

**Relação entre consumo alimentar, perfil bioquímico  
e metabolismo ósseo em mulheres com artrite  
reumatóide que apresentam ou não alteração na  
densidade mineral óssea**

**Karin Sedó Sarkis**

**Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Saúde Pública para  
obtenção do título de Mestre em Saúde  
Pública.**

**Área de Concentração: Nutrição  
Orientadora: Profa. Dra. Lígia A. Martini**

**São Paulo  
2007**



É expressamente proibida a comercialização deste documento tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título e ano da dissertação.

49048/2007 doc

*“Certeza!*

*... De tudo, ficaram três coisas:*

*A certeza de que estamos sempre começando...*

*A certeza de que precisamos continuar...*

*A certeza de que seremos interrompidos antes de terminar...*

*Portanto devemos:*

*Fazer da interrupção um caminho novo...*

*Da queda, um passo de dança...*

*Do medo, uma escada...*

*Do sonho, uma ponte...*

*Da procura, um encontro...”*

*Fernando Pessoa*

## ESTE TRABALHO É DEDICADO

*Aos meus avós in memoriam*

*Aos meus pais, pelo amor incondicional que me faz a cada dia uma pessoa melhor, pelo incentivo constante e por dividirem comigo todos os momentos desta jornada.*

*Ao Giovanni e família por compartilharem momentos únicos, pelo amor, carinho, ensinamentos, cumplicidade, incentivos, amizade e paciência...*

*A minha orientadora, Dra. Lígia Araújo Martini, por ter acreditado em mim e ter me mostrado o meu verdadeiro valor. Obrigada!*



## **AGRADECIMENTOS**

*A Deus por estar sempre presente em minha vida, proporcionando-me momentos de realização como este.*

*Ao nosso grupo de pesquisa: Lígia, Bárbara, Patrícia, Luana, Tatiana, Giselle, Natíelen e Mariana pela colaboração nesta fase, pela ajuda em todos os momentos e pela amizade. Muito obrigada!*

*Ao Dr. Cristiano Zerbini e sua equipe pela confiança, por compartilhar conhecimentos e pela maravilhosa oportunidade.*

*À professora Dra. Nágila Damasceno pelos ensinamentos, carinho, confiança e ajuda prestada.*

*Ao Dr. Marcelo de Medeiros Pinheiro pelo seu constante auxílio e grandiosas oportunidades oferecidas durante todo o decorrer do mestrado*

*A Dra. Raissa Silva pelos ensinamentos, ajuda e amizade!*

*Aos funcionários do CEPIC, em especial a Monalisa, Karina e Sônia pelo auxílio e momentos de descontração.*

*Aos professores Dra. Regina Mara Fisberg e Dr. Wolney Lisboa Conde por compartilharem seus conhecimentos durante esta jornada.*

*Às amigas da sala ao lado: Aline1, Aline2, Ana, Anne, Bruna, Camila, Cláudia, Isis, Letícia, Patrícia e Sara. Obrigada pela ajuda e por me acolherem com tanto carinho!*

*Às pacientes com artrite reumatóide pela lição de vida!*

*Às amigas de todas as horas: Débora, Irina, Marcela, Maria do Carmo, Suzy e Vanessa.*

*Aos funcionários dos Departamentos de Nutrição, Informática e de Pós-graduação da Faculdade de Saúde pública por todo auxílio prestado.*

*Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq pelo apoio financeiro.*

*Sem vocês nada teria valido a pena. Obrigada!*

## RESUMO

Sarkis, KS. Relação entre consumo alimentar, perfil bioquímico e metabolismo ósseo em mulheres com artrite reumatóide e alteração na densidade mineral óssea. São Paulo [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2007.

**Introdução:** A artrite reumatóide (AR) é uma doença auto-imune inflamatória crônica, que causa diversas manifestações sistêmicas. A perda óssea generalizada é reconhecida como uma destas manifestações. A associação da AR com osteoporose gera maior morbidade, risco de fraturas, de mortalidade, além dos altos custos referentes à doença. **Objetivo:** Avaliar fatores de risco para perda de massa óssea como: ingestão alimentar, composição corporal e marcadores bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo em mulheres com AR que apresentam ou não alteração na Densidade Mineral Óssea (DMO). **Métodos:** Foram avaliadas 83 mulheres com AR do Ambulatório de Reumatologia do Hospital Heliópolis que preenchiam os critérios estabelecidos pelo *American College of Reumatology* para AR. A média de idade foi de  $53 \pm 10$  anos e  $7 \pm 6$  anos de duração da doença. A DMO da coluna lombar e fêmur proximal, bem como a composição corporal foram mensuradas pelo DXA (GE Lunar Radiation Corporation, DPX IQ, Madison, WI, USA), sendo divididas em três grupos conforme a DMO: grupo DMO normal ( $n=24$ ), grupo DMO osteopenia ( $n=38$ ) e grupo DMO osteoporose ( $n=21$ ) (WHO, 1994). A AR foi classificada segundo classe funcional e atividade (DAS28); além disso avaliou-se a qualidade de vida (HAQ) e o uso de prednisona. O consumo alimentar e a atividade física (AF) foram avaliados por QFA e questionário de Baecke, respectivamente. Os exames bioquímicos englobaram: cálcio total, fósforo, paratormônio, proteína C-reativa, fator reumatóide e velocidade de hemossedimentação. Foram utilizados os testes de Kolmogorov-Smirnov, ANOVA, ANCOVA, correlação de Pearson e Regressão Linear Múltipla, tendo como variável dependente a DMO. Adotou-se um nível de significância de  $p < 0,05$ . **Resultados:** 48,2% das pacientes se enquadraram na classe funcional I. Não houve diferença

entre os grupos em relação ao DAS28, HAQ, dose de prednisona atual, FR e escores de AF. Mulheres com osteoporose eram mais velhas, apresentaram maior duração da AR, menor peso, IMC, massa magra e % de gordura corporal ( $p < 0,05$ ). A ingestão de lipídeos apresentou-se maior nas mulheres com massa óssea diminuída ( $p < 0,05$ ). Alguns nutrientes tiveram média de ingestão abaixo do recomendado, segundo as DRIs: cálcio, vitamina D, vitamina E e  $\omega$ -6. O cálcio sérico total foi maior nas osteopênicas em relação ao grupo DMO normal ( $p < 0,05$ ). Nos modelos de Regressão Linear Múltiplo ser mais velho, ter maior duração da doença (AR), menor peso e massa magra, maior ingestão de lipídeo e retinol, maiores níveis de paratormônio, bem como menor escore de atividade física são fatores positivamente associados à redução na densidade mineral óssea [Fêmur total =  $0,552 + 0,06$  (peso) +  $0,019$  (AF) –  $0,05$  (idade) –  $0,003$  (duração da doença)], com  $R^2=0,48$ ;  $p < 0,01$ ). **Conclusão:** O presente estudo indica dois fatores importantes que podem ser modificados para a adequação da DMO nestas pacientes: a composição corporal e a alimentação.

**Descritores:** Artrite reumatóide, osteoporose, consumo alimentar, composição corporal, atividade física e marcadores bioquímicos

## **ABSTRACT**

Sarkis, KS. Relation between diet, biochemical factors and bone metabolism in women with rheumatoid arthritis and bone mineral density altered. São Paulo [Master in Science ]. São Paulo: Public Health School / São Paulo University; 2007

**Introduction:** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease that cause many systemic manifestations. Generalized bone loss is recognized as one of the extra-articular manifestations. The association between RA and osteoporosis (OP) lead an increased morbidity, risk of fractures, mortality and health care costs. **Objective:** To investigate the risk factors related to bone loss as: diet, body composition and biochemical factors in women with rheumatoid arthritis and with normal or reduced Bone Mineral Density (BMD). **Methods:** Eighty-three women attended at Rheumatology Outpatients Clinic in Heliópolis Hospital, who fulfilled the *American College of Rheumatology* criteria for AR and were included in the present study. Mean age was  $53 \pm 10$  years and the duration of disease was  $7 \pm 6$  years. Bone Mineral Density (lumbar spine, femoral neck and total femur) and body composition (lean mass and fat mass) assessment was performed in all participants using DXA technique (GE Lunar Radiation Corporation, DPX IQ) They were divided in three groups according to BMD: group 1 – normal BMD (n=24); group 2 – osteopenia (n=38) and group 3 – osteoporosis (n=21) (WHO 1994). The RA was classified according to functional class and activity (DAS28), moreover functional status was assessed using the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and the use of oral prednisone were evaluated. Diet and physical activity was assessed using food frequency questionnaire and the Beacke questionnaire, respectively. The biochemical markers evaluated were: serum calcium, phosphorus, intact parathyroid hormone, C reactive protein, rheumatoid factor and erythrocyte sedimentation rate. The statistical analysis comprised Kolmogorov-Smirnov, ANOVA, ANCOVA, Pearson correlation and Multiple Linear Regression. Significance was considered when  $p < 0.05$ .

**Results:** 48.2% of the patients were classified in functional class I. No statically significant differences were observed between groups in mean of HAQ, DAS28, actual prednisone use, rheumatoid factor and total physical activity scores. Women with osteoporosis where older, with longer disease duration, lower weight, BMI, lean mass and % fat mass ( $p < 0.05$ ). Main fat intake were higher in women with lower BMD ( $p < 0.05$ ). Mean calcium, vitamin D, vitamin E and  $\omega$ -6 were lower than the proposed value for DRIs. The serum calcium was higher in osteopenic when compared with normal BMD ( $p < 0.05$ ). In multiple regression linear models being older, with higher disease duration, lower weight and lean mass, higher fat intake and retinol, higher parathyroid hormone, as well as lower physical activity score were positive factors associated with lower BMD [Femural total =  $0,552 + 0,06$  (weigh) +  $0,019$  (physical activity) –  $0,05$  (age) –  $0,003$  (disease duration), com  $R^2=0,48$ ;  $p < 0,01$ ). **Conclusion:** This study indicates two important modifiable factors for adequacy of BMD in these patients: the body composition and diet.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, osteoporosis, dietary intake, body composition, physical activity and biochemical markers.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Estatística descritivas demográficas e clínicas das pacientes com AR, segundo grupo de DMO .....	61
<b>Tabela 2</b> - Estatística descritiva da densidade mineral óssea, T-score dos sítios avaliados e composição corporal das pacientes com AR, segundo grupo de DMO.....	62
<b>Tabela 3</b> – Estatística descritiva dos escores de atividade física habitual das pacientes com AR, segundo grupo de DMO .....	64
<b>Tabela 4</b> – Estatística descritiva da ingestão de macronutrientes das pacientes com AR, segundo grupo de DMO .....	65
<b>Tabela 5</b> – Estatística descritiva da ingestão de minerais e vitaminas das pacientes com AR, segundo grupo de DMO .....	67
<b>Tabela 6</b> – Estatística descritiva da ingestão de colesterol e ácidos graxos das pacientes com AR, segundo grupo de DMO .....	73
<b>Tabela 7</b> – Estatística descritiva dos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo das pacientes com AR, segundo grupos de DMO.....	75
<b>Tabela 8</b> - Distribuição dos marcadores bioquímicos da artrite reumatóide na população estudada, segundo grupos de DMO. ....	77
<b>Tabela 9</b> - Coeficientes de correlações entre valores de DMO e composição corporal .....	78
<b>Tabela 10</b> - Coeficientes de correlações entre valores de DMO e escores de atividade física habitual .....	79
<b>Tabela 11</b> - Coeficientes de correlações entre valores de DMO e fatores relacionados à doença .....	79
<b>Tabela 12</b> - Modelos de regressão linear múltiplos finais para DMO.....	81
<b>Tabela 13</b> - Equações de regressão para estimativa dos sítios ósseos avaliados em mulheres com AR.....	82

