Tabela 3 - Coeficientes de correlação (r) entre a densidade mineral óssea total (DMOT) e as variáveis de estudo (quantitativas)

Variável	r	(p)
Idade	-0,42	(<0,001)
IMC	+0,47	(<0,001)
Tempo Exposição E ₂	+0,02	(0,848)
HAQ	+0,05	(0,681)
DAS 28	+0,14	(0,201)
Dose GC 3 Meses	+0,21	(0,050)
Dose GC Acumulada	-0,04	(0,721)
Duração da AR	-0,30	(0,006)
Ingesta Cálcio	+0,19	(0,081)
Atividade Física	+0,28	(0,010)

Tabela 4 - Resultado final da análise múltipla dos fatores determinantes da DMOT

Variável	Coeficiente de regressão (β)	p
Idade	-0,0046	<0,001
IMC	+0,0093	<0,001
Duração da AR	-0,0029	0,001

NOTA: $p(\text{modelo}) < 0,001$ e $r^2(\text{ajustado}) = 0,42$

4.3 – Análise dos fatores determinantes da densidade mineral óssea de colo de fêmur (DMOCF):

O valor de DMO de colo variou de $0,468\text{g/cm}^2$ a $1,278\text{g/cm}^2$, com média de $0,854\text{g/cm}^2$ ($dp=0,169\text{g/cm}^2$) e mediana de $0,862\text{g/cm}^2$. Esta variável teve aderência à distribuição normal ($p=0,582$) (Dados não mostrados).

As mulheres que não se encontravam na menopausa ($p=0,025$) apresentaram valores maiores da média de DMOCF quando comparadas às pós-menopausadas. Não se observou diferença em relação à raça ($p=0,533$), fratura atraumática ($p=0,953$), fratura familiar após 50 anos ($p=0,279$), à classe funcional ($p=0,410$) e ao FR ($p=0,983$) (Tabela 5).

Tabela 5 - Estatística descritiva da DMOCF segundo as características demográficas e clínicas

Variável	Categoria	n	Média (dp)	p
Raça	Branca	62	0,84723 (0,16673)	0,533
	Não branca	21	0,91312 (0,19116)	
Fratura atraumática	Não	72	0,85444 (0,17463)	0,953
	Sim	11	0,85118 (0,13230)	
Está na menopausa	Não	27	0,91359 (0,15576)	0,025
	Sim	56	0,82529 (0,16882)	
Fratura na família após 50 anos	Não	72	0,86190 (0,16907)	0,279
	Sim	11	0,80236 (0,16641)	
Fator reumatóide	Negativo	24	0,85463 (0,15969)	0,983
	Positivo	59	0,85376 (0,17389)	
Classe funcional	1	40	0,83713 (0,14129)	0,410
	2	15	0,90553 (0,22321)	
	3 + 4	28	0,85054 (0,17349)	

Houve correlação **negativa** estatisticamente significativa entre DMOCF e idade ($r = -0,45$; $p < 0,001$) e duração da doença ($r = -0,23$; $p = 0,032$). Esta correlação foi **positiva** para o IMC ($r = +0,44$; $p < 0,001$), dose de corticóide em 3 meses ($r = +0,25$; $p = 0,020$) e atividade física ($r = +0,25$; $p = 0,023$) (Tabela 6).

Na análise múltipla (Tabela 7), verifica-se que foram fatores determinantes independentes e significativos para a DMO do colo de fêmur a idade ($\beta=-0,0078$; $p<0,001$) e o IMC ($\beta=+0,0139$; $p<0,001$). Para cada ano, diminuiu, em média, 0,0078 na DMOCF. Para cada 1 de IMC, houve aumento médio de 0,0139 na DMOCF. Este modelo foi ajustado pela duração da AR.

Tabela 6 - Coeficientes de correlação (r) entre a DMOCF e as variáveis de estudo (quantitativas)

Variável	r	(p)
Idade	-0,45	(<0,001)
IMC	+0,44	(<0,001)
Tempo Exposição E ₂	-0,14	(0,195)
HAQ	+0,07	(0,555)
DAS 28	+0,18	(0,111)
Dose GC 3 Meses	+0,25	(0,020)
Dose GC Acumulada	-0,07	(0,517)
Duração da AR	-0,23	(0,032)
Ingesta Cálcio	+0,07	(0,535)
Atividade Física	+0,25	(0,023)

Tabela 7 - Resultado final da análise múltipla dos fatores determinantes da DMOCF

Variável	Coeficiente de regressão (β)	p
Idade	-0,0078	<0,001
IMC	+0,0139	<0,001
Duração da AR	-0,0028	0,224

NOTA: $p(\text{modelo}) < 0,001$ e $r^2(\text{ajustado}) = 0,41$

4.4 – Análise dos fatores determinantes com a densidade mineral óssea de fêmur total (DMOFT):

O valor de DMOFT variou de $0,539\text{g/cm}^2$ a $1,311\text{g/cm}^2$, com média de $0,882\text{g/cm}^2$ ($dp=0,168\text{g/cm}^2$) e mediana de $0,880\text{g/cm}^2$. Esta variável teve aderência à distribuição normal ($p=0,988$) (Dados não mostrados).

As mulheres que não estavam na menopausa apresentaram maiores valores de DMOFT ($p=0,047$) comparadas com as pós-menopausadas. Estes valores foram de significância estatística. Não se observou diferença em relação à raça ($p=0,598$), fratura atraumática ($p=0,961$), fratura familiar após 50 anos ($p=0,167$), à classe funcional ($p=0,216$) e ao FR ($p=0,904$).

Tabela 8 - Estatística descritiva da DMOFT segundo as características demográficas e clínicas

Variável	Categoria	Nº.	Média (dp)	p
Raça	Branca	62	0,87665 (0,16152)	0,598
	Não branca	21	0,94327 (0,19110)	
Fratura atraumática	Não	72	0,88271 (0,17417)	0,961
	Sim	11	0,88000 (0,12723)	
Está na menopausa	Não	27	0,93496 (0,14982)	0,047
	Sim	56	0,85698 (0,17169)	
Fratura na família após 50 anos	Não	72	0,89235 (0,16580)	0,167
	Sim	11	0,81691 (0,17595)	
Fator reumatóide	Negativo	24	0,87883 (0,14327)	0,904
	Positivo	59	0,88378 (0,17826)	
Classe funcional	1	40	0,87362 (0,14201)	0,216
	2	15	0,94987 (0,22551)	
	3 + 4	28	0,85864 (0,16442)	

Houve correlação **negativa** estatisticamente significativa entre DMOFT e idade ($r = -0,40$; $p < 0,001$) e duração da doença ($r = -0,25$; $p = 0,024$). A atividade física e o IMC apresentaram correlação **positiva** com

a DMOFT ($r=+0,49$; $p<0,001$) e ($r=+0,31$; $p=0,004$) respectivamente. (Tabela 9).

Tabela 9 - Coeficientes de correlação (r) entre a DMOFT e as variáveis de estudo (quantitativas)

Variável	r	(p)
Idade	-0,40	(<0,001)
IMC	+0,49	(<0,001)
Tempo Exposição E ₂	-0,12	(0,276)
HAQ	+0,04	(0,719)
DAS 28	+0,15	(0,170)
Dose GC 3 Meses	+0,18	(0,097)
Dose GC Acumulada	-0,14	(0,215)
Duração da AR	-0,25	(0,024)
Ingesta Cálcio	+0,13	(0,258)
Atividade Física	+0,31	(0,004)

Na análise múltipla (Tabela 10), verifica-se que foram fatores determinantes independentes e significativos para a DMOFT a idade ($\beta=-0,0059$; $p<0,001$), o IMC ($\beta=+0,0152$; $p<0,001$) e atividade física

($\beta=+0,0285$; $p=0,029$). Sendo este modelo também ajustado para a duração da AR.

Para cada ano, diminuiu, em média, 0,0059 na DMOFT. Para cada 1 de IMC, houve aumento médio de 0,0152 na DMOFT. Para cada 1 no escore de atividade física de Baecke, houve aumento médio de 0,0285 na DMOFT.

Tabela 10 - Resultado final da análise múltipla dos fatores determinantes da DMOFT

Variável	Coeficiente de regressão (β)	p
Idade	-0,0059	<0,001
IMC	+0,0152	<0,001
Atividade Física	+0,0285	0,029
Duração da AR	-0,0023	0,298

NOTA: $p(\text{modelo}) < 0,001$ e $r^2(\text{ajustado}) = 0,43$

4.5 – Análise dos fatores determinantes com a DMO de coluna lombar (DMOCL) ($L_1 - L_4$):

O valor de DMOCL variou de $0,780\text{g/cm}^2$ a $1,385\text{g/cm}^2$, com média de $0,974\text{g/cm}^2$ ($dp=0,273\text{g/cm}^2$) e mediana de $0,993\text{g/cm}^2$. Esta variável teve aderência à distribuição normal ($p=0,990$) (Dados não mostrados).

Na análise de DMOCL, observou-se diferença estatisticamente significativa nas médias em relação à classe funcional ($1<2$ $p=0,035$). Não se observou diferença em relação à raça ($p=0,741$), menopausa ($p=0,449$), fratura atraumática ($p=0,489$), fratura familiar após 50 anos ($p=0,130$) e FR ($p=0,456$) (Tabela 11).

Não houve correlação estatisticamente significativa entre DMOCL e as demais variáveis analisadas (Tabela 12). Na análise múltipla, nenhuma variável demonstrou significância (Dados não mostrados).

Tabela 11. Estatística descritiva da DMOCL ($L_1 - L_4$) segundo as características demográficas e clínicas

Variável	Categoria	Nº	Média (dp)	p
Raça	Branca	62	0,97929 (0,25744)	0,7416
	Não branca	21	1,14658 (0,24297)	
Fratura atraumática	Não	72	0,96532 (0,28247)	0,489
	Sim	11	1,06291 (0,20843)	
Está na menopausa	Não	27	1,00637 (0,34859)	0,449
	Sim	56	0,95762 (0,22960)	
Fratura na família após 50 anos	Não	72	0,99124 (0,24583)	0,130
	Sim	11	0,85727 (0,40497)	
Fator reumatóide	Negativo	24	1,00871 (0,14313)	0,456
	Positivo	59	0,95915 (0,31042)	
Classe funcional	1	40	0,91352 (0,30750)	1<2(p=0,035)
	2	15	1,11700 (0,15625)	

Tabela 12 - Coeficientes de correlação (r) entre a densidade mineral óssea de L₁–L₄ e as variáveis de estudo (quantitativas)

Variável	r	(p)
Idade	-0,16	(0,148)
IMC	+0,15	(0,179)
Tempo Exposição E ₂	+0,14	(0,205)
HAQ	+0,12	(0,272)
DAS 28	-0,01	(0,949)
Dose GC 3 Meses	+0,09	(0,435)
Dose GC Acumulada	-0,05	(0,627)
Duração AR	-0,18	(0,095)
Ingesta de Cálcio	-0,03	(0,818)
Atividade Física	+0,07	(0,543)

4.6 – Análise dos fatores determinantes da massa magra total (MMT):

O valor da massa magra total variou de 26246g a 55899g, com média de 41227,66 g (dp=5482,55g) e mediana de 41278g. Esta variável teve aderência à distribuição normal (p=0,976) (Dados não mostrados).

Ao se analisar a MMT, não se observou diferença estatisticamente significativa em relação às médias no que se refere à raça ($p=0,890$), estado de menopausa ($p=0,451$), fratura atraumática ($p=0,326$), fratura familiar após 50 anos ($p=0,982$), classe funcional ($p=0,707$) e fator reumatóide ($p=0,362$) (Tabela 13).

Tabela 13 - Estatística descritiva da MMT segundo as características demográficas e clínicas

Variável	Categoria	Nº.	Média (dp)	p
Raça	Branca	62	41276,47 (5566,55)	0,890
	Não branca	21	41083,57 (5357,35)	
Fratura atraumática	Não	72	41082,65 (5781,57)	0,326
	Sim	11	42176,82 (2829,70)	
Está na menopausa	Não	27	41993,59 (7071,27)	0,451
	Sim	56	40858,38 (4555,18)	
Fratura na família após 50 anos	Não	72	41233,07 (5466,65)	0,982
	Sim	11	41192,27 (5856,48)	
Fator reumatóide	Negativo	24	40361,46 (4057,13)	0,362
	Positivo	59	41580,02 (5960,88)	
Classe funcional	1	40	40784,90 (5796,15)	0,707
	2	15	42155,40 (4667,26)	
	3 + 4	28	41363,18 (5538,86)	

Houve correlação **positiva** estatisticamente significativa entre a massa magra total e IMC ($r = +0,73$; $p < 0,001$) e ingestão de cálcio ($r = +0,26$; $p = 0,018$).