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> - Porcentagem de mulheres classificadas como obesas segundo faixa etária nos três grupos avaliados .....	63
<b>Gráfico 2</b> - Distribuição percentual de mulheres com AR segundo ingestão macronutrientes ajustados pela energia, classificada conforme a recomendação do <i>Food and Nutrition Board – DRIs, 2002</i> .....	66
<b>Gráfico 3</b> - Distribuição de pacientes, entre 19 e 50 anos, em relação ao consumo de cálcio ajustado pela energia nos grupos estudados, segundo as DRI's - AI (Adequade Intake) .....	68
<b>Gráfico 4</b> - Distribuição de pacientes, maiores de 50 anos, em relação ao consumo de cálcio ajustado pela energia nos grupos estudados, segundo as DRI's - AI (Adequade Intake) .....	68
<b>Gráfico 5</b> - Distribuição percentual de mulheres com AR em relação ao consumo de vitamina A nos grupos avaliados, segundo as DRI's - EAR (Estimated Average Requirement).....	69
<b>Gráfico 6</b> - Distribuição de pacientes, entre 19 e 50 anos, em relação ao consumo de vitamina D suplementada individualmente adicionada de sua alimentação nos grupos, segundo as DRI's - AI (Adequade Intake) .....	70
<b>Gráfico 7</b> - Distribuição de pacientes, entre 50 e 70 anos, em relação ao consumo de vitamina D suplementada individualmente adicionada de sua alimentação nos grupos, segundo as DRI's - AI (Adequade Intake) .....	71
<b>Gráfico 8</b> - Distribuição de pacientes, acima de 70 anos, em relação ao consumo de vitamina D suplementada individualmente adicionada de sua alimentação nos grupos, segundo as DRI's - AI (Adequade Intake) .....	71
<b>Gráfico 9</b> - Distribuição percentual de mulheres com AR que apresentam consumo de ácido graxo linoléico (W-3) acima do recomendado nos grupos, segundo as DRI's - AI (Adequade Intake). .....	75
<b>Gráfico 10</b> - Valores médios séricos de velocidade de hemossedimentação em mulheres com AR, segundo grupo de DMO.....	76



## LISTA DE ABREVIÇÕES

- %GC:** Porcentagem de Gordura Corporal
- ACR:** *American College of Rheumatology*
- AFO:** Atividade Física Ocupacional
- ALL:** Atividade Física de lazer e Locomoção
- AR:** Artrite Reumatóide
- DAS28:** *Disease Activity Score*
- DGLA:** ácido di-homo-gama-linolênico
- DMO:** Densidade Mineral Óssea
- EFL:** Exercício Físico no Lazer
- EVOS:** *European Vertebral Osteoporosis Study*
- FR:** Fator Reumatóide
- GLA:** ácido gama-linolênico
- HAQ:** *Health Assessment Questionnaire*
- IL:** Interleucinas
- IMC:** Índice de Massa Corpórea
- IMME:** Índice de Massa Muscular Esquelética (IMME)
- MMET:** Massa Muscular Esquelética Total
- MMT:** Massa Magra Total (MMT)
- OMS:** Organização Mundial da Saúde
- OP:** Osteoporose
- PCR:** Proteína C-Reativa
- POF:** Pesquisa de Orçamento Familiar
- PTH:** Paratormônio
- OPG:** Osteoprotegerina
- QFA:** Questionário de Frequência Alimentar
- RANK:** Receptor do Ativador Nuclear  $\text{K}\beta$
- RANK-L:** Ligante do Receptor do Ativador Nuclear  $\text{K}\beta$
- ROI:** Oxigênio Intermediário reativo

**ROS: Espécie de Oxigênio Reativo**

**SUS: Sistema Único de Saúde**

**TNF: Fator de Necrose Tumoral**

**VHS: Velocidade de hemossedimentação**

**$\omega$ - 3: Ômega-3**

**$\omega$ - 6: Omega-6**

**$\omega$ - 9: Omega-9**

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	17
1.1 DESCRIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA.....	17
1.2 FISIOPATOLOGIA.....	18
1.3 FATORES DE RISCO.....	20
1.4 DIAGNÓSTICO.....	22
1.5 ARTRITE REUMATÓIDE E DOENÇAS ÓSSEAS.....	23
1.6 NUTRIENTES, ARTRITE REUMATÓIDE E OSTEOPOROSE.....	28
1.6.1 Energia e proteína.....	28
1.6.2 Cálcio e vitamina D .....	29
1.6.3 Antioxidantes.....	32
1.6.4 Ácidos graxos.....	33
1.7 ARTRITE REUMATÓIDE: ESTADO NUTRICIONAL E COMPOSIÇÃO CORPORAL.....	35
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	38
2.1 OBJETIVO GERAL.....	38
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	38
<b>3. PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	39
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	39
3.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	39
3.3 COLETA DE DADOS.....	40
3.3.1 Avaliação Antropométrica.....	40
3.3.2 Avaliação da Composição Corporal .....	41
3.3.3 Avaliação da Densidade Mineral Óssea.....	43
3.3.4 Avaliação das fraturas.....	44
3.3.5 Avaliação da Atividade Física.....	44
3.3.6 Avaliação da Classificação da Doença .....	47
3.3.7 Avaliação da Atividade da Doença.....	48
3.3.8 Avaliação da Qualidade de Vida .....	49
3.3.9 Outros Fatores Associados à Osteoporose.....	50

3.3.10 Avaliação do Consumo Alimentar .....	50
3.3.11 Análise Bioquímica.....	51
3.3.12 Variáveis de Estudo .....	53
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	56
3.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	58
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>59</b>
4.1 AMOSTRA .....	59
4.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS.....	60
4.3 MASSA ÓSSEA E COMPOSIÇÃO CORPORAL.....	61
4.4 FRATURAS .....	63
4.5 ATIVIDADE FÍSICA .....	63
4.6 CONSUMO ALIMENTAR.....	64
4.6.1 Energia e Macronutrientes .....	64
4.6.2 Micronutrientes.....	66
4.6.3 Colesterol e ácidos graxos .....	73
4.7 MARCADORES BIOQUÍMICOS .....	75
4.8 CORRELAÇÕES ENTRE AS VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	77
4.9 ANÁLISE CONJUNTA DE VARIÁVEIS QUE INTERFEREM NA DMO DE PACIENTES COM AR .....	80
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>83</b>
<b>6. CONCLUSÕES .....</b>	<b>103</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>104</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>134</b>

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1 DESCRIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA**

A artrite reumatóide (AR) é uma doença auto-imune inflamatória sistêmica crônica (BRANDÃO et al, 1997; IWASHIGE et al, 2004; AHO e HELIÖVAARA, 2004), caracterizada por poliartrite periférica simétrica; que pode ocasionar deformidades e destruição articular (SILVA et al, 2003; BEZERRA et al, 2005).

A prevalência varia de 0,5 a 1% em populações adultas e acomete o sexo feminino predominantemente (BRANDÃO et al, 1997; PATTISON et al, 2004a). Pode ocorrer em qualquer idade, mas tem pico de incidência entre 4ª e 6ª década de vida (BRANDÃO et al, 1997). Dados do NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) mostram que em indivíduos com mais de sessenta anos de idade, a prevalência é de 2,03% a 2,34% (RASCH et al, 2003). No Brasil, recente estudo realizado por CHERMONT (2004) evidencia uma prevalência de 0,55% na população geral, sendo que em 2002 provavelmente existiam 960.481 pacientes com AR.

A AR acomete grandes e pequenas articulações em associação com manifestações sistêmicas como rigidez matinal, fadiga e perda de peso. O envolvimento de outros órgãos, especialmente o sistema cardio-vascular, aumenta a morbidade e gravidade da doença, podendo diminuir em 5 a 10 anos a expectativa de vida (LAURINDO et al, 2002; HO-KIM, 2004; RALL e ROUBENOFF, 2004; MEMON et al, 2000; MIGGIANO e GAGLIARDI, 2005).

---

A progressão da doença pode ocasionar incapacidade para realizar atividades da vida diária, de lazer e profissionais, gerando impacto significativo para o paciente e para a sociedade (SILVA et al, 2003; PUOLAKKA et al, 2005). Segundo a OMS (2005) dentro dos dez anos de início da doença até 50% dos pacientes ficarão incapacitados de trabalharem por período integral.

Estudo recente realizado por PUOLAKKA et al (2005) revela o custo do tratamento estimado em US\$7.226,00 dólares por pacientes tratados durante seis meses. No Brasil a estimativa de custos para o tratamento através do Sistema Único de Saúde (SUS) pode representar 0,19 a 0,63% dos gastos totais com saúde em nosso país. O custo médio para o tratamento do paciente durante um ano, em hospital universitário, é de aproximadamente três salários mínimos (CHERMONT, 2004).

A incapacidade de permanecer no mercado de trabalho, a alta morbidade e os custos referentes ao tratamento denotam a necessidade de investigar fatores envolvidos em sua etiologia e tratamento que podem minimizar o impacto causado pela mesma.

## 1.2 FISIOPATOLOGIA

Acredita-se que em indivíduos geneticamente predispostos haja o rompimento da homeostasia dos sistemas neuroendócrinos e imunológicos por fatores externos, como certos tipos de vírus e bactérias, levando ao surgimento da AR (GOLDRING e GOLDRING, 1999; GOLDRING, 2003). Está envolvida diretamente com o antígeno leucocitário humano (HLA) classe II (AHO e HELIOVAARA, 2004). Investigações revelam que subtipos do HLA-DR4 (DRB1\*0401, \*0404 e \*0405) e DR1 (DRB1\*0101) estão associados com AR (BÉRTOLO et al, 2001).

---

O primeiro evento na estimulação do processo inflamatório parece ser a apresentação pelo macrófago (ou célula dendrítica) de uma proteína, até hoje não identificada, previamente processada e ligada à molécula superficial do sistema HLA-DRB1. Esta apresentação é feita para o linfócito T auxiliador (helper) através de seu receptor específico. Forma-se assim um complexo de três moléculas: a molécula HLA, a proteína não identificada e a molécula do receptor do linfócito. Após a formação deste complexo trimolecular o linfócito T auxiliador muda suas características fenotípicas e passa a lançar interleucinas estimuladoras da proliferação de linfócitos e macrófagos (IL-2 e interferon-gama, respectivamente), passando a ser denominado linfócito Th1 (SILVA et al, 2003)

A reação se amplia com a produção destas e de outras citocinas como fatores de crescimento pelos macrófagos, sinoviócitos, fibroblastos e células endoteliais, sugerindo uma ampla interação celular na patogênese da AR (SILVA, et al, 2003). É possível também que a deficiência de inibidores de IL-1, IL-2 e do TNF- $\alpha$  (LAURINDO e TORIGOE, 2000), como IL-4, IL-10 e IFN- $\gamma$  (ABBAS e POBER, 1987) contribuam para a cronicidade da doença (LAURINDO e TORIGOE, 2000).

Inicialmente ocorre a hipertrofia e a hiperplasia das células da membrana, particularmente por células linfo-plasmocitárias. Observa-se também extensa proliferação de fibroblastos e aumento da angiogênese, formando um tecido granulomatoso, em particular na região de contato entre a membrana sinovial, cartilagem e osso, chamado *pannus*, rico em enzimas lesivas, capaz de destruir e invadir os tecidos cartilaginoso e ósseo, sendo responsável pela extensiva destruição articular freqüentemente observada na AR (CICONELLI, 2004).

Várias citocinas, como TNF- $\alpha$  e IL-17, são produzidas na membrana sinovial de pacientes com AR e promovem o recrutamento dos osteoclastos.

---

Estas células são derivadas de macrófagos e monócitos e levam à reabsorção óssea (GOLDRING & GRAVALLESE, 2000).

Outro fator importante presente na membrana sinovial é o predomínio de células polimorfonucleares, quando ativadas originam prostaglandinas e radicais livres liberando enzimas proteolíticas. Estas enzimas associadas às metaloproteinases, liberadas pelos macrófagos ativados e fibroblastos, promovem a degradação das macromoléculas do tecido conectivo e a conseqüente destruição dos tecidos cartilaginoso e ósseo (LAURINDO e TORIGOE, 2000).

O fator reumatóide (FR), é um anticorpo presente na AR, porém não obrigatório (SILVA et al, 2003). Indivíduos com AR que apresentam o FR demonstram aumento da suscetibilidade à doença, pior prognóstico, assim como o aumento de sua penetração sendo o principal fator responsável pelas manifestações extra-articulares (NEIDHART et al, 1999; BÉRTOLO et al, 2001). Acredita-se que ele amplie o processo de inflamação através da ativação do complemento e/ou pela interação com monócitos (AHO E HELIÖVAARA, 2004).

### 1.3 FATORES DE RISCO

A etiologia tem uma conotação multifatorial que parece se relacionar a fatores genéticos, ambientais, hormonais e alguns fatores dietéticos. Filhos de pais com AR apresentam maior chance de desenvolver a doença. Porém, estudos realizados com gêmeos monozigóticos mostram que fatores genéticos exclusivos não são suficientes para o desenvolvimento da doença, entretanto contribuem com 30% (NEIDHART et al, 1999).

---



Os fatores ambientais que podem influenciar o aparecimento da doença auto-imune incluem agentes infecciosos e fatores hormonais (NEIDHART et al,1999). Diversas bactérias e vírus têm sido implicados, entre eles o vírus Epstein-Barr, parvovírus, micoplasma, micobactéria e retrovírus de ação lenta (HARRIS, 1990; NEIDHART et al, 1999).

Quanto aos fatores hormonais há evidências epidemiológicas, clínicas e experimentais implicando os hormônios sexuais na incidência e na expressão clínica da artrite reumatóide que acomete 2 a 4 vezes mais as mulheres do que os homens (AHO e HELIÖVAARA, 2004).

Freqüentemente se desenvolve quando os níveis de hormônios sexuais estão alterados, como no período pós-parto e na menopausa. Ciclos menstruais muito irregulares entre os 20-35 anos foram associados com um modesto aumento de risco para o desenvolvimento da patologia (KARLSON et al, 2003; AHO e HELIÖVAARA, 2004). A via pela qual isso ocorre ainda não está bem estabelecida. Segundo CAPELLINO (2005) o 17 beta-estradiol (E2) em indivíduos com doenças inflamatórias aumenta a produção de IgG e IgM, além de elevar a secreção de IL-6 pelos fibroblastos. Este efeito parece estar relacionado com a concentração de E2, podendo desenvolver um efeito pró ou antiinflamatório, dependendo da diminuição ou do aumento de suas concentrações respectivamente (CUTOLO e LAHITA, 2005), porém os resultados ainda são conflitantes. Já a testosterona parece induzir um efeito pró-apoptótico e reduz a proliferação de macrófagos, vindo a ser um fator de proteção (CUTOLO et al, 2003; CUTOLO e LAHITA, 2005).

Em relação aos fatores dietéticos, estudos apontam diversos alimentos com um importante papel na etiologia da AR (KARLSON et al, 2003; AHO e HELIÖVAARA, 2004; CHOI, 2004; ; PATTISON et al, 2004b) .

Alguns estudos demonstram que um alto consumo de café associa-se positivamente com o desenvolvimento da AR (KARLSON et al, 2003), assim

---

com uma alta ingestão de energia (CHOI, 2004). A associação inversa foi encontrada para alto consumo de frutas, vegetais cozidos e crucíferas (SKÖLDSTAM, 2003). Entretanto, estas associações estão presentes em pacientes soropositivos para AR e não em soronegativos, ou ela é bem mais presente em soropositivos do que em soronegativos, sugerindo que a dieta possa ter um papel no desenvolvimento dessa patologia e contribuindo para a forma mais grave da doença (AHO e HELIÖVAARA, 2004; PATTISON et al, 2004).

A relação entre nutrientes e AR será descrita mais detalhadamente no item 1.6 desta introdução.

#### 1.4 DIAGNÓSTICO

Não existem testes laboratoriais e achados histológicos e radiológicos que possam indicar um diagnóstico definitivo de AR (BRANDÃO et al, 1997) assim, este depende da associação de uma série de sintomas e sinais clínicos (SILVA et al, 2003).

A orientação para o diagnóstico é baseada nos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia que engloba sete critérios: 1- rigidez matinal por pelo menos uma hora; 2- artrite em três ou mais áreas articulares; 3- artrite de articulações das mãos; 4- poliartrite simétrica; 5- nódulos reumatóides; 6- fator reumatóide sérico e 7- alterações radiográficas. O paciente deve apresentar quatro dos sete critérios para ser classificado como portador de AR (ACR, 1987). As queixas características dos pacientes são dor e rigidez matinal descrita pelo paciente com dificuldade de abrir e fechar as mãos ao acordar (SILVA, 2003), além dos

---

---

sinais flogísticos locais e da limitação do movimento articular (BRANDÃO et al, 1997).

O diagnóstico precoce e o início do tratamento são fundamentais, tanto para o controle da doença como também para diminuir a presença de deformidades e a perda funcional articular (SILVA et al, 2003; POULAKKA et al, 2005).

### 1.5 ARTRITE REUMATÓIDE E DOENÇAS ÓSSEAS

Na AR ocorre três principais formas de doenças ósseas, podendo ser: a perda óssea focal, afetando imediatamente o osso subcondral e o osso das articulações marginais; a “erosão óssea” sendo caracterizada por osteopenia periarticular adjacente para articulações inflamadas e, a osteoporose generalizada, envolvendo o esqueleto axial e periférico (GOLDRING e GOLDRING, 1999; PEREIRA e PEREIRA, 2004; GOLDRING, 2004; FUJICAWA, 2004).

A osteoporose (OP) é definida segundo a Organização Mundial da Saúde (1994) como “uma doença sistêmica do esqueleto caracterizada por uma baixa massa óssea e deterioração da micro-arquitetura do tecido ósseo que resulta em aumento da fragilidade e risco de fraturas”. Recentemente, esta definição foi modificada pelo National Institute of Health (2001) como sendo “uma desordem do esqueleto caracterizada pelo comprometimento da resistência óssea, predispondo a um risco elevado de fratura”.

A OP acomete cerca de 30% a 50% dos pacientes com AR, mesmo os que não tenham utilizado corticosteróides (PEREIRA e PEREIRA, 2004). A perda óssea generalizada é reconhecida como uma manifestação extra-articular resultando em um aumento de risco a fraturas e associada com

---

morbidade, mortalidade e elevados custos referentes aos cuidados com a saúde (KROOT et al, 2001; CHUNG et al, 2005).

A patogênese da osteoporose é multifatorial. Fatores predisponentes incluem desde a idade e a mobilidade reduzida que estes pacientes comumente apresentam, o tempo da doença, uso de corticosteróides e deficiência de estrogênio na mulher ou testosterona no homem; outro fator é a atividade inflamatória persistente da doença (PEREIRA e PEREIRA, 2004; MUNNO et al, 2005), além disso, substâncias envolvidas no remodelamento ósseo, como o paratormônio e o calcitriol, também têm sido descritas como mediadores da perda de massa óssea.

A relação entre corticosteróides e DMO não é descrita de maneira uniforme na literatura. Alguns autores mostram evidências na diminuição da densidade mineral óssea na coluna, podendo resultar em fratura vertebral e diminuição substancial da qualidade de vida (SILVERMAN, 1992; SILVERMAN et al, 1993), outros não descrevem estes achados (LODDER et al, 2004; LAAN et al, 1992) e, de maneira não convencional, SILVA (2007) descreve correlação positiva entre a dose de glicocorticóide, nos últimos três meses, e a DMO.