Tabela 14 - Coeficientes de correlação (r) entre a MMT e as variáveis de estudo (quantitativas)

Variável	r	(p)
Idade	-0,16	(0,148)
IMC	+0,73	(<0,001)
Tempo Exposição E ₂	-0,12	(0,262)
HAQ	+0,15	(0,171)
DAS 28	+0,09	(0,393)
Dose GC 3 Meses	+0,05	(0,682)
Dose GC Acumulada	-0,17	(0,118)
Duração da AR	-0,07	(0,507)
Ingestão de Cálcio	+0,26	(0,018)
Atividade Física	+0,04	(0,726)

Na análise múltipla (Tabela 15), verifica-se que foram fatores determinantes independentes e significativos para a MMT a idade ($\beta = -101,503$; $p = 0,012$), o IMC

($\beta=+759,847$; $p<0,001$) e dose de GC nos últimos 3 meses ($\beta=-0,473$; $p=0,008$). Cada ano de idade diminuiu, em média, 101,503 na massa magra total. Para cada 1 de IMC, houve aumento médio de 759,847 na massa magra total. Para cada 1mg de GC nos últimos 3 meses, houve diminuição média de 0,473 na MMT.

Tabela 15 - Resultado final da análise múltipla dos fatores determinantes da MMT

Variável	Coeficiente de regressão (β)	p
Idade	-101,503	0,012
IMC	+759,847	<0,001
Dose GC em 3 meses	-0,473	0,008

NOTA: $p(\text{modelo})<0,001$ e $r^2(\text{ajustado})=0,58$

4.7 – Análise dos fatores determinantes com a massa gorda total (MGT):

O valor da massa gorda total variou de 3432g a 45536g, com média de 20586,14g ($dp=8637,26g$) e mediana de 19031g. Esta variável teve aderência à distribuição normal ($p=0,241$) (Dados não mostrados).

Ao se analisar a MGT, observou-se diferença estatisticamente significativa nas médias em relação à classe funcional ($1<2$ $p=0,038$) e ao Fator reumatóide (FR + > FR -;

p=0,013). Não se evidenciou diferença em relação à raça (p=0,699), estado de menopausa (p=0,677), fratura atraumática (p=0,680) e fratura familiar após 50 anos (p=0,867) (Tabela 16).

Tabela 16 - Estatística descritiva da MGT segundo as características demográficas e clínicas

Variável	Categoria	Nº.	Média (dp)	p
Raça	Branca	62	20801,06 (9002,04)	0,699
	Não brancas	21	19951,62 (7625,01)	
Fratura atraumática	Não	72	20740,49 (8981,84)	0,680
	Sim	11	19575,91 (6136,98)	
Está na menopausa	Não	27	21229,81 (10537,02)	0,677
	Sim	56	20275,80 (7644,43)	
Fratura na família após 50 anos	Não	72	20648,96 (8573,88)	0,867
	Sim	11	20175,00 (9465,37)	
Fator reumatóide	Negativo	24	17307,58 (6659,04)	0,013
	Positivo	59	21919,80 (9034,97)	
Classe funcional	1	40	18410,20 (7782,49)	1<2(p=0,038)
	2	15	24758,80 (9179,44)	
	3 + 4	28	21459,29 (8826,91)	

Houve correlação **positiva** estatisticamente significativa entre a massa gorda total e IMC ($r=+0,93$; $p<0,001$), HAQ ($r=+0,23$; $p=0,036$), DAS 28 ($r=+0,22$; $p=0,045$), dose de GC em três meses ($r=+0,21$; $p=0,052$) e ingestão de cálcio ($r=+0,29$; $p=0,008$) (Tabela 17).

Tabela 17 - Coeficientes de correlação (r) entre a MGT e as variáveis de estudo (quantitativas)

Variável	r	(p)
Idade	+0,04	(0,732)
IMC	+0,93	(<0,001)
Tempo Exposição E ₂	+0,12	(0,298)
HAQ	+0,23	(0,036)
DAS 28	+0,22	(0,045)
Dose GC em 3 Meses	+0,21	(0,052)
Dose GC Acumulada	+0,12	(0,267)
Duração AR	-0,14	(0,210)
Ingestão de Cálcio	+0,29	(0,008)
Atividade Física	+0,01	(0,972)

Na análise múltipla (Tabela 18), verifica-se que o único fator determinante independente e significativo para a MGT foi o IMC ($\beta=+1478,860$; $p<0,001$), sendo que para cada 1 de IMC, houve aumento

médio de 1478,860 na massa gorda total. As variáveis idade, dose de GC nos últimos 3 meses e DAS 28 permaneceram no modelo múltiplo como variáveis de ajuste.

Tabela 18 - Resultado final da análise múltipla dos fatores determinantes da MGT

Variável	Coeficiente de regressão (β)	p
Idade	+38,262	0,327
IMC	+1478,860	<0,001
Dose GC em 3 meses	+173,510	0,110
DAS 28	+146,757	0,633

NOTA: $p(\text{modelo}) < 0,001$ e $r^2(\text{ajustado}) = 0,86$

4.8 – Análise dos fatores determinantes do percentual de gordura:

O valor do percentual de gordura total variou de 8,5% a 44,9%, com média de 32,03% ($dp=7,81\%$) e mediana de 31,40%. Esta variável teve aderência à distribuição normal ($p=0,710$) (Dados não mostrados).

Ao se analisar o percentual de gordura, observamos diferença estatisticamente significativa nas médias em relação ao fator reumatóide (FR + > FR - ; $p=0,030$) e à classe funcional ($1 < 2$ $p=0,037$). Não se observou diferença em relação à raça ($p=0,809$), ao estado

de menopausa ($p=0,952$), fratura atraumática ($p=0,686$) e fratura familiar após 50 anos ($p=0,766$) (Tabela 19).

Tabela 19 - Estatística descritiva do percentual de gordura segundo as características demográficas e clínicas

Variável	Categoria	Nº	Média (dp)	p
Raça	Branca	62	32,153 (7,953)	0,809
	Não branca	21	31,671 (7,558)	
Fratura atraumática	Não	72	32,168 (8,013)	0,686
	Sim	11	31,136 (6,596)	
Está na menopausa	Não	27	31,952 (8,708)	0,952
	Sim	56	32,070 (7,425)	
Fratura na família após 50 anos	Não	72	32,132 (7,714)	0,766
	Sim	11	31,373 (8,798)	
Fator reumatóide	Negativo	24	29,129 (7,940)	0,030
	Positivo	59	33,212 (7,509)	
Classe funcional	1	40	29,982 (7,495)	1<2 ($p=0,037$)
	2	15	35,753 (7,391)	
	3 + 4	28	32,964 (7,814)	

Houve correlação **positiva** estatisticamente significativa entre o percentual de gordura e dose de GC em três meses ($r=+0,22$; $p=0,044$), dose de GC acumulado ($r=+0,28$; $p=0,011$), IMC ($r=+0,82$; $p<0,001$) e ingesta de cálcio ($r = +0,21$; $p = 0,052$). (Tabela 20)

Tabela 20 - Coeficientes de correlação (r) entre o percentual de gordura e as variáveis de estudo (quantitativas)

Variável	r	(p)
Idade	+0,14	(0,208)
IMC	+0,82	(<0,001)
Tempo Exposição E ₂	+0,21	(0,059)
HAQ	+0,17	(0,121)
DAS 28	+0,21	(0,058)
Dose GC 3 Meses	+0,22	(0,044)
Dose GC Acumulada	+0,28	(0,011)
Duração da AR	-0,12	(0,298)
Ingesta Cálcio	+0,21	(0,052)
Atividade Física	-0,03	(0,805)

Na análise múltipla (Tabela 21), verifica-se que foram fatores determinantes independentes e significativos para o percentual de gordura,

o IMC ($\beta=+1,162$; $p<0,001$), a dose de corticóide nos últimos 2 anos ($\beta=+0,0008$; $p<0,001$) e o tempo de exposição ao estrógeno ($\beta=+0,164$; $p=0,049$). Para cada 1 de IMC, houve aumento médio de 1,162 no percentil de gordura. Para cada 1mg de GC acumulado nos últimos 2 anos, houve aumento médio de 0,0008 no percentil de gordura. Para cada ano de exposição ao estrógeno, aumentou, em média, 0,164 no percentil de gordura. As variáveis idade e DAS 28 ficaram no modelo múltiplo final como variáveis de ajuste.

Tabela 21.- Resultado final da análise múltipla dos fatores determinantes do percentual de gordura

Variável	Coeficiente de regressão (β)	p
Idade	+0,075	0,149
IMC	+1,162	<0,001
Dose GC em 2 anos	+0,0008	<0,001
DAS 28	+0,262	0,491
Tempo Exposição E ₂	+0,164	0,049

NOTA: $p(\text{modelo})<0,001$ e $r^2(\text{ajustado})=0,75$

4.9. Resumo das análises da relação entre DMO, composição corporal e as características demográficas e clínicas de pacientes com AR:

A idade teve efeito negativo na DMOT, DMOCF, DMOFT e MMT. O IMC mostrou efeito positivo em todas as variáveis de DMO e de composição corporal. A duração da AR teve efeito negativo apenas na DMOT. A atividade física apresentou efeito positivo na DMOFT. A dose de GC dos últimos 3 meses mostrou efeito negativo na MMT, e a dose dos últimos 2 anos teve efeito positivo no percentual de gordura. Por fim, a exposição ao estrógeno teve efeito positivo no percentual de gordura (Figura 1).

Figura 1 . Resumo dos resultados das análises múltiplas dos determinantes da densidade mineral óssea e da composição corporal em mulheres com AR

Variável	DMOT	DMO colo	DMO quadril	DMO coluna	MMT	MGT	% gordura
Idade	↓	↓	↓		↓		
IMC	↑	↑	↑		↑	↑	↑
Atividade física			↑				
Duração da AR	↓						
Dose GC 3 meses					↓		
Dose GC 2 anos							↑
Exposição Estrógeno							↑

□↓ Efeito negativo

□↑ Efeito positivo

5 – DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que avaliou a composição corporal em mulheres brasileiras com AR.

As voluntárias apresentaram uma média de idade de 53,9 anos. A exemplo do que ocorre universalmente^{101,102,103}, a análise da DMO de nossas pacientes em função da idade mostrou uma correlação negativa.

Observamos que a raça branca não apresentou correlação com a DMO das nossas pacientes. O efeito da raça nas medidas de DMO é bastante conhecido, com comprovada influência no pico de massa óssea^{104,105,106,107,108,109}. As diferenças antropométricas e de crescimento entre brancos e não brancos têm sido observadas em vários estudos incluindo o NHANES III¹⁰⁸. Em 1997, Bell et al.¹⁰³ estudaram o acúmulo de massa esquelética corpórea total em 773 estudantes americanas do 3 e 4 grau (primário) e concluíram que a massa magra deve contribuir para um maior pico de massa óssea nas crianças negras. Os negros apresentam maior densidade em todos os ossos independente de estarem ou não sob a ação de carga e maior índice de massa muscular¹¹¹.

O povo brasileiro é formado por uma variedade de raças que descendem de africanos, europeus e índios, o que resultou em uma população miscigenada. Assim, considerando que a nossa população branca

apresenta composições étnicas diferentes das várias regiões do mundo, os nossos resultados se mostraram distintos aos já descritos na literatura.

A população que estudamos mostrou IMC médio de 26,8 o que a classifica como sobrepeso segundo os critérios da OMS¹¹². Por ser de fácil aplicação este índice é freqüentemente utilizado. O mesmo avalia a obesidade independente da estatura, correlaciona-se bem com o peso e reflete com acurácia aspectos do tamanho da composição corporal^{113,114}. Na análise múltipla, observamos que o IMC foi um importante preditor da DMO em todos os sítios estudados.

Esses resultados são consistentes com vários trabalhos existentes na literatura, onde sabidamente existe uma correlação positiva entre este índice e a massa óssea^{115,116,117,118}. Investigando os determinantes da redução de DMOCF em 140 mulheres pós-menopausadas com AR em atividade e que não haviam sido tratadas previamente com bisfosfonatos ou TRH, este autores evidenciaram que o IMC daquelas com DMO normal (T escore ≥ -1.0) era significativamente maior do que em pacientes com osteoporose em colo de fêmur ($p < 0,001$)¹¹⁹.