Em indivíduos com AR, o uso de corticosteróides parece afetar a DMO. TOURINHO et al (2001) e URBARNECK et al (2000) utilizaram o DXA para avaliar perda de massa óssea em mulheres com e sem AR em uso ou não de corticosteróides, e encontraram significativa diminuição de densidade mineral óssea nas mulheres com AR que faziam uso de glicocorticóides.

Esta diminuição afeta principalmente a coluna lombar e os ossos apendiculares, os quais não são localizados próximos das articulações,

---

sugerindo que o local da patologia na articulação é associado a um efeito sistêmico generalizado (GOLDRING e GOLDRING, 1999).

Com relação a fraturas, além do agravante do uso de corticosteróides, segundo a OMS a AR *per se* é um fator de risco para a mesma, independente da densidade mineral óssea (KANIS, 2006). 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 (KROOT & LAAN, 2000; ORSTAVIK et al, 2003)

ANGELI et al (2006) ao mensurar a prevalência de fratura vertebral assintomática em 551 indivíduos, sendo 293 com AR, encontrou 33,78% de prevalência neste grupo (AR), mesmo controlando as variáveis: idade, dose cumulativa de corticosteróide, duração do tratamento e história de fratura familiar. Em geral, 30% das fraturas vertebrais são assintomáticas, associadas com aumento de morbidade e mortalidade e aumentadas com a idade.

A atividade inflamatória, característica da AR, causa maior reabsorção óssea devido aos efeitos das citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6, e TNF- $\alpha$  (PEREIRA e PEREIRA, 2004; MUNNO et al, 2005) que estão relacionadas ao sistema RANK/RANK-L/OPG (Receptor do Ativador Nuclear  $\kappa\beta$ / Ligante do Receptor do Ativador Nuclear  $\kappa\beta$ /Osteoprotegerina) (FINDLAY, 2004; HOLICK, 2004a).

Os pacientes com AR apresentam uma elevação das citocinas inflamatórias (SILVA, 2003; MUNNO et al, 2005) e, conseqüentemente, aumento na expressão do RANK-L que além de promover maior atividade

---

dos osteoclastos (células de reabsorção óssea) aumenta a sobrevivência das mesmas, sendo regulado pelo sistema RANK/RANK-L/OPG ((FINDLAY, 2004; HOLICK, 2004a ; BEZERRA et al, 2005). Com relação à OPG na AR, estudo realizado por SKOUMAL et al (2004) ao avaliarem 85 pacientes, sendo 44 com AR, mostram que os níveis de OPG no líquido sinovial apresentam-se significativamente baixos, refletindo uma diminuição do efeito protetor no osso. YANO et al (2001) encontraram o mesmo efeito supressor da produção de OPG em estudo in vitro a partir de células sinoviais de pacientes com AR.

O paratormônio (PTH), é um importante hormônio envolvido no metabolismo ósseo. Sua função é manter a calcemia através da reabsorção óssea, ativação da 1- $\alpha$  hidroxilase, absorção intestinal de cálcio e reabsorção renal de cálcio (JUPNER e KRONENBERG, 2003).

A vitamina D ativa (calcitriol) auxilia no metabolismo ósseo através da atuação conjunta com o PTH na reabsorção renal de cálcio e na reabsorção óssea, também aumenta a eficácia da absorção intestinal de cálcio dietético a fim de manter os níveis de cálcio sanguíneos fisiologicamente estáveis. Sua deficiência compromete a mineralização podendo vir a causar osteoporose (DELUCA, 2004; HOLICK , 2004b).

Além de participar ativamente do metabolismo do cálcio, o calcitriol [1,25(OH)<sub>2</sub>D] está envolvido na atividade imunológica (OELZNER et al, 1998). A deficiência de vitamina D afeta o sistema imune, principalmente as células T, ao passo que esta em excesso atua suprimindo a atividade inflamatória do sistema imune (DELUCA, 2004) Segundo BERER et al (2000) o calcitriol inibe, nas células T e macrófagos, a produção de uma série de citocinas como IL-1, IL-2, IL-6, IL-12 e TNF- $\alpha$ . O provável mecanismo ocorre através da inibição da diferenciação e maturação das células dendríticas resultando em reduzida capacidade estimulatória das

---

células T e macrófagos inibindo, conseqüentemente, a produção de citocinas.

Estudo em 17 pacientes com AR mostra concentrações de PTH dentro do normal, assim como o de calcitriol (SAMBROOK et al, 1990), já OELZER et al (1998) ao avaliarem 96 pacientes com AR além de não encontrarem concentrações elevadas de PTH em nenhum indivíduo 10% deles estavam abaixo de 10ng/L. As concentrações séricas de 25(OH)D estavam abaixo do normal em 32% dos pacientes e os de 1,25(OH)<sub>2</sub>D em 12% do grupo de estudo, sendo que o cálcio sérico apresentava-se dentro da normalidade na maioria dos pacientes. Houve uma correlação positiva entre a 1,25(OH)<sub>2</sub>D e o PTH sérico e correlação negativa entre a atividade da doença e as concentrações séricas de 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

Em 2006 OELZNER et al dosaram concentrações séricas de cálcio iônico em 102 pacientes com AR e encontraram 30,1% dos pacientes hipercalcêmicos, sendo que estes tinham níveis significativamente menores de densidade mineral óssea, 1,25(OH)<sub>2</sub>D e paratormônio intacto (iPTH), além de concentrações significativamente maiores do nível de sedimentação de eritrócitos e proteína C-reativa quando comparados ao grupo normocalcêmico.

Considerando que a diminuição da densidade mineral óssea na artrite reumatóide tem sido um importante achado a identificação dos fatores de risco envolvidos na perda de massa óssea, bem como em fraturas, é uma importante medida preventiva.

---

## 1.6 NUTRIENTES, ARTRITE REUMATÓIDE E OSTEOPOROSE

A ingestão inadequada de energia proveniente da dieta e de alguns nutrientes podem estar envolvidos na osteoporose presente na AR, dentre eles destacam-se: proteína, cálcio, vitamina D, antioxidantes e os ácidos graxos monoinsaturados e poliinsaturados.

### 1.6.1 Energia e proteína

A ingestão alimentar pode estar diminuída pela redução do apetite, uma vez que citocinas inflamatórias contribuem para o aumento de agentes anoréxicos, como a leptina (WALSMITH E ROUBENOFF, 2002). Com isto o estado nutricional pode ser comprometido aumentando o risco de complicações metabólicas (HERNANDEZ-BERIAIN, 1996).

Durante a fase de atividade da doença os níveis elevados de citocinas inflamatórias levam ao catabolismo protéico e ao aumento de gasto energético no repouso ocasionando um balanço energético-proteico negativo (ROUBENOFF et al, 1994; MIGGIANO E GAGLIARDI, 2005).

CHAUD et al (2003) ao avaliarem 41 indivíduos com AR juvenil encontraram uma variação na ingestão protéica entre 13,61% a 15,73% das calorias totais, sendo que a recomendação da ingestão protéica pelo Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (2002) encontra-se entre 10-35% do valor energético total. Seis destes indivíduos apresentaram ingestão protéica inferior a 10% em relação ao consumo calórico total. A ingestão protéica, contudo, parece não estar reduzida em pacientes com AR.

---



Com relação à osteoporose, DAWSON-HUGHES (1991) e GEINOZ et al (1993) sugerem que baixa ingestão protéica associa-se à diminuição de densidade mineral óssea no colo do fêmur e aumento do risco de fraturas.

A proteína dietética regula a produção hepática e os níveis plasmáticos do hormônio de crescimento IGF-1 e sua restrição contribui para a diminuição plasmática deste hormônio, podendo influenciar no metabolismo ósseo, já que aumento do remodelamento ósseo e redução da formação óssea estão relacionados com baixos níveis plasmáticos de IGF-I (AMMANN et al, 2000), dependente da ingestão protéica (HEANEY et al, 1999).

Estudo em modelo animal, com dieta isocalórica e hipoprotéica, revela redução na densidade mineral óssea devido ao comprometimento no recrutamento e na atividade dos osteoblastos decorrentes da diminuição de IGF-1 (BOURRIN et al, 2000).

Em contrapartida, dieta hiperprotéica, acima de 1,2g/kg/dia, aumenta a excreção renal de cálcio e ocasiona efeito negativo na DMO (HEANEY, 1993). Este efeito parece ser minimizado quando há ingestão adequada de cálcio e de vitamina D (SCHÜRCH et al, 1998).

### 1.6.2 Cálcio e vitamina D

O papel do cálcio no metabolismo ósseo é amplamente conhecido (MATKOVIC et al, 2004), assim como o fato de que a deficiência deste acarreta alterações na densidade mineral óssea (BROADUS, 2003).

---

Sambrook et al (1985) em estudo com técnica de isótopos duplos encontraram uma diminuição moderada e significativa na absorção intestinal de cálcio em pacientes com AR.

Outros fatores podem também reduzir ou dificultar a absorção intestinal de cálcio como, por exemplo: dieta rica em fibras, fitatos, oxalatos, gorduras, e o uso de corticosteróides. Devido ao fato do uso de corticosteróide ser comum nos pacientes com AR pode ocorrer deficiente absorção intestinal de cálcio (REID et al, 1994).

BUCKLEY et al (1996) em um estudo randomizado, duplo-cego, com acompanhamento por dois anos de 96 pacientes com AR, sendo que 65 recebiam tratamento com corticosteróide, demonstram que a suplementação de cálcio e vitamina D previne a perda da densidade mineral óssea na coluna e no trocanter.

Em relação à vitamina D, um estudo de coorte prospectivo com duração de onze anos realizado por MERLINO et al (2004) revela relação inversa entre a ingestão de vitamina D e o risco de desenvolvimento da AR. Outro estudo realizado em modelo animal mostra que a vitamina D é efetiva para prevenir a perda óssea nas doenças auto-imunes, já que a suplementação com o metabólito ativo, diminuiu os sintomas e retardou a progressão da artrite induzida (CANTORNA e MAHON, 2004). Além disso, a vitamina D associada à ingestão adequada de cálcio pode prevenir a perda óssea decorrente da AR (RENNIE, 2003).

Em 1999, o comitê do Food and Nutrition Board/ Institute of Medicine dos Estados Unidos recomendou a ingestão adequada de cálcio para indivíduos saudáveis, sendo de 1000mg/dia para indivíduos entre 19 a 50 anos e de 1200mg/dia para indivíduos acima de 50 anos (IOM 1997). As

---

---

recomendações de vitamina D pelo mesmo comitê são de 5µg/dia entre 31 e 50 anos; 10µg/dia entre 51 e 70 anos e 15µg/dia para indivíduos acima de 70 anos.

Reduzida ingestão de cálcio (KOWSARI et al, 1983; MORGAN et al, 1987; STONE et al, 1997) e vitamina D (MARTIN, 1998; MERLINO et al , 2004) têm sido relatadas em pacientes com AR.

Reduzida ingestão é também observada na OP. GENARO (2005) com 45 mulheres na pós-menopausa com osteoporose mostra que todas apresentaram um baixo consumo de cálcio (663mg/dia) e de vitamina D (4,2 µg/dia), sendo inferiores ao recomendado pelo Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. JAIME et al. (2006) também observaram ingestão inferior à recomendação em homens brancos e negros. Nos homens negros o cálcio foi determinante da DMO de colo de fêmur ( $R^2 = 0,42$ ).

No Brasil a ingestão de cálcio pode ser bastante diversificada devido aos diferentes hábitos das distintas regiões. Segundo dados do consumo alimentar obtido pela Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, 2004 em parceria com o Ministério da Saúde mostram que, no Brasil, transformando o gasto com laticínios em disponibilidade de nutrientes, há uma variação de 27 a 75kg/pessoa em sua aquisição anual, de acordo com o nível sócio econômico. Traduzindo esta quantidade em mg de cálcio/dia a oferta do nutriente varia de 77 a 203mg/dia, ficando aquém do recomendado para o nutriente.

---

### 1.6.3 Antioxidantes

A ativação de monócitos, macrófagos e granulócitos geram radicais livres (PATTISON et al, 2004b) e os antioxidantes como  $\alpha$ -tocoferol, ácido ascórbico,  $\beta$ -caroteno, cobre, selênio e zinco parecem promover uma importante defesa contra o aumento do estresse oxidativo em pacientes com AR (HELIÖVAARA et al, 1994; RENNIE, 2003), prevenindo os danos teciduais causados pelos mesmos (PATTISON et al, 2004b)

Recentes estudos in vitro e em modelos animais mostram que o estresse oxidativo tem um importante impacto na diferenciação e função dos osteoclastos (GARRET et al, 1990; LEAN et al, 2003; LEAN et al, 2005), além disso, a espécie reativa de oxigênio (ROS), produto do estresse oxidativo, parece estar envolvido na patogênese da perda óssea.(MELTHUS et al, 1999; VARANASI et al, 1999; BASU et al, 2001).

Acredita-se que o RANK-L, além de sua via normal de ativação, é ativado pela geração de Oxigênio Intermediário Reativo (ROI) logo, a produção de radicais livres intracelulares pode representar o aumento da osteoclastogênese (KUROKOUCHI et al, 1998) e baixos níveis de antioxidantes intracelular podem ampliar este mecanismo (MAGGIO et al, 2003).

Estudo realizado por HELIOVAARA et al (1994) entre 1968 e 1972 mostrou concentrações séricas reduzidas de  $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -caroteno e selênio em pacientes com AR, estando associadas a um modesto aumento de risco para desenvolver a doença. O mesmo foi encontrado por COMSTOCK et al (1997) ao avaliarem as concentrações séricas de tocoferol,  $\beta$ -caroteno e retinol, quando comparados ao controle. Em relação aos níveis séricos de zinco este também se encontra baixo em pacientes

---

---

com AR (HONKANEN et al, 1991) devido à elevação de citocinas responsáveis pela diminuição deste elemento-traço na inflamação (SVENSON et al, 1985).

Hortaliças e frutas são ricas fontes de antioxidantes desta forma, podemos prever que o baixo consumo destes grupos de alimentos pode acarretar em uma ingestão insuficiente de nutrientes antioxidantes, (HELIOVAARA et al, 1994; COMSTOCK et al, 1997; RENNIE, 2003; PATTISON et al, 2004a).

Segundo a POF (2004), a disponibilidade de hortaliças varia de 16 a 42 kg e de frutas 11 a 46 kg per capita anuais. Transformando estas quantidades em gramas encontrou-se uma variação na oferta de hortaliças de 44 a 116 g por dia e na oferta de frutas a variação foi de 30 a 126 g por dia, segundo as classes de rendimentos. Estes dados denotam que tanto nas classes sociais de menor como nas de maior rendimento a disponibilidade destes alimentos não alcança o consumo mínimo de 400g diários de hortaliças e frutas recomendados pela OMS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

#### 1.6.4 Ácidos graxos

Vários estudos relatam a importância do ácido graxo poliinsaturado ( $\omega$ -3 e  $\omega$ -6) e monoinsaturado ( $\omega$ -9) devido ao provável efeito antiinflamatório (FAN e CHAPKIN, 1998; BERHAM, 2000; AHO e HELIÖVAARA, 2004; CHOI, 2004; PATTISON et al, 2004; SKÖLDSTAM et al, 2005). Acredita-se que eles sejam moduladores dos lipídeos contidos nas membranas dos fosfolípidos, sendo capazes de afetar a função celular e dos precursores da produção dos eicosanóides, ácido araquidônico (AA), responsável pela reação pró-inflamatória.

Apesar do  $\omega$ -6 ser considerado um potencial precursor de AA pela elongação e atividade da  $\Delta$ -5-dessaturase, há um efeito paradoxal. Nas células inflamatórias humanas ele é convertido em ácido diomo- $\gamma$ -linolenico (DGLA) e acumulado, já que estas células não contêm as enzimas necessárias para sua subsequente conversão em AA (FAN e CHAPKIN, 1998; BARHAM et al, 2000).

A diminuição na produção do AA acarreta em uma diminuição das citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  e IL-6) (RENNIE et al, 2003), e garante estabilidade da inflamação e, conseqüentemente, manutenção da massa óssea.

A recomendação de ingestão de ácidos graxos preconizada pelo Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (2002) é de 5-10% das calorias totais para o  $\omega$ -6 e de 0,6 a 1,2% para o  $\omega$  3. Na AR MIGGIANO e GAGLIARDI (2005) recomendam haver uma relação de 1:1:1 na ingestão de ácido graxo saturado, monoinsaturado e poliinsaturado, em pacientes na fase ativa da doença.

SKÖLDSTAM et al (2003) em um caso-controle com 49 pacientes com AR, sendo 26 do grupo da dieta Mediterrânea, caracterizada pela distribuição adequada de ácidos graxos, e 25 do grupo controle mostraram que a intervenção dietética suprimiu a atividade da doença em pacientes com AR estável e em modesta atividade, sendo que após 3 meses de dieta os pacientes com AR obtiveram também melhora da função física denotando a importância destes nutrientes na AR.

Analisando-se as principais fontes de ácidos graxos  $\omega$ -3, 6 e 9 no Brasil (POF) encontra-se a disponibilidade dos pescados de água salgada

---

(fonte de  $\omega$ -3), com média de 2 kg per capita anual. Em relação aos óleos, a disponibilidade do óleo de oliva (fonte de  $\omega$  9) varia de 0,1 a 0,5 Kg e o de óleo de soja (fonte de  $\omega$  6) mantém-se na média de 7Kg, evidenciando a baixa disponibilidade de ácido graxos  $\omega$ -3 e 9 e uma maior disponibilidade dos ácidos graxos  $\omega$ -6 em nossa população.

### 1.7 ARTRITE REUMATÓIDE: ESTADO NUTRICIONAL E COMPOSIÇÃO CORPORAL

A ativação das citocinas pró-inflamatórias que ocorrem normalmente na AR (IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ ) estão envolvidas no processo de caquexia, que consiste na perda de massa magra acompanhada pelo aumento de gordura, levando a uma estabilização do peso corporal. Nos pacientes com diagnóstico de AR essas mudanças predispõem a uma alteração denominada "rheumatoid cachectic obesity", que atinge cerca de dois terços dos pacientes com AR (RALL e ROUBENOFF, 2004).

As citocinas também são responsáveis no aumento dos níveis hormonais de leptina, sendo potente agente anoréxico. Por outro lado, as citocinas pró-inflamatórias contribuem para a lipólise, quebra de proteína muscular e perda de nitrogênio agravando o quadro (BALES e RITCHIE, 2002).

A caquexia na AR, diferentemente de outras doenças, como câncer e AIDS, não é diretamente fatal, mas leva a um comprometimento muscular e conseqüente diminuição da capacidade funcional, contribuindo para importantes complicações e redução da expectativa de vida na AR. Acredita-se que a diminuída atividade física seja um importante contribuidor para a caquexia, além de sua conseqüência (WALSMITH e ROUBENOFF, 2002).

---

Estudo realizado com 96 indivíduos de ambos os sexos, por MURNO e CAPELL (1997), mostra que há uma prevalência aumentada de diminuição de massa magra em mulheres com AR. ROUBENOFF et al (1994) ao avaliarem 46 indivíduos, sendo 23 com AR e 23 controles encontraram uma diminuição da massa magra de 13% em indivíduos com AR quando comparados ao grupo controle pareados para idade, sexo, raça e peso. Esta perda tem sido associada a limitações funcionais importantes, incluindo déficit no andar, mobilidade e atividades diárias.

Outro fator que interfere na composição corporal é o uso de corticosteróide. SILVA (2007), em estudo transversal realizado em 83 mulheres com AR, mostra que para cada 1mg de corticosteróide usado nos últimos três meses houve diminuição média de 0,473 na massa magra total das pacientes. Isto pode ser explicado pela redução dos níveis de sulfato de deidroepiandrosterona (DHEAS), um andrógeno com ação positiva sobre a massa muscular, que ocorreria na vigência do uso do corticosteróide (FILTER et al, 2000)

Foi ainda demonstrado que as mulheres com sarcopenia (condição caracterizada por perda de força e massa muscular) apresentaram maiores chances de uma ou duas fraturas por osteoporose (BAUMGARTNER et al, 1998).

A composição corporal é também um importante fator para adequação da densidade mineral óssea. Diversos estudos (BLAIN et al, 2001, SALAMONE et al, 1995) demonstram que a massa magra é preditor de DMO em indivíduos idosos. Zerbini (1998) ao avaliar 288 homens saudáveis, em estudo transversal, encontrou influência da massa gorda

---



sobre a predição da massa óssea, porém inferior à influência da massa magra.

Sugere-se que o aumento da massa magra ocasione aumento da força muscular e, assim, estimule o remodelamento ósseo por meio do efeito do estresse mecânico e melhora do equilíbrio e, conseqüentemente, diminuição do número de quedas.