A interpretação dos resultados de DMO em pacientes com AR é muitas vezes conflitante por causa da grande variedade de fatores sabidamente existentes (drogas, atividade de doença, por exemplo) que interferem no metabolismo ósseo nesta enfermidade. As nossas pacientes apresentaram um tempo médio de doença de 7,73 anos. Em concordância com a literatura, encontramos uma correlação negativa entre o tempo de

doença e DMOT⁷³. Embora a maioria dos estudos longitudinais aponta para um maior índice de perda óssea nas pacientes com AR inicial^{58,74,120}, outros falham em demonstrar esta relação. Dolan et al.¹²¹ avaliaram a perda óssea em 40 pacientes com AR em atividade ao iniciarem um DMARD, através da realização de densitometria óssea com aquela obtida após 1 e 2 anos de seguimento e não evidenciaram alteração significativa da DMO de coluna lombar e quadril em 2 anos.

A perda de massa óssea em coluna lombar e fêmur proximal é descrita em estudos longitudinais, porém a sua relação com o tempo de doença é, às vezes, controversa. Nos pacientes cujo tempo de doença é maior que 6 a 12 meses, os índices de perda óssea são menos evidentes, não chegando muitas vezes a alcançar diferenças estatisticamente significantes^{122,123,124,125,126}. Gough et al.¹²² mediram a DMO no *baseline* e 12 meses após em 59 pacientes com AR inicial antes do tratamento com GC ou DMARDS. Ao comparar com 50 controles pareadas para *status* de menopausa, esses autores observaram que perda óssea foi maior nas pacientes com AR. As pacientes com AR inicial perderam massa óssea de forma significativa na coluna e no fêmur (trocâter).

Hansen et al.¹²⁵ avaliaram a DMO axial e apendicular de 95 pacientes com AR e não observaram correlação direta entre a DMO medida e o tempo de doença em comparação com controles saudáveis. No entanto, a massa óssea nestes sítios já estava diminuída dentro dos primeiros dois anos após o início da doença. Em um outro estudo realizado por Shenstone et al.¹²³, a DMO foi medida duas vezes em um período de 12 meses em 67 pacientes

com AR não tratados com GC e com tempo de doença menor que cinco anos. Nenhuma mudança significativa na DMO foi observada entre as duas medidas da massa óssea entre os pacientes e o grupo controle.

Outro estudo que avaliou a mudança de DMO através de densitometria realizadas no início, 3, 6 e 12 meses em 89 pacientes com AR inicial (duração menor de 1 ano) também demonstrou uma redução de DMO não significativa em mão, quadril e coluna lombar nestes pacientes após 1 ano¹²⁶. A não existência de aferição da massa óssea inicial em nossas pacientes para uma posterior comparação e interpretação destes valores constitui uma limitação do nosso estudo.

A funcionalidade avaliada segundo as classes funcionais de Steinbrocker é uma medida do grau de independência dos doentes com AR⁹¹. Constitui uma ferramenta importante para o segmento deste pacientes, visto que sua alteração pode refletir o grau de comprometimento decorrente da atividade de doença.

Nossos resultados não demonstraram correlação entre classe funcional e DMO, o que é discordante com a literatura. Sinigaglia et al.⁷² avaliaram 925 mulheres com AR com o objetivo de investigar os determinantes principais da DMO nestas pacientes. Os autores observaram que a frequência de baixa DMO aumentou linearmente de acordo com os critérios de classe funcional de I-IV de Steinbrocker.

O achado no nosso trabalho sugere que a duração da doença possa exercer maior influência na DMO nestas pacientes do que a sua classe funcional. Esta correlação entre a DMO e duração de AR também foi

descrita por outros autores que ao examinar a relação entre erosão óssea e osteoporose em 51 pacientes com AR comparado ao grupo controle observaram que houve correlação positiva entre DMO de antebraço distal avaliada por densitometria com a duração da doença, bem como a associação positiva desta DMO com HAQ e escores de erosão óssea em mãos (Larsen e Sharp)¹²⁷.

Entretanto Keller et al.¹²⁸ que estudaram 227 pacientes com AR de início recente de até 12 meses de duração, com mais de 60 anos de idade, comparado com controle não observaram correlação entre DMO de coluna e quadril com incapacidade funcional, bem como com a atividade e duração da doença.

Em um estudo transversal, Henderson et al compararam 48 pacientes com AR juvenil e 25 controles a fim de determinar as variáveis altamente relacionadas à DMO nestes pacientes. Seus resultados mostraram que os pacientes com AR juvenil e com baixa DMOT eram mais jovens, com doença articular mais severa e maior limitação física funcional¹²⁹.

Sabe-se que existe uma associação bem estabelecida entre a atividade física habitual, preservação da massa óssea e prevenção de osteoporose^{96,99}. Utilizando questionários orientados para a qualidade de vida como o HAQ, o efeito da diminuição da atividade física tem sido avaliado nos pacientes com AR. Em estudo longitudinal, Gough et al.¹²² observaram maiores perdas ósseas em coluna e fêmur proximal nos pacientes com maior incapacidade física. Resultados semelhantes foram registrados por Laan et al.¹³⁰ que encontraram uma associação negativa entre o HAQ e a massa

óssea. Segundo Laan et al. é possível que o HAQ não seja o melhor instrumento para avaliar a influência da diminuição da atividade física na massa óssea.

Neste estudo utilizamos o questionário de Baecke⁹⁸ que já previamente traduzido e adaptado para o português com o consentimento dos autores⁹⁶. Nossos resultados mostram uma correlação positiva entre a atividade física e a DMOFT, o que coincide com o descrito na literatura. Nossas pacientes apresentaram uma média de escore total de atividade física elevada (dados não mostrados). Acreditamos que os maiores valores encontrados neste estudo devam-se provavelmente ao fato de que estas pacientes apresentaram uma média de escore de atividade física ocupacional aumentado, o que pode eventualmente super estimar o escore total de atividade física.

Madsen e colaboradores¹¹ examinaram a relação entre a qualidade óssea por meio de ultrassonografia de calcâneo e DMO por densitometria óssea, com a força de quadríceps em 79 mulheres com AR, com média de idade de 62 anos e duração de doença de 15 anos. Este estudo demonstrou uma correlação positiva da força muscular com DMO de colo de fêmur, além de parâmetros de ultrasom onde nas mulheres cujas DMO de colo de fêmur apresentaram T escore <-1.0 tiveram uma redução de 20% de força muscular comparadas com aquelas que apresentaram DMO normal ($p<0,0001$). A análise de regressão múltipla mostrou correlação negativa entre dose cumulativa de GC e qualidade óssea avaliada por parâmetros de

ultrasom. Estes achados sugerem que a atividade física incluindo exercícios de fortalecimento muscular pode contribuir na prevenção da perda óssea nestes pacientes.

Em mulheres saudáveis, a menopausa é marcada pelo término da menstruação ocorrendo normalmente ao redor dos 49 anos¹³¹ sendo os limites 40 e 55 anos¹³². A falência da produção hormonal ovariana, entretanto, inicia alguns anos antes. Esta é acompanhada da diminuição progressiva dos níveis de estrógeno, resultando em um aumento contínuo da remodelação óssea e conseqüente perda de massa óssea¹³³. A deficiência estrogênica permite maior liberação de interleucina I e interleucina 6, potentes estimuladores do recrutamento e da atividade dos osteoclastos¹³⁴. Como já referido, a média de idade das pacientes da nossa amostra foi de 53,9 anos sendo 67,5% destas mulheres encontravam-se na menopausa (dados não mostrados). Os resultados do nosso estudo se assemelham aos vários estudos já reportados, mostrando claramente uma diminuição de DMO em todos os sítios analisados nas mulheres pós-menopausa.

Com a intenção de identificar os fatores que determinam a perda óssea em antebraço nas mulheres pós-menopausa com AR, Iwamoto et al¹³⁵ avaliaram 839 pacientes com idade entre 46 e 90anos; 470 mulheres portadoras de AR e 369 controles saudáveis. A DMO avaliada apresentou valores significativamente menores nas pacientes com AR, mesmo após ajustado para idade, altura, peso, IMC e tempo de menopausa. Na análise de regressão, a idade e o tempo de pós-menopausa estiveram significativamente correlacionados com a diminuição de DMO. Nas

pacientes com AR, além do tempo de pós-menopausa, vários outros fatores se correlacionaram significativamente com a DMO, comprovando que a baixa massa óssea nos casos de AR é multifatorial.

As médias de T score para coluna lombar, colo do fêmur e fêmur total foram -1,2; -1,0 e -0,9 respectivamente (dados não demonstrados) sugerindo DMO abaixo do normal apenas na coluna lombar. A prevalência de osteoporose entre as pacientes menopausadas (56 pacientes) foi de 21,4% (12 pacientes) e foi semelhante em coluna lombar e colo do fêmur. Destas pacientes, 26 (46,4%) apresentaram osteopenia e 18 (32,1%) apresentaram valores normais. É possível que a preservação da DMO observada em todos os sítios de nossas pacientes possa estar associado ao efeito benéfico na massa óssea pela elevação da MGT pelo uso crônico de GC. Mesmo assim, nossos dados devem ser interpretados com cautela devido ao pequeno tamanho da nossa amostra.

Alguns relatos demonstram perda massa óssea em pacientes com AR quando comparados ao controle, independentemente do tempo de doença. Estes autores sugerem que a prevalência de baixa massa óssea na AR seria mais importante do que uma simples comparação das médias de DMO entre os pacientes e o grupo controle. Por esta razão, o uso de diferentes valores limite utilizando o Z scores além do T score têm sido utilizados. O Z score é calculado pela comparação com controles pareados para o mesmo sexo e idade. Haugeberg G et al. e Laan RF et al. comprovam esta teoria em 2 estudos através da análise de uma população de 394 pacientes com AR e duração média de doença de 13 anos. Seus resultados mostraram que a

prevalência de Osteoporose (T score $\leq -2,5$) foi de 14,7% no colo femoral, 14,7% no fêmur total e 16,8% na coluna. Na análise da redução de massa óssea (Z score $< -1,0$), estes valores foram maiores do que o esperado: 15,9% no colo femoral, 27,6% no fêmur total e 19,6% na coluna ⁵⁸.

A literatura apresenta dados conflitantes no que se refere à diminuição de DMO e qual seria o sítio predominantemente afetado. Muitos estudos concordam que a osteoporose em mulheres pós-menopausadas e homens com AR é mais evidente no fêmur e rádio do que na coluna. Em estudo multicêntrico realizado na Itália, Sinigaglia L et al.⁷² estudaram 925 mulheres com AR e observaram que a frequência de osteoporose na coluna lombar foi de 28,8% contra 36,2% no colo femoral. Haugeberg et al.⁶⁵ acompanharam uma coorte de 366 pacientes (298 mulheres e 68 homens) por 2 anos e observaram uma menor diminuição da DMO na coluna lombar. Por outro lado, Lodder et al.⁷³ investigaram 373 pacientes com AR de leve a moderada atividade e registraram uma prevalência de osteoporose em 6,5% no colo femoral e 12,6% na coluna. Resultados semelhantes foram encontrados por Laan et al.¹³⁶. Em análise de 97 pacientes com AR inicial, os autores encontraram baixa massa óssea na coluna lombar em 32% dos pacientes, enquanto que no fêmur esse índice foi de 24,2%. Contudo o estudo realizado por Sivas et al.¹²⁷ não evidenciou a diferença estatisticamente significativa entre os valores de DMO de L₁ e L₄ entre os pacientes com AR e o controle, observando uma redução significativa de DMO de quadril e antebraço no grupo da AR.

Comparamos os valores médios de DMOCL e DMOCF da nossa população com aqueles obtidos por Pippa et al¹³⁷. No seu estudo, a autora analisou 162 mulheres brasileiras saudáveis, com média de idade de 49,5anos (mínima de 49,0 e máxima de 79). Quando comparamos com o estudo supra-citado, observamos que as mulheres com AR apresentaram valores 0,56% e 0,46% inferiores de DMOCL e DMOCF, respectivamente, o que não configura diferença estatística significativa. Acreditamos que essa divergência de resultados é consequência de diferentes variáveis presentes nos pacientes com AR. Há de se considerar a atividade local e severidade da doença, presença ou não de comprometimento sistêmico, incapacidade física, entre outros fatores.