Em relação à massa gorda, acredita-se que esta também possa contribuir de forma positiva na DMO. O mecanismo proposto se dá pelo aumento dos níveis séricos de leptina, hormônio secretado pelos adipócitos, além do aumento da secreção de hormônios pancreáticos como: a insulina, preptina e amilina, em indivíduos obesos. Estes hormônios parecem agir de forma direta e/ou indireta nas atividades dos osteoblastos e osteoclastos aumentando a massa óssea (REID et al, 2006).

Considerando que a ingestão inadequada de nutrientes, o estado nutricional e a composição corporal contribuem para o aumento de risco e morbidade em mulheres com AR e OP e que a ingestão destes nutrientes tem-se mostrado insuficientes na população brasileira, o presente estudo irá avaliar a ingestão alimentar, o estado nutricional, a composição corporal e o metabolismo mineral e ósseo em mulheres com AR que apresentam ou não alterações na massa óssea.

---

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a ingestão alimentar, composição corporal e metabolismo mineral e ósseo em mulheres com diagnóstico de AR que apresentam ou não alteração de massa óssea.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- ✓ Avaliar a composição corporal, densidade mineral óssea, presença de fraturas e atividade física das pacientes adultas com artrite reumatóide, comparando os grupos de DMO (normal, osteopenia e osteoporose);
  - ✓ Dosar as concentrações do hormônio calcitropic PTH, além do cálcio e fósforo séricos das pacientes com artrite reumatóide, comparando os grupos de DMO (normal, osteopenia e osteoporose);
  - ✓ Avaliar o consumo de energia, macronutrientes, cálcio, fósforo, vitamina D,  $\omega$ -3,  $\omega$ -6,  $\omega$ -9, ácido ascórbico, vitamina A, vitamina E,  $\beta$ -caroteno, selênio, cobre e zinco em mulheres com artrite reumatóide, comparando os grupos de DMO (normal, osteopenia e osteoporose);
  - ✓ Identificar os fatores associados à densidade mineral óssea em mulheres com artrite reumatóide nos diferentes grupos.
-

### 3. PACIENTES E MÉTODOS

O presente estudo faz parte de uma pesquisa intitulada "Avaliação da composição corporal e densidade mineral óssea em pacientes com Artrite Reumatóide" desenvolvido pelo Serviço de Reumatologia do Hospital Heliópolis, em conjunto com o Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (USP).

#### 3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O estudo é do tipo transversal.

#### 3.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Foram convidadas a participar do estudo todas as mulheres com mais de 18 anos atendidas no ambulatório de reumatologia do Hospital Heliópolis, com o diagnóstico de artrite reumatóide, durante o período de julho de 2005 a janeiro de 2006.

Os seguintes critérios foram adotados:

Critérios de inclusão: mulheres com diagnóstico de artrite reumatóide segundo os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR, 1987).

Critérios de exclusão: crianças, adolescentes, sexo masculino, história de galactosemia ou intolerância à lactose, gestantes e mulheres com demais doenças relacionadas ao metabolismo do cálcio como: insuficiência renal crônica, litíase renal e doenças do trato digestório.

---

Das 200 pacientes cadastradas no ambulatório de AR, 120 pacientes concordaram em participar deste estudo. Trinta e sete pacientes foram excluídas, sendo 31 por não realizarem os exames solicitados no estudo. Das 6 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.

A amostra final foi composta por 83 pacientes que concordaram em participar e atendiam os critérios de inclusão.

Levando-se em consideração o principal objetivo do estudo, de avaliar os fatores nutricionais que interferem na DMO, foi realizada a divisão das pacientes em três grupos segundo a DMO: DMO<sub>Normal</sub> (24 pacientes); DMO<sub>osteopenia</sub> (38 pacientes) e DMO<sub>osteoporose</sub> (21 pacientes).

As pacientes foram avaliadas após a explicação do projeto e assinatura do termo de consentimento (Anexo I). O estudo abrangeu avaliação antropométrica, composição corporal, alimentar, bioquímica, densidade mineral óssea, fraturas, atividade física, classificação da doença, atividade da doença, qualidade de vida e dose de corticosteróide.

### 3.3 COLETA DE DADOS

#### 3.3.1 Avaliação Antropométrica

Foram aferidos o peso e a estatura das pacientes.

---

**Peso:** medido em quilograma (kg). As pacientes utilizaram roupas leves e estavam descalças, sendo posicionadas sobre a balança do tipo plataforma, marca Filizola®, com capacidade para 150 kg e precisão de 100g.

**Estatuta:** foi utilizado o estadiômetro da própria balança. As pacientes foram orientadas a permanecer de costas para o estadiômetro, em posição ereta e com os pés unidos. O plano horizontal de Frankfurt foi utilizado nesta aferição (parte inferior do globo ocular em linha horizontal com o conduto auditivo externo). A leitura foi realizada no centímetro mais próximo, com variação de 0,5 cm, quando a haste do estadiômetro encostava-se à cabeça.

Com estes dados foi calculado o IMC (Índice de Massa Corporal), definido como massa corporal em quilos dividido pela estatura em metros elevada ao quadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), sendo classificados de acordo com os critérios propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS 1995).

**Quadro 1: Classificação do Índice de Massa Corporal (IMC)**

<b>IMC (<math>\text{Kg}/\text{m}^2</math>)</b>	<b>Classificação</b>
17 – 18,4	Baixo Peso
18,5 – 24,9	Eutrófico
25 – 29,9	Pré-obeso
30 – 34,9	Obesidade grau I
35 – 39,9	Obesidade grau II
$\geq 40$	Obesidade grau III

Fonte: OMS, 1995

### 3.3.2 Avaliação da Composição Corporal

Para avaliação da composição corporal foi empregada a densitometria de corpo total, pelo densitômetro de dupla emissão com fonte de raio-X (GE Lunar Radiation Corporation, modelo DPX IQ, Madison, WI, USA, versão 4.7e), sendo avaliados massa magra e gordura corporal total.

A obtenção da composição corporal neste método é feita pela medida de atenuação dos picos fotoeletrólitos no corpo. A estimativa do conteúdo de gordura em massa magra sem tecido ósseo é derivada a partir de uma constante de atenuação de gordura pura e de massa magra sem osso. Ao final do exame é possível quantificar a massa magra sem tecido ósseo, massa gorda e partes moles sem gordura (COSTA, 2001).

Foram avaliados valores de Massa Magra Total (MMT), valor em gramas, Massa Muscular Esquelética Total (MMET), valor em quilos, sendo a soma da massa magra das pernas e dos braços. Calculou-se o Índice de Massa Muscular Esquelética (IMME), que relaciona a massa magra das pernas e dos braços em quilos do indivíduo dividido pelo quadrado da estatura em metros (BAUMGARTNER et al, 1998), ou seja:

$$\text{IMME} = \text{Braços} + \text{Pernas (massa magra kg)} / \text{Altura}^2 \text{ (cm)}$$

Sendo considerado sarcopenia grave quando o valor encontrado estiver abaixo de  $5,4\text{kg/m}^2$  (BAUMGARTNER et al, 1998).

---

Em relação à gordura corporal total foi avaliada por faixa etária na forma de porcentagem de gordura corporal (%GC) e classificada como obesidade conforme o **Quadro 2**.

**Quadro 2:** Classificação de obesidade pela porcentagem de gordura corporal, segundo faixa etária

<b>Idade (anos)</b>	<b>Gordura Corporal (%)</b>
≤ 40	>35
41 - 60	>38
≥61	≥ 32,2

Fonte: Lohman & Going, 1998

### 3.3.3 Avaliação da Densidade Mineral Óssea

O estudo da densidade mineral óssea foi realizado na coluna lombar e fêmur (colo e total), utilizando-se o densitômetro de dupla emissão com fonte de raios X (GE Lunar Radiation Corporation, modelo DPX IQ, Madison, WI, USA).

Foi feita a medição da densidade mineral óssea (DMO) do fêmur total, colo do fêmur e das vértebras lombares (L1-L4) para posterior classificação da presença ou não de osteoporose, segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS, 1994), sendo:

**Normal:** acima de 1desvio-padrão do valor esperado para adulto jovem saudável;

Osteopenia: entre 1 e 2,5 desvios-padrão abaixo do valor esperado para adulto jovem saudável;

Osteoporose: abaixo de 2,5 desvios-padrão abaixo do valor esperado para adulto jovem saudável;

Osteoporose estabelecida: abaixo de 2,5 desvios-padrão abaixo do valor esperado para adulto jovem saudável e com fraturas devido à fragilidade óssea.

O coeficiente de variação do método adotado pelo serviço de densitometria do Hospital Heliópolis é de 1,5% para o fêmur e para a coluna. O controle de qualidade do aparelho foi realizado diariamente, conforme instrução do fabricante.

### 3.3.4 Avaliação das fraturas

A avaliação radiológica das vértebras foi realizada por meio do estudo das colunas dorsal e lombar (T4 a L4) na posição em perfil em todas as pacientes.

Os critérios propostos por Genant foram utilizados para classificar o tipo e a gravidade da deformidade vertebral (GENANT et al, 1993)

### 3.3.5 Avaliação da Atividade Física

Para a avaliação da atividade física habitual, utilizou-se o questionário proposto por BAECKE et al (1982), validado para o português por

---



FLORINDO (2004), com isso se avaliou quatro níveis de atividade física, sendo: atividade física ocupacional (questões 1 a 8), exercício físico e atividade física de lazer (questões 13 a 16) e atividade física de locomoção (questões 13 a 16), as quais compõem a avaliação da atividade física habitual (Anexo III).

Para a classificação da atividade física habitual, utilizou-se a fórmula proposta por BAECKE et al (1982), resultando em 9 escores finais. Para a classificação dos níveis de gasto energético das atividades físicas ocupacionais e das modalidades de exercícios físicos que não constavam da padronização de BAECKE et al (1982) utilizou-se como referência o estudo de AINSORTH et al (1993) que discorre sobre compêndio de classificação de gasto energético de atividades humanas.

Cálculo do questionário:

*Atividade Física Ocupacional (AFO)*

Score de AFO = (questão 1 + questão 2 + questão 3 + questão 4 + questão 5 + questão 6 + questão 7 + questão 8) / 8

Cálculo da primeira questão referente ao tipo de ocupação:

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.