A relação entre GC e baixa DMO não é descrita de maneira uniforme entre os vários relatos. Alguns estudos realmente mostram uma associação negativa entre este fármaco e a massa óssea^{138,139}, enquanto que outros não descrevem estes achados^{73,140,141,142}. Kroot et al.¹³⁸ sugerem algumas explicações para tais discrepâncias reportadas na literatura. Para os autores, estudos não randomizados são objeto de viés de seleção, visto que os mecanismos inflamatórios envolvidos na AR, juntamente com a diminuição da mobilidade habitualmente presentes, podem causar perda óssea. Além disso, o efeito do GC na massa óssea pode ser mais pronunciado na fase inicial da doença.

De forma não convencional, nosso estudo apresentou correlação positiva entre a dose de GC nos últimos 3 meses e as DMOT e DMOCF. É possível que a alteração da composição corporal nestas pacientes, com o

aumento da massa gorda total desencadeado pelo uso prolongado de glicocorticóide, tenha evitado uma maior perda da massa óssea nestas pacientes através do efeito hormonal de conversão periférica e de carga.

A literatura dispõe de poucos estudos que analisam a composição corporal na AR. Uma reduzida massa magra foi detectada inicialmente por dados antropométricos e impedância bioelétrica por Roubenoff e colaboradores em uma pequena amostra de 24 pacientes com AR. Os autores observaram que a caquexia é comum na AR (presente em 67% destes), e que a massa magra corporal foi inversa e significativamente associada ao número de articulações edemaciadas⁶.

Posteriormente em 1996, Hernandez-Beriain et al.¹⁴³ utilizando dados antropométricos avaliaram o estado nutricional em 75 pacientes portadores de AR, com um tempo de doença médio de 10 anos. O grupo analisado foi comparado com uma coorte pareada composta por indivíduos saudáveis e com pacientes com AR de curso mais benigno. Estes autores demonstraram que houve uma significativa perda de massa magra nos pacientes com AR, particularmente naqueles com maior incapacidade funcional (classes III e IV).

Utilizando densitometria, Sambrook et al.¹⁴³ avaliaram 12 pares de gêmeos monozigóticos, onde um dos pares era portador de AR. A MMT e a massa magra das pernas estavam significativamente reduzidas (média de 5.2 -12.3%) no gêmeo com AR. Não houve diferença na MGT, peso ou altura entre os pares. Os autores acreditam que esses achados sejam resultado da

atividade física reduzida com conseqüente diminuição da atividade muscular nos indivíduos doentes.

Entre as poucas análises da composição corporal em pacientes com AR descritas na literatura, observa-se um aumento da prevalência de baixa massa corporal, particularmente da massa magra nos pacientes portadores de AR^{5,12,144}. Os valores médios de MMT da nossa população foram inferiores aos descritos para uma população normal no estudo de Toussirost É et al.¹² quando este analisaram uma população normal. A média de MMT observada em população saudável de mulheres (36.547,89g) foi inferior comparada ao visto em nosso estudo (média de 41.227,66g)¹³⁷. Nossos resultados apontam a idade, o IMC e a dose de GC utilizados nos últimos três meses como determinantes independentes e significativos da MMT. A relação inversa entre idade e MMT é bem conhecida na literatura, onde uma variedade de estudos é concordante em afirmar que em uma população sadia a massa magra diminui com a idade^{145,146,147,148,149}. Vários autores já demonstraram que em indivíduos saudáveis o envelhecimento está associado à diminuição da massa muscular (massa magra), principalmente no sexo feminino. A redução da MMT na AR é um marcador de doença aguda e crônica. Como já referido anteriormente, acredita-se que mudanças na produção de hormônio de crescimento, atividade física e a produção de citocinas inflamatórias exerçam uma influência importante na massa magra.

A correlação do IMC com a massa magra é de fácil compreensão. Sabendo-se que o peso compreende os componentes de composição corporal

(massa magra e massa gorda) e faz parte do cálculo do IMC, subentende-se que variações neste índice podem ser reflexo de variações da massa magra.

O nosso estudo mostrou que para cada 1mg de GC usado nos últimos três meses houve diminuição média de 0,473 na MMT das nossas pacientes. Em recente estudo, Natsui et al.¹⁵⁰ relataram que a massa magra, a qual representa principalmente o volume muscular, diminui rapidamente após o início da terapêutica com GC. Fiter et al.¹⁵¹ postulam que um dos mecanismos possíveis para tal diminuição seria a redução dos níveis de sulfato de deidroepiandrosterona (DHEAS), um andrógeno com ação positiva sobre a massa muscular, que ocorreria na vigência do uso do GC.

A média de MGT observada em nossas pacientes foi semelhante à média encontrada em um estudo nacional com população saudável¹³⁷. Na sua amostra, a autora incluiu mulheres entre 20 e 79 anos, com média de idade de 49,5 anos e média de IMC de 25,7 kg/m². Assim como Toussiro et al.¹² também não observaram alteração da MGT em seu recente estudo. O IMC foi o único fator determinante independente e significativo para a MGT em nosso estudo. Mais uma vez, entendemos que a relação do IMC com os componentes de composição corporal (massa gorda e massa magra) explicam este resultado.

Na nossa amostra, a dose de GC nos últimos três meses apresentou correlação positiva com a MGT. Interessantemente, a análise multivariável não constatou que esta variável fosse determinante na MGT, a exemplo do que foi reportado nos estudos^{5,150}. O conceito de que o GC causa mudança de distribuição de gordura corporal é novamente reforçado por Kaji et al.¹⁵².

É possível que o percentual de gordura seja um índice mais sensível à utilização de GC, conforme vimos em nosso estudo.

Finalmente, podemos constatar que para cada ano de exposição ao estrógeno houve um aumento médio de 0,164 no percentil de gordura das pacientes com AR. O percentual de gordura corporal e sua distribuição apresentam uma correlação negativa altamente significativa com as globulinas ligadoras de hormônios sexuais (SHBG). Este conceito já havia sido descrito por Pasquali et al.¹⁵³. Está claro que a diminuição do SHBG aumenta de forma substancial a biodisponibilidade sérica dos hormônios sexuais, particularmente o estradiol. Um dado interessante é o fato de as mulheres obesas apresentarem uma maior quantidade de estrona, em parte secundária à diminuição do SHBG.

Lembramos que as mulheres do nosso estudo apresentaram um IMC médio de 26,5 sendo, portanto, classificadas como pré-obesas. Desta maneira, é possível que adicionalmente ao tempo de exposição de estrógeno, a obesidade tenha contribuído de forma positiva no percentual de gordura de nossas voluntárias. A não aferição do estradiol constituiu uma limitação em nosso trabalho.

Considerando que a diminuição da massa óssea e as mudanças na composição corporal são comuns em pacientes com AR, particularmente nos usuários de GC, decidimos analisar o seu comportamento nesta amostra. Nossos resultados sugerem esta alteração na composição, pela observação que o glicocorticóide age, de forma rápida, reduzindo a massa magra e, posteriormente, aumentando percentual de gordura através do seu uso

crônico. Além disto, a doença parece influenciar negativamente a massa óssea, principalmente DMOT, DMOCF e DMOFT.

6 – CONCLUSÕES

6.1 - Composição corporal:

6.1.1 - Os determinantes negativos da **MMT** foram a idade e a dose média de glicocorticóide nos últimos 3 meses. Apenas o IMC mostrou efeito positivo sobre a MMT.

6.1.2 – A **MGT** apresentou correlação positiva somente com o IMC nas mulheres com AR.

6.1.3 - Influenciaram positivamente o **percentual de gordura**, o IMC, a dose de glicocorticóide utilizado nos últimos 2 anos e o tempo de exposição ao estrógeno.

6.2 – Densidade mineral óssea:

6.2.1 - A **DMOT** apresentou correlação negativa com a idade e a duração da AR, enquanto que esta correlação foi positiva com o IMC.

6.2.2 - A **DMO de colo femural** apresentou correlação positiva com o IMC e negativa com a idade.

6.2.3 – A **DMO de fêmur total** apresentou correlação positiva com a atividade física e o IMC. No entanto, com a idade, esta correlação foi negativa.

6.2.4 - Não evidenciamos fatores determinantes em relação à **DMO de coluna lombar**.

Anexo A

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(Instruções para preenchimento no verso)**

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE :.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº
APTO:
BAIRRO:CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
.....

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº
APTO:
BAIRRO:CIDADE:
.....
CEP:TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO
CORPORAL E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM PACIENTES COM ARTRITE
REUMATÓIDE

PESQUISADORA : RAÍSSA GOMES DA SILVA

CARGO/FUNÇÃO: REUMATOLOGISTA INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº
106600

UNIDADE DO HCFMUSP:

DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO X

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO

RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : .8 MESES

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa

A senhora está sendo convidada a participar de um estudo que tem como objetivo reunir informações sobre a composição do corpo (gordura, músculo e osso) e especialmente a quantidade de osso (massa óssea) nas pacientes com Artrite Reumatóide.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

Solicitaremos que a senhora responda a um questionário de saúde relacionado a sua dieta, atividade física e sobre a atividade da sua doença . A senhora será examinada por uma equipe médica, colherá um exame de sangue e fará um exame de densitometria óssea. A densitometria óssea é um exame simples, semelhante a um exame de raio-x, usado de rotina para avaliar a quantidade de osso do esqueleto. Realizará também um raio-x da coluna para verificar se tem fratura do osso da coluna.

3. desconfortos e riscos esperados

Este estudo não envolve riscos esperados. Não está prevista indenização para este estudo por não se esperar nenhum problema na realização destes exames.

4. benefícios que poderão ser obtidos

Este é um estudo para avaliar o estado saúde das mulheres com Artrite Reumatóide, referente à quantidade de massa óssea e o quanto a sua doença e as medicações para tratá-la podem modificar a quantidade de osso. Os resultados lhe serão fornecidos e caso apresentem alguma anormalidade você

será encaminhada para receber orientação e tratamento adequados no setor de Reumatologia .

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

Todos os resultados lhe serão fornecidos. Se você tiver qualquer dúvida ou pergunta em relação ao estudo, seus exames e a sua participação neste, poderá entrar em contato com a **Dra. Raíssa Gomes da Silva**

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

Sua participação neste estudo é voluntária. A senhora só participa se quiser e poderá se retirar a qualquer momento, sem que seu tratamento nesta instituição seja prejudicada.

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

Seus dados serão coletados apenas para a pesquisa e as informações são confidenciais e serão analisadas em conjunto com as dos outros pacientes. Portanto, a sua identificação não será divulgada.

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Caso apresente alguma anormalidade você será encaminhada para receber orientação e tratamento adequados no setor de Reumatologia .

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Também não lhe trará despesas envolvendo consultas e exames, assim como não há compensação em dinheiro relacionada a sua participação. Não está

prevista indenização para este estudo por não se esperar nenhum problema na realização destes exames.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Se você tiver qualquer dúvida ou algum problema de saúde relacionado a sua participação nesta pesquisa, poderá entrar em contato com a **Dra. Raíssa Gomes da Silva** nos telefones 011- 9195-6462 (qualquer horário), (11) 6163-0826 (PAM Heliópolis – Reumatologia ,nas manhãs).

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

4- História de fratura :

Você já teve alguma fratura? sim ☐ não ☐ não sei ☐

Se sim, qual o local da fratura ?

Fêmur ☐ vértebra ☐ rádio ☐ outros ☐-----

Idade : ---- anos

Quantas vezes?

Associado a algum tipo de trauma ? sim ☐ não ☐ não sei ☐

5- Álcool :

Com que frequência você bebeu no último ano?

Diariamente ☐ 5-6dias/semana ☐ 4-3dias/semana ☐ 1-
2dias/semana ☐ <1dia/semana ☐ nunca ☐

Tipo de bebida alcoólica: destilado ☐ fermentado ☐

6- Imobilização :

Você já ficou acamado por um período superior a 2 meses ? sim ☐
não ☐ não sei ☐

Se sim, foi antes dos 25 anos de idade? ☐ Aos 25 anos de idade?
☐ Após 25 anos de idade? ☐ Ano passado ? ☐ Nunca? ☐

7- Fumo :

Você fumou cigarro ou outras formas de fumo (cachimbo ou
charuto)?

Atualmente? ☐ No passado? ☐ Nunca? ☐

Tipo de cigarro:

Número de cigarros/dia:

Com que idade iniciou a fumar: ----anos

Se parou, com que idade?----anos

8- Atividade física:

Quanto tempo costuma passar diariamente ao ar livre caminhando
ou andando de bicicleta ? Nenhuma ☐ ½ a 1h ☐ superior a 1 h ☐

Qual a sua atividade física durante diferentes períodos da sua vida adulta?