*Exercício Físico no Lazer (EFL)*

Cálculo da questão 9 referente a prática de esporte/exercício físico:

---

**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.**

**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 e três meses ou 0,42 entre quatro e seis meses ou 0,67 entre sete e nove meses ou 0,92 para maior que nove meses (determinado pela resposta dos meses por ano de prática).**

**Para o cálculo desta questão, os valores foram multiplicados e somados: Modalidade 1 = (intensidade x tempo x proporção) + Modalidade 2 = (intensidade x tempo x proporção).**

**Após o resultado deste cálculo, para o valor final da questão 9, foi estipulado um escore de 1 a 5 de acordo com os critérios especificados no Quadro 3.**

---

**Quadro 3:** Critérios propostos para a classificação da prática de esporte/exercício físico de lazer em escores

<b>Valor encontrado</b>	<b>Escore Correspondente</b>
0 (sem exercício físico)	1
Entre 0,001 até <4	2
Entre 4 até < 8	3
Entre 8 até < 12	4
≥12	5

Fonte: Baecke et al, 1982

Os escores das questões 10 a 12 foram obtidos de acordo com as respostas das escalas de Likert. O escore final de EFL foi obtido de acordo com a fórmula especificada abaixo:

$$\text{Escore de EFL} = \text{questão 9} + \text{questão 10} + \text{questão 11} + \text{questão 12} / 4$$

#### *Atividade Física de lazer e Locomoção (ALL)*

Os escores das questões 13 a 16 foram 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:

$$\text{Escore de ALL} = (6 - \text{questão 13}) + \text{questão 14} + \text{questão 15} + \text{questão 16} / 4$$

### 3.3.6 Avaliação da Classificação da Doença

Foi realizada pela reumatologista responsável (R.G.S.), sendo classificada segundo classe funcional em:

**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 não-vocacional;

**Classe III:** Capaz de realizar suas atividades usuais de auto-cuidado, mas limitado para atividades de vocacional e 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. (STEINBROCKER et al, 1949).

### 3.3.7 Avaliação da Atividade da Doença

Foi realizada através do questionário *Disease Activity Score (DAS28)*, validado por PREVOO et al (1995) sendo aplicado pela reumatologista responsável (Anexo IV).

Ele consiste da contagem de 28 articulações sensíveis, da contagem de 28 articulações edemaciadas e dolorosas, do nível de sedimentação de eritrócito e uma visão geral da saúde do paciente (escala de 0-100). Tendo estes dados aplica-se a seguinte fórmula:

---

$$\text{DAS28} = 0,56 * \sqrt{(T28)} + 0,28 * \sqrt{(SW28)} + 0,70 * \text{Ln}(ERS) + 0,014 * (\text{saúde geral})$$

T28: número de articulações dolorosas entre 28 articulações; SW28: número de articulações edemaciadas entre 28 articulações; ESR: velocidade de hemossedimentação; saúde geral: atividade da doença avaliada pelo doente usando uma escala visual analógica de 100mm.

A partir destes dados tem-se um escore, sendo realizada a classificação em relação à atividade da doença **Quadro 4**.

**Quadro 4:** Classificação da atividade da doença avaliada pelo DAS28, segundo valores de escore

<b><i>Escore</i></b>	<b><i>Classificação</i></b>
< 2,6	Período de Remissão
2,61 – 3,2	Atividade Leve
3,21 – 5,1	Atividade Moderada
> 5,1	Atividade Elevada

Fonte: Prevoo et al, 1995

### 3.3.8 Avaliação da Qualidade de Vida

Mensurada através do questionário *Stanford Health Assessment Questionnaire* (HAQ) proposto por FRIES et al (1980) e validado para o português por FERRAZ et al (1990), aplicado pela reumatologista responsável (R.G.S.) (Anexo V).

O HAQ é composto por fatores que os pacientes consideram importantes que são: o desejo de uma longa sobrevivência, viver sem dor, ter

capacidade para a execução das tarefas da vida diária sem limitação, não apresentar toxicidade com os tratamentos propostos, ser capaz de trabalhar e ser independente do ponto de vista econômico-financeiro (FRIES et al, 1980).

Engloba oito componentes que fazem parte da prática diária. A dificuldade relatada pelo paciente é transformada em nota que varia de 0 (sem qualquer dificuldade) a 3 (atividade incapaz de ser executada pelo paciente). A nota do componente equivale a maior nota observada em uma das duas ou três questões. O escore final do instrumento é obtido através da média aritmética das notas dos oito componentes, logo o escore final irá variar de 0 a 3.

Caso o paciente necessite de auxílio como: apoio, bengala ou órteses a nota é automaticamente 3 para a referida questão.

### **3.3.9 Outros Fatores Associados à Osteoporose**

Foi avaliada, pela reumatologista responsável (R.G.S.), a dose de corticosteróide atual, referente aos últimos três meses, e a dose cumulativa durante dois anos.

### **3.3.10 Avaliação do Consumo Alimentar**

Para a avaliação da dieta habitual das pacientes foi aplicado o Questionário de Frequência Alimentar (QFA) quantitativo (Anexo II), considerando período de seis meses.

---

Utilizou-se o QFA pela sua habilidade em estimar durante um período considerável de tempo a ingestão habitual, possuir um baixo custo e por ser bastante utilizado neste tipo de estudo.

Antes da realização da pesquisa houve um treinamento com o QFA. Utilizou-o em uma sub-amostra observando a maneira adequada de aplicá-lo.

O questionário utilizado é composto por 62 itens alimentares e foi validado para avaliação da ingestão alimentar de mulheres com osteoporose (GENARO et al, 2005).

Para cada alimento do QFA as participantes informaram a frequência média usual de consumo nos últimos 6 meses, a respectiva unidade de tempo (diariamente, semanalmente, quinzenalmente, mensalmente, a cada 2 meses ou nunca) e qual o tamanho de sua porção individual usual (pequena, média, grande ou extragrande).

Os dados obtidos no QFA foram codificados e digitados duplamente, sendo convertidos em energia e nutrientes com o auxílio do software Dietsys (Dietary Analysis System), versão 4.0 desenvolvido pelo instituto do câncer dos EUA. Os nutrientes analisados foram incorporados ao software, sendo todos oriundos do United States Department of Agriculture (USDA).

Por não haver recomendações específicas para pacientes com AR, foram utilizados os valores propostos pelo Institute of Medicine – DRI's (1997-2003), para a avaliação da adequação da dieta, que estabelece as necessidades de acordo com gênero e estágios de vida para a população saudável.

---

Na aplicação do QFA foi questionado o uso de suplementação pelas pacientes, sendo este dado posteriormente computado.

### 3.3.11 Análise Bioquímica

Após jejum de quatro horas foram coletados 10 ml de sangue de todas as participantes do estudo para a análise dos parâmetros bioquímicos

#### Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo:

- ✓ Cálcio total: método colorimétrico. Valores normais: 8,4-10,2mg/dl;  
Kit da marca KATAL, reprodutibilidade – variação igual a 2,51%
  
- ✓ Fósforo sérico: método de mobilidade- UV automatizado. Valores normais: 2,4-4,6mg/dl;  
Kit da marca KATAL, reprodutibilidade – variação igual a 2,1%
  
- ✓ iPTH: foi realizado pelo método de eletroquimioluminescência. Valores normais: 15-65 pg/ml.  
Kit marca DPC, sensibilidade igual a 99%

#### Marcadores bioquímicos de prognóstico e inflamação:

- ✓ Proteína C-Reativa: método de aglutinação de látex. Valores de referência: Inferior a 0,5 mg/dL quando utilizada para avaliar processos inflamatórios/infecciosos  
Kit da marca DOLES, sensibilidade igual a 95,6%
-



- ✓ Velocidade de hemossedimentação (VHS): método westergren.  
Valores de referência: sexo feminino (1ª hora) : até 10 mm.
  
- ✓ Fator reumatóide (FR): método de aglutinação de partículas de látex.  
Valores de referência: de 0 a 15 UI/mL: não reagente; de 16 a 79 UI/mL: fracamente reagente e superior ou igual a 80 UI/mL: reagente.  
Kit da marca DOLES

### 3.3.12 Variáveis de Estudo

As seguintes variáveis foram utilizadas:

- ✓ Características demográficas  
Idade (anos): variável quantitativa contínua
  
  - ✓ Medidas Antropométricas:  
Peso (Kg): variável quantitativa contínua;  
Altura (m): variável quantitativa contínua;  
IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ): variável quantitativa contínua;
  
  - ✓ Composição Corporal:  
Gordura corporal (%): variável quantitativa contínua e variável quantitativa nominal (adequado ou não);  
MMT (g): variável quantitativa contínua;  
MMET (kg): variável quantitativa contínua;  
IMME ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal;  
DMO total ( $\text{kg}/\text{cm}^2$ ): variável quantitativa contínua;  
DMO t-score: variável quantitativa contínua.
-

✓ Massa Óssea;

Densidade coluna L1-L4 ( $\text{g/cm}^2$ ): variável quantitativa contínua;

T-score coluna L1-L4: variável quantitativa contínua;

Densidade colo de fêmur ( $\text{g/cm}^2$ ): variável quantitativa contínua;

T-score colo de fêmur: variável quantitativa contínua;

Densidade fêmur total ( $\text{g/cm}^2$ ): variável quantitativa contínua;

T-score fêmur total: variável quantitativa contínua.

✓ Fraturas

Presença ou ausência de fraturas: variável dicotômica.

✓ Atividade Física

Score de atividade física total: variável quantitativa contínua;

Score de atividade física ocupacional: variável quantitativa contínua;

Score de exercício físico no lazer: variável quantitativa contínua;

Score de atividade física de lazer e locomoção: variável quantitativa contínua;

✓ Classificação da doença

Score da classificação: variável quantitativa discreta

✓ Atividade da doença

Score de atividade: variável quantitativa contínua

✓ Qualidade de vida

---

**Escore de qualidade de vida: variável quantitativa contínua;**

**Tempo de doença: variável quantitativa contínua**

✓ **Outros fatores associados à osteoporose**

**Dose atual de corticosteróide (mg): variável quantitativa contínua;**

**Dose cumulativa de dois anos de corticosteróide (mg): variável quantitativa contínua;**

**Menopausa: variável dicotômica.**

✓ **Consumo alimentar**

**Energia (Kcal/dia): variável quantitativa contínua;**

**Carboidratos (g/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal (acima ou abaixo);**

**Proteínas (g/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal (acima ou abaixo);**

**Gorduras (g/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal (acima ou abaixo);**

**Cálcio (mg/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal (acima ou abaixo);**

**Fósforo (mg/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal (acima ou abaixo);**

**Selênio (µg/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal (acima ou abaixo);**

**Zinco (mg/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal (acima ou abaixo);**

**Cobre (mg/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal (acima ou abaixo);**

**Vitamina A (ERA/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal (acima ou abaixo);**

---

Vitamina D (UI/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal (acima ou abaixo);

Vitamina E (mg/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal (acima ou abaixo);

$\beta$ -caroteno ( $\mu$ g/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal (acima ou abaixo);

Retinol ( $\mu$ g/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal (acima ou abaixo);

Colesterol (mg/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal (acima ou abaixo);

$\omega$  -3 (g/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal (acima ou abaixo);

$\omega$  -6 (g/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal (acima ou abaixo);

$\omega$  -9 (g/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal (acima ou abaixo);

Suplemento: variável quantitativa contínua e variável quantitativa nominal.