	Até 25 anos	25 a 50 anos	Acima de 50 anos
Nível1(leve), 2(moderada), 3(pesada), 4(muito pesada)			

9- Impacto :

Como você descreveria sua saúde geral neste momento?

Muito boa ڤ boa ڤ satisfatória ڤ regular ڤ
ruim ڤ

Anexo C

NOME: DATA: / /
ENDEREÇO: RG PAM HELIÓPOLIS:
TELEFONE:
DATA DE NASCIMENTO:

QUESTIONÁRIO SOBRE ARTRITE REUMATÓIDE

1. Ano do diagnóstico da Artrite Reumatóide :
2. Duração da doença :
3. Critério para Classificação funcional na Artrite Reumatóide

Classe I : Completamente capaz de realizar suas atividades (auto-cuidado, vocacional e não vocacional*)

Classe II : Capaz de realizar suas atividades usuais de auto-cuidado e vocacional ,mas limitado para atividades de não vocacional

Classe III : Capaz de realizar suas atividades usuais de auto-cuidado ,mas limitado para atividades de vocacional a não vocacional

Classe IV : Limitado na capacidade de realizar suas atividades usuais de auto-cuidado,vocacional e não –vocacional

* Atividades de auto-cuidado incluem se vestir, tomar banho, se alimentar. Atividade vocacional se refere ao trabalho, escola, trabalho doméstico. Atividade não vocacional se refere ao lazer, recreação.

CLASSE FUNCIONAL =

4. Atividade da doença: DAS 28 =
5. Qualidade de vida: HAQ =
6. PCR (coletado em / /) =
7. Fator reumatóide (coletado em / /) =
8. VHS (coletado em / /) =
9. Critério radiológico de Genant =

Anexo D

QUESTIONÁRIO - HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (HAQ)

NOME _____ RAÇA _____ SEXO ☐ M ☐ F
 IDADE _____ DOENÇA _____ TEMPO DE DOENÇA _____
 TIPO FUNCIONAL _____ DATA ____/____/____ RG _____

Você é capaz de:	Nível de dificuldade			
	sem qualquer	com alguma	com muita	incapaz de fazer
1. Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar suas roupas?	0	1	2	3
2. Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
3. Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?	0	1	2	3
4. Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
5. Cortar pedaços de carne?	0	1	2	3
6. Levar à boca um copo ou xícara cheio de café, leite ou água?	0	1	2	3
7. Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
8. Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
9. Subir 5 degraus?	0	1	2	3
10. Lavar e secar seu corpo após o banho?	0	1	2	3
11. Tomar banho de chuveiro?	0	1	2	3
12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
13. Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5 kg, que está posicionado pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
14. Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
15. Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
16. Abrir potes ou vidros de conservas, que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
17. Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18. Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
19. Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
20. Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rodo para água?	0	1	2	3

Escore dos componentes:

Componente 1, Perguntas 1 e 2:Maior escore = ____
 Componente 2, Perguntas 3 e 4:Maior escore = ____
 Componente 3, Perguntas 5, 6 e 7:Maior escore = ____
 Componente 4, Perguntas 8 e 9:Maior escore = ____
 Componente 5, Perguntas 10, 11 e 12Maior escore = ____
 Componente 6, Perguntas 13 e 14Maior escore = ____
 Componente 7, Perguntas 15, 16 e 17Maior escore = ____
 Componente 8, Perguntas 18, 19 e 20Maior escore = ____

Média aritmética dos
escores dos componentes:

Escore do HAQ = ____

504571 ARV003 - JARDIM

Anexo E

MEDICAÇÕES USADAS NOS ÚLTIMOS 2 ANOS

MEDICAÇÃO	INÍCIO	TÉRMINO	DOSE ATUAL	DOSE ACUMULADA
PTH				
CÁLCIO				
VITAMINA D				
ESTRÓGENOS				
ANDRÓGENOS				
CALCITONINA				
BISFOSFONATOS				
FLÚOR				
DIURÉTICO TIAZÍDICO				
ANTICOAGULANTE				
ANTICONVULSIVANTE				
CLOROQUINA				
SULFASSALAZINA				
AZATIOPRINA				
LEFLUNOMIDE				
METHOTREXATE				
SAIS DE OURO				
INFLIXIMABE				
ETANERCEPTE				
ADALIMUMABE				

Anexo E

TABELA DE CORTICOSTERÓIDE

MEDICAÇÃO	DOSE ATUAL(3 MESES)	DOSE CUMULATIVA(2 ANOS)
PREDNISONA *		

* O cálculo da dose de glicocorticóide será em relação a sua equivalência à prednisona . A dose atual será a média em mg utilizada nos últimos 3 meses. A dose cumulativa será a soma em mg durante os últimos 2 anos. Os dados serão coletados de prontuários médicos.

Anexo F

QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADE FÍSICA HABITUAL

Por favor, circule a resposta apropriada para cada questão:

Nos últimos 12 meses:

1)	Qual tem sido sua principal ocupação?	1	3	5		
2)	No trabalho eu sento:
nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre	1	2	3	4	5
3)	No trabalho eu fico em pé:
nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre	1	2	3	4	5
4)	No trabalho eu ando:
nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre	1	2	3	4	5
5)	No trabalho eu carrego carga pesada:
nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre	1	2	3	4	5
6)	Após o trabalho eu estou cansado:
muito freqüentemente / freqüentemente / algumas vezes / raramente / nunca	5	4	3	2	1
7)	No trabalho eu suco:
muito freqüentemente / freqüentemente / algumas vezes / raramente / nunca	5	4	3	2	1
8)	Em comparação com outros da minha idade eu penso que meu trabalho é fisicamente:
muito mais pesado/ mais pesado / tão pesado quanto / mais leve / muito mais leve	5	4	3	2	1

9)	Você pratica ou praticou esporte ou exercício físico nos últimos 12 meses: sim / não					
	Qual esporte ou exercício físico você pratica ou praticou mais freqüentemente?					
		1		3		5
	<input type="text"/>					
	– quantas horas por semana?	<1	1<2	2<3	3-4	>4
	<input type="text"/>					
	– quantos meses por ano?	<1	1-3	4-6	7-9	>9
	<input type="text"/>					
	Se você faz um fez segundo esporte ou exercício físico, qual o tipo?:	1		3		5
	<input type="text"/>					
	– quantas horas por semana?	<1	1<2	2<3	3-4	>4
	<input type="text"/>					
	– quantos meses por ano?	<1	1-3	4-6	7-9	>9
	<input type="text"/>					
10)	Em comparação com outros da minha idade eu penso que minha atividade física durante as horas de lazer é: muito maior / maior / a mesma / menor / muito menor	5	4	3	2	1
11)	Durante as horas de lazer eu sou: muito freqüentemente / freqüentemente / algumas vezes / raramente / nunca	5	4	3	2	1
12)	Durante as horas de lazer eu pratico esporte ou exercício físico: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente	1	2	3	4	5
13)	Durante as horas de lazer eu vejo televisão: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente	1	2	3	4	5
14)	Durante as horas de lazer eu ando: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente	1	2	3	4	5
15)	Durante as horas de lazer eu ando de bicicleta: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente	1	2	3	4	5
16)	Durante quantos minutos por dia você anda a pé ou de bicicleta indo e voltando do trabalho, escola ou compras?	1	2	3	4	5
	<5 / 5-15 / 16-30 / 31-45 / >45	Total em minutos		<input type="text"/>		

Anexo F

Fórmulas para cálculo dos escores do questionário Baecke de AFH

ATIVIDADES FÍSICAS OCUPACIONAIS (AFO)	
$\text{Escore de AFO} = \frac{\text{questão1} + \text{questão2} + \text{questão3} + \text{questão4} + \text{questão5} + \text{questão6} + \text{questão7} + \text{questão8}}{8}$	
Cálculo da primeira questão referente ao tipo de ocupação:	
<p>♦ Intensidade (tipo de ocupação)=1 para profissões com gasto energético leve ou 3 para profissões com gasto energético moderado ou 5 para profissões com gasto energético vigoroso (determinado pela resposta do tipo de ocupação: o gasto energético da profissão deve ser conferido no compêndio de atividades físicas de Ainsworth)</p>	
EXERCÍCIOS FÍSICOS NO LAZER (EFL)	
Cálculo da questão 9 referente a prática de esportes/exercícios físicos:	
<ul style="list-style-type: none"> Intensidade (tipo de modalidade)=0,76 para modalidades com gasto energético leve ou 1,26 para modalidades com gasto energético moderado ou 1,76 para modalidades com gasto energético vigoroso (determinado pela resposta do tipo de modalidade: o gasto energético da modalidade deve ser conferido no compêndio de atividades físicas de Ainsworth) Tempo (horas por semana)=0,5 para menos de uma hora por semana ou 1,5 entre maior que uma hora e menor que duas horas por semana ou 2,5 para maior que duas horas e menor que três horas por semana ou 3,5 para maior que três e até quatro horas por semana ou 4,5 para maior que quatro horas por semana (determinado pela resposta das horas por semana de prática) Proporção (meses por ano)=0,04 para menor que um mês ou 0,17 entre um a três meses ou 0,42 entre quatro a seis meses ou 0,67 entre sete a nove meses ou 0,92 para maior que nove meses (determinado pela resposta dos meses por ano de prática) 	
<p>♦ Para o cálculo desta questão, os valores devem ser multiplicados e somados:</p> $[\text{Modalidade 1}=(\text{Intensidade}*\text{Tempo}*\text{Proporção})+\text{Modalidade 2}=(\text{Intensidade}*\text{Tempo}*\text{Proporção})]$	
<p>♦ Após o resultado deste cálculo, para o valor final da questão 9, deverá ser estipulado um escore de 0 a 5 de acordo com os critérios especificados abaixo:</p> $[0 \text{ (sem exercício físico)}=1/ \text{ entre } 0,01 \text{ até } <4=2/ \text{ entre } 4 \text{ até } <8=3/ \text{ entre } 8 \text{ até } <12=4/\geq 12,00=5]$	
Os escores das questões dois a quatro serão obtidos de acordo com as respostas das escalas de Likert	
O escore final de EFL deverá ser obtido de acordo com a fórmula especificada abaixo:	
$\text{Escore de EFL} = \frac{\text{questão9} + \text{questão10} + \text{questão11} + \text{questão12}}{4}$	
ATIVIDADES FÍSICAS DE LAZER E LOCOMOÇÃO (ALL)	
Os escores das questões cinco a oito serão obtidos de acordo com as respostas das escalas de Likert	
O escore final de ALL deverá ser obtido de acordo com a fórmula especificada abaixo:	
$\text{Escore de ALL} = \frac{(6 - \text{questão13}) + \text{questão14} + \text{questão15} + \text{questão16}}{4}$	
Escore total de atividade física (ET)= AFO+EFL+ALL	

Anexo G

Anexo H

COMPLEXO HOSPITALAR HELIÓPOLIS
Rua Almirante Delamare, 1534
SACOMÃ-SP. CEP: 04230-000

Paciente Nº: _____

Data: ____/____/____		Lado Direito						Lado Esquerdo					
NÚMERO	Articulação	Dor			Edema			Dor			Edema		
		Ausente	Presente	Não Realizado	Ausente	Presente	Não Realizado	Ausente	Presente	Não Realizado	Ausente	Presente	Não Realizado
1	ATM												
2	Esternoclav.												
3	Acromioclavi.												
4	Ombro												
5	Cotovelo												
6	Punho												
7	MCF 1												
8	MCF 2												
9	MCF 3												
10	MCF 4												
11	MCF 5												
12	IFP 1												
13	IFP 2												
14	IFP 3												
15	IFP 4												
16	IFP 5												
17	FD 2												
18	FD 3												
19	FD 4												
20	FD 5												
21	Coxofemoral				NA	NA	NA				NA	NA	NA
22	Joelho												
23	Tornozelo												
24	Tarso												
25	MTF 1												
26	MTF 2												
27	MTF 3												
28	MTF 4												
29	MTF 5												
30	IFP 1												
31	IFP 2												
32	IFP 3												
33	IFP 4												
34	IFP 5												
35	Col. Cervical												
36	Col. Lombar												
37	Sacroilíacas												

Anexo I

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO

Questionário de Frequência de Alimentos

Nome: _____ Data ____/____/____

Peso: _____ **Altura:** _____ **Data nasc.** ____/____/____ **- idade** _____ **anos**

Início da doença: _____

Início da menopausa: _____ Peso anterior: _____

Suplementos: Você toma algum suplemento vitamínico?

Tipo: _____ Frequência: _____

Medicamentos:

_____ Você

mudou seus hábitos alimentares recentemente por algum motivo?

(1) não	(4) sim, devido a osteoporose
(2) sim, para perda de peso	(5) sim, para ganhar peso
(3) sim, por orientação médica	(6) outro motivo:

Alimento	Nu nca	Men os De 1x mês	1 a 3X mês	1x por sem	2 a 4x sem	1x di a	2 ou mais x dia	Porção Média	Sua Porção
Leite e derivados									
Leite Tipo: () integral () desnat () semidesnat								1 copo (150 ml)	P M G E

Iogurte ou coalhada								1 copo (200ml)	P M G E
Queijo Minas – Ricota								1 fatia pequena (20g)	P M G E
Requeijão () regular () light								1 colher sopa (20g)	P M G E
Queijos Amarelos								2 fatias médias (30g)	P M G E
Queijo Ralado								1 colher sopa (15g)	P M G E
Manteiga								2 ponta faca (5 g)	P M G E
Margarina								2 ponta faca (5g)	P M G E
Sorvete Cremoso								2 bola (120g)	P M G E

Alimento	Nunca	Menos De 1x mês	1 a 3X mês	1x por semana	2 a 4x semana	1x dia	2 ou mais x dia	Porção Média	Sua Porção
Frutas/sucos									
Banana								1 uni média (60g)	P M G E
Uva								1 cacho	P M G E
Laranja/mexericão								2 uni médias (180g)	P M G E
Mamão								1 fatia gde ½ papaya (180g)	P M G E
Maça/Pera								1 uni média (130g)	P M G E
Melanica /Melão								1 fatia média (150g)	P M G E

Manga								1 uni gde (220g)	P M G E
Abacaxi								2,5 fat médias (260g)	P M G E
Goiaba/Caqui								1 uni peq (60g)	P M G E
Suco Laranja Natural								1 copo (200 ml)	P M G E
Suco Caju/Maracujá								1 copo (200 ml)	P M G E
Outros									

Alimento	Nunca	Menos De 1x mês	1 a 3X mês	1x por sem	2 a 4x sem	1x dia	2 ou mais x dia	Porção Média	Sua Porção
Vegetais									
Alface Acelga								3 folhas médias (30g)	P M G E
Tomate								1 un peque – 4 fatias	P M G E
Couve Espinafre coz								3 colh sopa (60g)	P M G E
Beterraba Cenoura crua/coz								4 fatias 2,5 col sopa (50g)	P M G E
Pepino Pimentão								2 col sopa (20g)	P M G E
Berinjela								2 col sopa	P M G E
Brocoli Couve Flor								2 ramos médios	P M G E

Sopa de legumes								2 conchas médias (260ml)	P M G E
Outros									

Alimento	Nunca	Menos De 1x mês	1 a 3X mês	1x por sem	2 a 4x sem	1x dia	2 ou mais x dia	Porção Média	Sua Porção
Leguminosa									
Feijão								1 concha média (90g)	P M G E
Soja								2 colheres sopa	P M G E
Ervilha, lentilha								2 col sopa (60g)	P M G E
Outros									P M G E

Alimento	Nunca	Menos De 1x mês	1 a 3X mês	1x por sem	2 a 4x sem	1x dia	2 ou mais x dia	Porção Média	Sua Porção
Carne, Ovos									
Carne Boi coz, assada, grelhada								1 bife médio, 3 pedaços (100g)	P M G E
Churrasco								3 pedaços (100g)	P M G E
Frango, coz, assado, frito								3-4 pedaços médio (120g)	P M G E
Peixe coz, assado, grelhado, frito								1 posta, 1 pedaço grande (100-120g)	P M G E
Linguiça, salsicha, presunto, etc..								1 unidade, 1 gomo ou 2 fatias (40g)	P M G E

Ovos (coz, frito)								1 unidade média (60g)	P M G E
Outros									

Alimento	Nunca	Menos De 1x mês	1 a 3X mês	1x por sem	2 a 4x sem	1x dia	2 ou mais x dia	Porção Média	Sua Porção
Pães Biscoito									
Pão francês, forma, integral, caseiro, doce								1 unidade ou (2 fatias 50g)	P M G E
Biscoito salgado ou doce sem recheio								5 a 6 unidades (30g)	P M G E
Biscoito doce com recheio								3 unidades (40g)	P M G E
Bolos e tortas								1 fatia média (50g)	P M G E
Outros									P M G E

Alimento	Nunca	Menos De 1x mês	1 a 3X mês	1x por se m	2 a 4x se m	1x di a	2 ou mai s x dia	Porção Média	Sua Porção
Arroz/Massa									
Arroz coz c óleo e temp								3-4 colheres sopa (90g))	P M G E
Batata/Ma ndioca coz, frita, assada								2 colheres, 2- 3 pedaços (50- 180g)	P M G E

Salada de maionese								3 colheres de sopa (90g)	P M G E
Batata doce								3 ped médios ou 1 unid média (90g)	P M G E
Abóbora								3 pedaços médios (90g)	P M G E
Farofa/ fa mandioca								2 colheres de sopa (30g)	P M G E
Cuscuz/pirão/canjica								1 ped médio (130g)	P M G E
Macarrona da/lasanha								1 esc ½ prato (75g)	P M G E
Pastelarias (empada, coxinha, pastel, etc)								1 unidade – 1 pedaço médio (60g)	P M G E
Outros									

Alimento	Nunca	Menos De 1x mês	1 a 3X mês	1x por sem	2 a 4x sem	1x dia	2 ou mais x dia	Porção Média	Sua Porção
Doce, sobremesa									
Doce de frutas								1 pedaço médio (60g)	P M G E
Chocolates, bombom. Brigadeiros								2 unidades ou 1 barra (30g)	P M G E
Acúcar (café, chá etc...)								3 cl cha (12g)	P M G E
Outros doces									P M G E

Alimento	Nunca	Menos De 1x mês	1 a 3X mês	1x por sem	2 a 4x sem	1x dia	2 ou mais x dia	Porção Média	Sua Porção
Bebida									
Café								1 xícara gde (200 ml)	P M G E
Chá								1 xícara gde (200 ml)	P M G E
Refrigerantes, regular ou diet								1 copo	P M G E
Cerveja/Vinho								1 lata (350ml) 2 cálices (120ml)	P M G E
Pinga, whisky, vodka								2 doses (60ml)	P M G E

Alimento	Nunca	Menos De 1x mês	1 a 3X mês	1x por sem	2 a 4x sem	1x dia	2 ou mais x dia	Porção Média	Sua Porção
Molho, óleo									
Oleo (soja, milho, etc)								3 col sobremesa (15g)	P M G E
Azeite								2 fios (10ml)	P M G E
Ketchup/mostarda								1 col sopa (10g)	P M G E
Maionese								1 col sopa (15g)	P M G E

6 – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – Yanovski JA, Yanovski SZ, Filmer KM. Differences in body composition of black and White girls. Am J Clin Nutr.1996;64: 833-9.
- 2 - Heymsfield S, Smith R, Aulet M, Benson B, Lichtman S, Wang S, Pierson R. Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual photon absorptiometry. Am J Clin Nutr.1990;52:214-8.
- 3 - Blake GM, Wahner HE, Folgeman I: The evaluation of osteoporosis: dual energy x-ray and ultrasound in clinical practice.1999; 313-46.
- 4 - Pierson RN, Wang J, Thorton JC: Measurement of body composition : applications in hormones research. Horm res.1997;48 (suppl 1):56–62.
- 5 – Westhovens J, Nijs J, Taelman V, Dequeker J. Body composition in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol.1997;36:444-8.
- 6 - Roubenoff R, Roubenoff RA, Ward LM, Holland SM, Hellmann DB. Rheumatoid cachexia: depletion of lean body mass in rheumatoid

- arthritis. Possible association with tumor necrosis factor. *J Rheumatol*.1992(10);19:1505-10.
- 7 – Kotler DP, Thierney AR, Pierson RN. Magnitude of body cell mass depletion and timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr*. 1989;50:444-7.
- 8 – De Wys WD, Begg C, Lavin PT. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med*.1980;69:491-7.
- 9 – Giles JT, Bartlett SJ, Andersen RE, Fontaine KR, Bathon JM. Body fat and muscle mass are independently associated with functional disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):s209.(presented at 2006 annual scientific meeting of American College of Rheumatology;2006 November 10-15;washinton,DC,EUA. Abstracts).
- 10 - Giles JT, Bartlett SJ, Andersen RE, Fontaine KR, Bathon JM. Body fat is independently associated with elevated CRP levels in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):s210.(presented at 2006 annual scientific meeting of American College of Rheumatology;2006 November 10-15;washinton,DC,EUA. Abstracts).

- 11 - Madsen OR, Egsmose C, Hansen B, Sorensen OH. Soft tissue composition, quadriceps strength, bone quality and bone mass in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol.1998;16:27-32.
- 12 - Toussiroit É, Nguyen NU, Dumoulin G, Aubin F, Cédóz JP, Wendling D. Relationship between growth hormone –IGF-I-IGFBP-3 axis and serum leptin levels with bone mass and body composition in patients with rheumatoid arthritis.2005;44:120-5.
- 13 – National Institutes of Health. Consensus Development Panel on osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. JAMA.2001;285(6):785-95.
- 14 -Akesson K. Principles of bone and joint disease control programs – osteoporosis. J Rheumatol.2003;50(suppl 67):21-5.
- 15 – Kaz Kaz H, Johnson D, Kerry, S, Chinappen U, Tweed K, Patel S. Fall-related risk factors and osteoporosis in women with rheumatoid arthritis. Rheumatology.2004;43(10):1267-1271.
- 16 – Raisz LG. Screening for osteoporosis. N Engl J Med.2005;353:164-171.

- 17 -Chavassieux PM, Arlot ME, Roux JP, Portero N, Daifotis A, Yates AJ.
Effects of alendronate on bone quality and remodeling in
glucocorticoid-induced osteoporosis: a histomorphometric analysis of
transiliac biopsies. J Bone Miner Res.2000;15: 754-762.
- 18 - Manolagas SC, Weinstein RC. New developments in the pathogenesis
and treatment of steroid-induced osteoporosis. J Bone Miner Res.
1999;14:1061-6.
- 19 - Van Staa TP, Leafkens HGM, Albenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral
corticosteroid and fracture risk: relationship to daily and cumulative
doses . Rheumatol.2000;39:1383-9.
- 20 – Kumagai S, Kawano S, Atsumi T, Inomuka S, Okada Y, Kanai Y.
Vertebral fracture and bone mineral density in women receiving high
dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases. J
Rheumatol.2005;32:863-9.
- 21 - Lukert BP, Raisz LG: Glucocorticoid-induced osteoporosis. Rheum Dis
Clin North Am.1994;20:629-50.
- 22 – Carbonare LD, Arlot ME, Chavassieux PM, Roux JP, Portero NR,
Meunier PJ. Comparason of trabecular bone microarchitecture and

remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res.2001;16(1):97-103.

23 - Adachi JD, Olsynski W, Hanley D. Management of corticosteroid-induced osteoporosis . Semin Arthritis Rheum.2000;22: 375-384.

24 – Erb N, Duncan CR, Raza K, Rowe IF, Kitas GD, Situnayake RD. A regional audit of prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in the West Midlands. Rheumatology.2002;41:1021-24.

25 -Mundano A, Allison J, Jerrold H, Hill J, Rothermel T, Saag K. Variations in glucocorticoid-induced osteoporosis prevention in a managed care cohort. J Rheumatol.2001;28: 1298-1305.

26 – Burkley LM, Marquez M, Hudson JO. Variation in physicians perceptions of the risk of osteoporosis in corticosteroid users by physician specialty. J Rheumatol.1998;25:2195-2202.

27 –Burkley LM, Marquez M, Feezor R. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. Arthritis Rheum. 1999;42:1736-39.