✓ Análises bioquímicas

Cálcio (mg/dl): variável quantitativa contínua

Fósforo (mg/dl): variável quantitativa contínua

PTHi (pg/ml): variável quantitativa contínua

Nível de sedimentação de eritrócito(mm): variável quantitativa contínua

Proteína C-reativa (mg/dl) : variável dicotômica

Fator reumatóide (UI/ml): variável dicotômica.

### 3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

---

Para verificar o tipo de distribuição das variáveis aplicou-se o teste de *Kolmogorov-Smirnov*, sendo consideradas com distribuição normal quando  $p > 0,05$ .

Para as variáveis com distribuição normal aplicou-se o teste de análise de variância (ANOVA) a fim de comparar as médias dos três grupos, sendo os resultados expressos em média (desvio-padrão) já, para as que não apresentavam distribuição normal aplicou-se o teste Kruskal – Wallis.

Devido as diferenças encontradas entre os grupos em relação às variáveis que sabidamente poderiam interferir na DMO optou-se por ajustar para idade, duração da doença e dose de glicocorticóide acumulada e realizar a comparação das variáveis contínuas entre os 3 grupos. Foi utilizada a Análise de Covariância Simples (Oneway ANCOVA), seguida de teste post-hoc de Tukey-Kramer para comparações múltiplas, sendo que as variáveis que não apresentaram distribuição normal foram transformadas em log.

Utilizou-se ainda o teste  $X^2$  para avaliar a diferença entre os grupos nas variáveis dicotômicas

O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar a relação entre as variáveis da DMO e as variáveis de macronutrientes, ingestão de gorduras e composição corporal; já o coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar a relação entre as variáveis da DMO e as variáveis de micronutrientes, escores de atividade física, fatores relacionados à doença e parâmetros bioquímicos.

---

A análise de Regressão Linear foi realizada em todas as pacientes nos três sítios avaliados separadamente a fim de identificar quais variáveis que interferem na DMO de cada sítio avaliado.

Os programas utilizados para as análises foram o SAS (Statistical Analysis System) para Windows, versão 8.02 (SAS Institute Inc, 1999-2001, Cary, NC, USA) na análise de covariância (ANCOVA) já, o restante das análises foram realizadas no programa SPSS para Windows, versão 11.0 (SPSS, Inc. Chicago, IL, USA).

### 3.5 ASPECTOS ÉTICOS

Os procedimentos para o desenvolvimento da pesquisa respeitaram as diretrizes e normas que regulamentam as pesquisas envolvendo seres humanos, aprovada pela resolução nº.196 de 10 de Outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996).

Todos os indivíduos envolvidos na pesquisa assinaram um termo de consentimento concordando em participar desta pesquisa.

Este estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo – COEP sob o protocolo no. 1353, bem como pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital Heliópolis – no. 388 (Anexo VI).

---

## 4. RESULTADOS

### 4.1 AMOSTRA

Foram avaliadas inicialmente 120 mulheres com AR, as quais atendiam os critérios de inclusão e concordaram em participar do estudo; porém em virtude da não realização de todos os itens que fazem parte do protocolo desta pesquisa e aos critérios de exclusão a amostra final composta por 83 mulheres.

A média de idade das pacientes foi de 53,7 (10,0) anos e 7,7 (6,5) anos de duração da doença. Cinquenta e seis mulheres ou 67,5% encontravam-se na menopausa.

Das 83 pacientes, 28,9% apresentaram massa óssea dentro dos padrões de normalidade; 45,8% apresentaram osteopenia e 25,3% osteoporose, segundo os critérios da OMS de 1994.

Ao avaliar a classificação da doença, segundo classe funcional, critério proposto por STEINBROCKER et al (1949), 48,2% das pacientes enquadravam-se na classe funcional I; 18,1% na classe funcional II, 32,5% na classe funcional III e 1,2 % na classe funcional IV. O grupo DMO normal apresentou 45,8% das mulheres na classe funcional I; 29,2% na classe funcional II; 20,8% na classe funcional III e 4,2% na classe funcional IV. Os grupos DMO osteopenia e DMO osteoporose tiveram as pacientes divididas nas três primeiras classes funcionais, sendo 44,7% e 57,1% na classe funcional I, 15,8% e 9,5% na classe funcional II e 39,5% contra 33,3% na classe funcional III, respectivamente.

---

A atividade da doença mensurada através do DAS28 apresentou média de 4,8 (1,2) escores, sendo caracterizada como atividade moderada (PREVOO et al, 1995) e a avaliação da qualidade de vida realizada pelo HAQ teve média de 0,9 (0,7) escores, podendo ser considerada boa.

#### 4.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS

As características gerais das 83 pacientes avaliadas com AR são demonstradas na **Tabela 1**.

As mulheres pertencentes ao grupo DMO<sub>osteoporose</sub> eram mais velhas, apresentaram maior tempo de duração da doença, menor peso e Índice de Massa Corporal (IMC).

As variáveis utilizadas para avaliação da doença não apresentaram diferença significativa, bem como a dose de glicocorticoide (prednisona) atual, que avalia a dose durante os três últimos meses. Em contrapartida, a dose acumulada, referente aos dois últimos anos, apresentou-se significativamente maior nas mulheres com osteopenia em relação às mulheres com DMO normal.

Devido a estas diferenças as comparações entre os grupos foram ajustadas para idade, duração da doença e dose de prednisona acumulada.

---



**Tabela 1** – Características demográficas e clínicas das pacientes com AR, segundo grupo de DMO

Variável	DMO <sub>Normal</sub>	DMO <sub>osteopenia</sub>	DMO <sub>osteoporose</sub>	p
	n=24	n=38	n = 21	
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	
Idade (anos)	49,9 (9,6)	52,1 (9,4)	61,0 (7,8) *†	<0,001
Duração da doença (anos)	5,1 (4,5)	8,0 (7,6)	10,2 (5,5) *†	0,030
DAS 28 (escore)	4,8 (1,3)	4,9 (1,2)	4,5 (1,3)	0,498
HAQ (escore)	0,9 (0,7)	1,1 (0,8)	0,8 (0,7)	0,368
Peso (kg)	72,9 (14,4)	64,9 (11,3)	54,5 (9,5) *†	<0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,6 (5,7)	26,8 (4,9)	23,4 (3,6) *†	<0,001
Prednisona atual (mg)	5,7 (4,7)	5,7 (3,0)	4,8 (3,4)	0,586
Prednisona acumulada (mg)	2706,3 (2121,3)	4219,0 (2272,8) †	3631,8 (2102,6)	0,034

\*p<0,05 vs DMO<sub>Normal</sub>; † p<0,05 vs DMO<sub>osteopenia</sub>; ‡ p<0,05 vs DMO<sub>Normal</sub>; IMC: Índice de Massa Corporal ANOVA

#### 4.3 MASSA ÓSSEA E COMPOSIÇÃO CORPORAL

Em relação à composição corporal tanto a massa magra total como a massa muscular esquelética apresentaram-se significativamente menores nas pacientes com osteopenia e com osteoporose (Tabela 2). Apesar do Índice de Massa Muscular Esquelética (IMME), ter sido menor no grupo DMO<sub>osteoporose</sub> (p<0,01) apenas uma paciente deste grupo apresentou valor abaixo de 5,4 kg/m<sup>2</sup>, classificando-a como sarcopênica, segundo BAUMGARTNER et al (1988).

A porcentagem de gordura corporal esteve significativamente menor no grupo DMO<sub>osteoporose</sub>, quando comparado ao grupo DMO<sub>Normal</sub>.

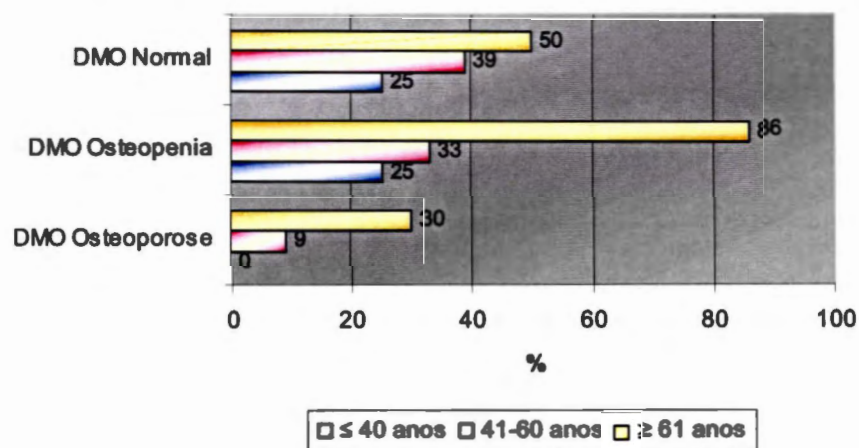
**Tabela 2** - Densidade mineral óssea, T-score dos sítios avaliados e composição corporal das pacientes com AR, segundo grupo de DMO.

Variável	DMO <sub>Normal</sub>	DMO <sub>osteopenia</sub>	DMO <sub>osteoporose</sub>	p
	n=24	n=38	n=21	
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	
Densidade coluna L1-L4 (g/cm <sup>2</sup> )	1,202 (0,098)	1,019 (0,102) <sup>†</sup>	0,852 (0,096) <sup>*†</sup>	<0,001
T-score coluna L1-L4	0,252 (0,941)	-1,277 (0,891) <sup>†</sup>	- 2,604 (0,955) <sup>*†</sup>	<0,001
Densidade colo de fêmur (g/cm <sup>2</sup> )	1,037 (0,119)	0,847 (0,082) <sup>†</sup>	0,657 (0,085) <sup>*†</sup>	<0,001
T-score fêmur	0,421 (0,913)	-1,111 (0,684) <sup>†</sup>	- 2,695 (0,707) <sup>*†</sup>	<0,001
Densidade fêmur total (g/cm <sup>2</sup> )	1,066 (0,110