28 - Smith MD, Wendy R, Ahern MJ. Missing a therapeutic window of opportunity: an audit of patients attending a terciary teaching

- hospital with potentially osteoporotic hip and wrist fractures. J Rheumatol.2001;28:2504-8.
- 29 - Smith MD, Cheah SP, Taylor K, Ahern MJ. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis in patients recently discharged from a tertiary teaching hospital. J Rheumatol.2001;28:566-70.
- 30 - Soucy E, Bellamy N, Adachi JD, Pope JE, Flynn J, Sutton E. A Canadian survey on the management of corticosteroid-induced osteoporosis by rheumatologists. J Rheumatol 2000;27:1506-12.
- 31 - Van Staa TP, Leufkens HGM, Albenhaim L,Zhang B, Cooper C. Use of corticosteroid and risk of fractures . J Bone Miner Res.2000;15: 993-1000.
- 32 - McKenzie R, Reynolds JC, Dale J, O'Fallon A, Deloria M, Blackwelder W et al. Decreased bone mineral density during low dose of glucocorticoid administration in a randomized, placebo controlled trial. J Rheumatol.2000;27:2222-6.
- 33 – Van Staa TP, Cooper C, Leufkens HGM, Bishop N. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. J Bone Miner Res.2003;18:913-8.

- 34 – Buckley LM, Hillner BE. A cost effectiveness analysis of calcium and vitamin D supplementation, etidronate, and alendronate in the prevention of vertebral fractures in women treated with glucocorticoids. *J Rheumatol*.2003;30:132-8.
- 35 - Van Staa TP, Cooper C, Leufkens HGM. The epidemiology of corticosteroid- induced osteoporosis: a metanalysis. *Osteoporos Int*.2002;13:777-87.
- 36 – Ton FN, Gunawardene SC, Lee H, Neer RM. Effects of low-dose prednisone on bone metabolism. *J Bone Miner Res*.2005;20(3)464-70.
- 37 - Laan RF, Buijs WC, Van Erning LJ, Van de Putte LBA. Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content. *Calcif Tissue Int*.1993;52 : 5-9.
- 38 – Rehman Q, Lang T, Modin G, Lane NE. Quantitative computed tomography of the lumbar spine, not dual x-ray absorptiometry, is an independent predictor of prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteopenia receiving long-term glucocorticoid and hormone-replacement therapy. *Arthritis Rheum*.2002;46:1292-97.

- 39 - Ebeling PR, Erbas B, Hopper JL, Wark JD, Rubinfeld AR. Bone mineral density and bone turnover in asthmatics treated with long-term inhaled or oral glucocorticoids. J Bone Miner Res.1998;13(8):1283-89.
- 40 - Israel E, taruna RB, Garret MF. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women . N Eng J Med.2001;345 : 941-7.
- 41 - Manalogas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling: emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. N Engl J Med.1995;332:305-11.
- 42 – Schorlemmer S, Gohl C, Iwabuchi S, Ignatius A, Claes L, Augat P. Glucocorticoid treatment of ovariectomized sheep affects mineral density, structure, and mechanical properties of cancellous bone. J Bone Miner Res.2003;18:2010-2015.
- 43 - Ishida Y, Heersche JNM. Glucocorticoid-induced osteoporosis: both in vivo and in vitro concentrations of glucocorticoids higher than physiological levels attenuate osteoblast differentiation. J Bone Miner Res.1998;13:1822-26.
- 44 - Lane NE. Osteoporosis. Rheum Dis Clin North Am.2001;27:235-253.

- 45 – Sambrook PN, Kotowick M, Nash P, Styles CB, Naganathan V, Eisman JA. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium. *J Bone Miner Res.*2003;18:919-24.
- 46 - American College of Rheumatology ad Hoc Committee on Glucocorticoid-induced Osteoporosis : Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum.*2001;44:1496-1503.
- 47 - American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines: Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum.*1996;39:1791-1801.
- 48 – Kremer JM. *Rheumatic Disease Clinics of America.*1995;21(3):598-604.
- 49 - Arnett F, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DF, Fries JF, Cooper C. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*1988; 31: 315-24.

- 50 - Michel BA, Block DA, Wolfe F, Fries JF. Fractures in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors. *J Rheumatol*.1993;20(10): 1666-9.
- 51 – American College of Rheumatology subcommittee on rheumatoid arthritis guideline. Guideline for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*.2002;46:328-346.
- 52 – Saad KG, Rochelle K, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B et al. Low dose long-term term steroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *The Am J Med*.1994;96:115-123.
- 53 – Van Everdingen AA, Jacobs JW, Van Reesema S, Jijlsma JWJ. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties and side effects. *Ann Intern Med*.2002;136:1-12.
- 54 – Kremer JM. Rational use of new and existing disease-modifying agents in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2001;134:695-706.

- 55 - Minaur NJ, Kounali D, VEDI S, Compston JE, Beresford JN, Bhalla AK.
Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis.II. In vivo
effects on bone mineral density. *Rheumatology*.2002;41:741-749.
- 56 - Preston ST, Diamond T, Scott A. Methotrexate osteopathy in rheumatic
disease. *Ann Rheum Dis*.1993;52:582-5.
- 57 – Di Munno O, Mazzantini M, Sinigaglia L, Bianchi G, Minisola G,
Muratore M et al. Effect of low dose methotrexate on bone density in
women with rheumatoid arthritis: results from a multicenter cross-
sectional study. *J Rheumatol*.2004;31:1305-9.
- 58 - Kroot EJA, Laan RF. Bone mass in rheumatoid arthritis. *Clin Exp
Rheumatol*.2000;18(suppl. 21):s12-s15.
- 59 - Jacobs JWG, de Nijs RNJ, Lems WF, Bijlsma JIJ. Bone metabolism in
rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*.2000;18(suppl. 21):s5-s11.
- 60 - Ritchlin CT. Mechanisms of erosion in rheumatoid arthritis. *J
Rheumatol*.2004;31(7):1229-32.

- 61 – Goldring SS, Gravallesse EM. Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Curr Op Rheumatol*.2000;12:195-9.
- 62 - Gravellesse EM, Manning C, Tsay A et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum*.2000;43:250-8.
- 63 – Bezerra MC, Carvalho JF, Prokopowitsch AS, Pereira RMR. RANK, RANKL and osteoprotegerin in arthritic bone loss. *Braz J Med Biol Res*.2005;38(2): 161-170.
- 64 - Sambrook PN. The skeleton in rheumatoid arthritis: common mechanisms for bone erosion and osteoporosis? *J Rheum*.2000;27:2541-42.
- 65 - 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 the Oslo Count Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum*.2000;43:522-30.
- 66 – Eggelmeijer F, Papapoulos SE, Van Paassen HC. Increased bone mass with pamidronate treatment in rheumatoid arthritis: results of a three-

year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum.*1996;39:396-402.

67 – Moran EL, Fornasier VL, Bogoch ER. Pamidronate prevents bone loss associated with carrageenan arthritis by reducing resorptive activity but not recruitment of osteoclasts. *J Orthop Res.*2000;18(6):873-81.

68 - Herrak P, Görtz B, Hayer S. Zoledronic acid protects against local and systemic bone loss in tumor necrosis factor-mediated arthritis. *Arthritis Rheum.*2004;50(7):2327-37.

69 – Lange U, Teichmann J, Muller-Ladner U, Strunk J. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha antibody: a prospective open-label pilot study. *Rheumatol.*2005;44(12):1546-8.

70 - Saldenber-Kermanac'h N, Corrado A, Leimert D, de Vernejoul MC, Boissier MC, Cohen-Solal ME. TNF-alpha antibodies and osteoprotegerin decrease systemic bone loss associated with inflammation through distinct mechanisms in collagen-induced arthritis. *Bone.*2004;35(5):1200-5.

- 71 - Roldán JF, Del Ricon I, Escalante A. Loss of cortical bone from the metacarpal diaphysis in patients with rheumatoid arthritis: independent effects of systemic inflammation and glucocorticoids. *J Rheum*.2006;33:508-16.
- 72 - Sinigaglia L, Nevertti A, Mela Q, Bianchi G, Del Puente A, Di Munno O et al. A multicentric cross-sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*.2000;27:2582-9.
- 73 – Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, Molenaar ETH, Hazes JMW, Dijkmans ABC et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis*.2004;63(1):1576-80.
- 74 – Forslind K, Keller C, Svenson B, Hafström I. Reduced bone mineral density in early in rheumatoid arthritis is associated with radiological joint damage at baseline and after 2 years in women. *J Rheumat*.2003;30:2590-6.
- 75 - Kroger H, Honkanen R, Saarikoski S , Alhava E. Decreased axial bone mineral density in peri-menopausal women with rheumatoid arthritis-a population based study. *Ann Rheum Dis*.1994;53:18-23.

- 76 – Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Hoiseth A et al. Vertebral deformities in 229 female patients in with rheumatoid arthritis: associations with clinical variables and bone mineral density. *Arthritis Rheum.*2003;49(3):355-60.
- 77 – Peel NF, Moore DJ, Barrington NA, Bax DE, Eastell R. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.*1995;54:801-6.
- 78 – Solomon DH, Katz JN, Jacobs JP, La Tourette AM, Coblyn J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. Rates and predictors of care in an academic rheumatology practice. *Arthritis Rheum.*2002;46:3136-42.
- 79 – Dolan AL, Moniz C, Abraha H, Piit P. Does active treatment of rheumatoid arthritis limit disease-associated bone loss? *J Rheum.*2002;41:1047-51.
- 80 – Lodder MC, Hauberger G, Lems W,F, Orstavik RE, Uhlig T, Dijkmans BAC et al. Radiologic damage is associated with low BMD and vertebral deformities in rheumatoid arthritis. The Oslo-Truro-

Amsterdam (OSTRA) collaborative study. Arthritis Care Res.2004;49:209-15.

81 – Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Lems W,F, Halse JI, Kvien TK et al. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequencies and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. Arthritis Rheum.2000;43:2776-84.

82 - Jolles BM, Bogoch ER. Current consensus recommendations for rheumatoid arthritis therapy: a blind spot for osteoporosis prevention and treatment. J Rheumatol.2002;29(9):1814-7.

83 – Tourinho TF, Stein A, Castro JA, Brenol JCT. Rheumatoid arthritis: evidence for bone loss in premenopausal women. J Rheumatol.2005;32:1020-5.

84 - Njeh CT, Genant HK. Bone loss: Quantitative imaging techniques for assessing bone mass in rheumatoid arthritis. Arthritis Res.2000;2:446-450.

- 85 – Huusko TM, Korpela M, Karppi P et al. Threefold increased risk of hip fracture with rheumatoid arthritis in Central Finland. *Ann Rheum Dis.*2001;60:521-2.
- 86 - Kay LJ, Holland TM, Platt PN. Stress fractures in rheumatoid arthritis: a case series and case-control study. *Ann Rheum Dis.*2004;63:1690-2.
- 87 - Zochlin J, March L. First do no harm- a bone of contention in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.*2002;29(9):1818-1820.
- 88 – Barondess DA, Nelson DA, Schlaen SE. Whole body bone, fat, and lean mass in black and white men. *J Bone Miner Res.*1997;12:967-71.
- 89 – Zerbini CAF, Latorre MRO, Jaime PC, Tanaka T, Pippa MGB. Bone mineral density in brazilian men 50 years and older. *Brazilian Journal of Medical and Biological research.*2000; 33: 1429-35.
- 90 - O'Neill TW, Cooper C, Algra D et al. Design and development of a questionnaire for use in a multicentre study of vertebral osteoporosis in Europe. The European Vertebral Osteoporosis Study. *Rheumatol Eur.*1995;24:75-81.

- 91 – Steinbrocker O, Traeger CH, Batter-Man LC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. JAMA.1949;140:659-62.
- 92 – Prevoo MLL, Van't Hof MA, Kupper HH, Van Leeuwen MA, Van de Putte LBA, Van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum.1995;38:44-8.
- 93 – Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measure of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum.1980;23:137-145.
- 94 - Florindo AA, Zerbini CAF, Pippa MG, Latorre MRDO, Jaime PC, Tanaka T. Past and present habitual physical activity and its relationship with bone mineral density in men aged 50 years or more in Brazil. J Gerontol A Biol Sci Med Sci.2002;57:M654-7.
- 95- Florindo AA, Zerbini CAF, Latorre MRDO, Jaime PC, Tanaka T. Methodology to evaluate the habitual physical activity in men aged 50 years or more. Rev Saúde Pública.2004;38:307-14.
- 96 – Baecke JA, Jurema J, Frijters JE. A short questionnaire for the measurement of habitual activity in epidemiological studies. Am J Clin Nutr.1982;36:936-42.

- 97 - Airnsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. Med Sci Sports Exerc.2000; 32: S498-504.
- 98 – Pereira GAP, Genaro PS, Sarkis KS, Peters BSE, Santos LC, Anitelli T, Slater B, Martini LA. Validation of a food frequency questionnaire (FFQ) for osteoporotic women. [Presented at The 18th International Congress of Nutrition 2005; Durban (South Africa)]
- 99 - Genant HK, Wu CY, Van Kuijk, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res.1993;8: 1137-48.
- 100 - Gluer CC, Blake G, Lu Y, Blunt BA, Genant HK. Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility errors of bone densitometry techniques. Osteoporosis Int.1995; 5: 262-270.
- 101 - Flowers, CE. The Menopause. In: Givens, J.R. Gynecology Endocrinology. Chicago, 1977 Year Book Medical Publ.
- 102 - Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis. N Engl J Med.1986; 314(26):1676-84.

- 103 - Wasnisch RD. Epidemiology of osteoporosis. In Favus MJ. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 3rd ed. Chicago: Lippincott-Raven.1996; p. 249-51.
- 104 - Luckey MM, Meier DE, Mandeli JP, Dacosta MC, Hubbard ML, Goldsmiths J. Radial and vertebral bone density in White and black women: evidence for racial differences in premenopausal bone homeostasis. J Clin Endocrinol Metab.1989;69:762-70.
- 105 - Bell NH, Shary J, Stevens J, Garza M, Gordon L, Edwards J. Demonstration that bone mass is greater in black than in white children. J Bone Res.1991; 6: 719-23.
- 106 - Cohn SH, Abesamis C, Zanzi I, Aloia JF, YAsumura S, Ellis KJ. Comparative skeletal mass and radial bone mineral content in black and white women. Metablism.1977; 26: 171-8.
- 107 - Ortiz O, Russell M, Daley TL. Differences in the skeletal muscle and bone mineral mass between black and white females and their relevance to stimates of body composition. Am J Clin Nutr.1992; 55:8-13.

- 108 - Aloia JF, Vanish A, Mikhail M, Flaster ER. Body composition by dual – energy X – ray absorptiometry in black compared with white women. *Osteoporosis Int.*1999;10: 114-9.
- 109 - Nelson DA, Barondess DA, Hendrix SL, Beck T J. Cross –sectional geometry, bone strength, and bone mass in the proximal femur in black and white postmenopausal women . *Journal of bone and Min research.*2000;15(10):1992-1997.
- 110 – Beck TJ, Ruff CB, Looker AC, Mourtada FA, Wahner HW, Steiger P. Ethnic and sex differences in age trends of proximal femur geometry from NHANES III hip DXA data. *J Bone Miner Res.*1996;11(Suppl 1):S110.
- 111 - Aloia JF, Mikhail M, Pagan CD, Arunachalam A, Yeh JK, Flaster E. Biochemical and hormonal variables in black and white women matched for age and weight. *J Lab Clin Med.*1998; 132 (5): 383-9.
- 112 - World Health Organization. Obesity: presenting and managing the global epidemic report. Geneva.1998. Available from [URL:http://www.oms.org](http://www.oms.org)

- 113- Garrow JS, Webster J. Quetelet's Index (W/h^2) as a measure of fatness. *Int J Obesity*.1985; 9: 147-153.
- 114 - Micozzi MS, Albanes D, Jones DY, Chumlea C. Correlations of body mass indices with weight, stature, and body composition in men and women in NHANES I and II. *Am J Clin Nutr*.1986;44: 725-31.
- 115 - Ribot C, Tremolliers F, Pouilles JM, Bonneu M, Germain F, Louvet JP. Obesity and postmenopausal bone loss: the influence of obesity on vertebral density and bone turnover in postmenopausal women. *Bone*.1988; 8: 327-31.
- 116 - Dawson-Hughes B, Shipp C, Sadowski L, Dallal G. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older *Calcif Tissue Int*.1987;40:310-4.
- 117 – Edelstein SL, Barret-Connor E. Relation between body size and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol*.1993;138:160-9.

- 118 - Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Lauque S, Grandjean H, Vellas B. Body composition and osteoporosis in elderly women. *Gerontology*.2000;46: 189-193.
- 119 – Mohohara S, Okamoto H, Yago T, Furuya T, Nanke Y, Kotake S et al. The study of bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with active rheumatoid arthrites. *Mod Rheumat*.2005;15(6):410-4.
- 120 – Hamalainen H, Kautiainen H, Kaarela K, Kotaniemi A The development of bone mineral density and occurrence of osteoporosis from 15 to 20 years of disease onset in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*.2005;23(2):193-8
- 121 – Dolan AL, Moniz C, Abraha H, Pitt P. Does active treatment of rheumatoid arthritis limit disease-associated bone loss? *Rheumatology*.2002;41(9):1047-51.
- 122 – Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalized bone loss in patient with rheumatoid arthritis. *Lancet*.1994;344:23-27.
- 123 - Shenstone BD, Marhmoud A, Woodward R, Ring F, Elvins D et al. Longitudinal bone mineral density changes in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*.1994;33:541-5.

- 124 - Kroot J, Nieuwenhuizen M, Van Riel PL, Pasker PC, Laan RF. Change in bone mineral density (BMD) in patients with recent onset rheumatoid arthritis (RA) during the first decade of disease. *Ann Rheum Dis.*2000;59(suppl 1):s182.
- 125 - Hansen M, Florescu A, Stoltenberg M, Podenphant J, Pedersen-Zbinden B, Horstey-Petersen K et al. Bone loss in rheumatoid arthritis. Influence of disease activity, duration of the disease, functional capacity, and corticosteroid treatment. *Scand J Rheumat.*1996;25(6):367-76.
- 126 – Boyesen P, Haavardshom EA, Haugeberg G, Kvien SK. Change in bone mineral density in 89 patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):s201.(presented at 2006 annual scientific meeting of American College of Rheumatology;2006 November 10-15;washinton,DC,EUA. Abstracts).
- 127 - Sivas S, Barca N, Onder M, Orozan K. The relation between joint erosion and generalized osteoporosis and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.*2006;26(10):896-9.

- 128 – Keller C, Hafstron I, Svensson B. Bone mineral density in women and men with early rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol.2001;30(40):213-20.
- 129 - Henderson CJ, Specter BL, Sierra RI, Campaigne BN, Lovell DL. Total-body mineral content in non-corticosteroid-treated postpubertal females with juvenil rheumatoid arthritis: frequency of osteopenia and contributing factors. Arthritis Rheum.2000;43(3):531-40.
- 130– Laan RF, Van Riel PL, Van Erning LJ, Van de Putte LB, Ruijs SH. Vertebral osteoporosis in rheumatoid arthritis patients: effects of low dose prednisone therapy. Br J Rheumatol.1992; 31:91-6.
- 131- Kaiser R, Goerdes, W. Pathophysiologie und therapie des klimakterischen syndromes. Med. Klin. 1968;63: 1197-9.
- 132 - Halbe HW. Tratado de Ginecologia, 1 a. Edição, 1987; Vol 2, Capítulo 65:872-84.
- 133 - Lindsay R, Cosman F, Herrington BS, Himmestein S. Bone mass and body composition in normal women. J Bone Miner Res.1992; 7: 55-63.

- 134 - Kimble RB, Srivastava S, Ross FP, Matayosh A, Pacific R. Estrogen deficiency increases the ability of stromal cells to support murine osteoclastogenesis via an interleucin-1 and tumor necrosis factor – mediated stimulation of macrophage colony-stimulating factor production. J Biol Chem. 1996;271:28890-7.
- 135 - Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Forearm bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Calcif Tissue Int. 2002;70(1):1-8.
- 136 - Laan RF, Buijs SH, Verbeek, Draad MP, Corstens FHM, Van de Putte LBA et al. Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity. Ann Rheum Dis.1993;52:21-26.
- 137 – Pippa MG. Influência da composição corpórea na densidade mineral óssea em mulheres brasileiras.(tese) São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade São Paulo; 2003.

- 138 - Kroot EJJA, Laan RF, Van Riel PL, Nieuwenhuizen MG, Waal MMC, Pasker de PC. Change in bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis during the first decade of disease. *Arthritis Rheum.*2001;44:1254-60.
- 139 – Dykiwan PR, Gluck OS, Murphy WA, Halvn BH, Halvn TJ. Evaluation of factors associated glucocorticoid- induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.*1985;28:361-8.
- 140 - Laan RF, Van Riel PL, Van Erming LJ, Lemmens JA, Buijs SH, Van de Putte LB. Vertebral osteoporosis in rheumatoid arthritis patients: effects of low dose prednisone therapy. *Br J Rheumatol.*1992;31:91-6.
- 141 - Roubenoff R, Rall LC, Walsmith JM, Reichlin S, Abad LW, Lundgren Ntet al. Cachexia in rheumatoid arthritis is not explained by decreased Growth Hormone secretion. *Arthritis Rheum.*2002;46(10):2574-77.
- 142- Hernadez-Beriain JA, Segura-Garcia C, Rodrigues-Lozano B, Bustabad S, Gantes M, Gozáles T. Undernutrition in rheumatoid arthritis patients with disability. *Scand J Rheumatol.*1996;25:383-7.

- 143 - Sambrook, PN, Spector TD, Seeman E, Bellamy N, Buchanan RRC, Duffy DI et al. Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: A Monozygotic Co-Twin Control Study. *Arthritis Rheum.*1995; 38(6):806-9.
- 144 – Munro R, Capell H. Prevalence of low body mass in rheumatoid arthritis : association with the acute phase response. *Ann Rheum Dis.*1997; 56(5): 326-9.
- 145 - Cohn SH, Vaswani A, Zanzi I, Aloia JF, Roginsky L, Ellis KJ. Changes in body chemical composition with age measured by total – body neutron-activation. *Metabolism.* 1976;26: 171-8.
- 146 - Evans WJ. Exercise, nutrition and aging. *J Nutr.*1992;122 (suppl 3): 796-801.
- 147 - Wang K, Hassager C, Ravn P, Wang S, Christiansen C. Total and regional body-composition changes in early postmenopausal women: age –related or menopause related? *Am J Clin Nutr.*1994;60: 843-8.

- 148 - Hughes VA, Frontera WR, Dallal GE, Lutz KJ, Fisher EC, Evans WJ. Muscle strength and body composition: associations with bone density in older subjects. *Medicine and Science in Sports and Exercise*.1995;27(7): 967-74.
- 149- Reid IR. Steroid-induced osteoporosis. *Osteoporosis International* 1997; S213-S216.
- 150 - Natsui K, Tanaka K, Suda M, Yasoda A, Sakuma Y, Ozasa A, Ozaki S, Nakao K. High dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass. *Osteoporosis Int*.2006;17(1):105-8.
- 151 - Filter J, Nolla JM, Navarro MA, Gomez-Vaquero C, Rosel P, Mateo L. Weak androgen levels , glucocorticoid therapy, and bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *J Bone Spine*.2000;67(3):199-203.

- 152 -Kaji H, Tobimatsu T, Naito J, Iu MF, Yamauchi M, Sugimoto T, Chihara K. Body composition and vertebral fracture risk in female patients treated with glucocorticoid. *Osteopor Int.*2006;17(4):627-33.
- 153 -Pasquali R, Antenucci D, Melchionda N, Fabbri R, Venturoli S, Patrono D et al. Sex hormones in obese premenopausal women and their relationships to body fat mass and distribution, B cell function and diet composition. *J Endocrinol Invest.*1987;10(4):345-50.

9- Apêndice 1

COMPLEXO HOSPITALAR HELIÓPOLIS COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

APROVAÇÃO

São Paulo, 15 de abril de 2005.

Ao
Dra. Raíssa Gomes da Silva

Informamos que o projeto de pesquisa: **"Avaliação da composição corporal e densidade mineral óssea em pacientes com artrite Rematóide"**, registrado neste CEP sob nº388, tendo como relator Dr. Luiz Carlos Latorre foi aprovado por este Comitê de Ética em Pesquisa no dia 12/04/2005.

Atenciosamente,

Dr. Jozias de Andrade Sobrinho
Coordenador

Apêndice 2

Ao

Departamento de Clínica Médica

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 28.09.05 tomou conhecimento da execução do Protocolo de Pesquisa nº901/05, intitulado: "Avaliação da composição corporal e densidade mineral óssea em pacientes com artrite reumatóide".

No que tange a sua parte empírica, será desenvolvido no "Complexo Hospitalar Heliópolis", tendo o Comitê de Ética em Pesquisa aprovado o estudo em 12.04.05.

Pesquisador Responsável: Dr. Cristiano Augusto F. Zerbini

Pesquisador Executante: Dra. Raíssa Gomes da Silva

CAPPesq, 28 de Setembro de 2005.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa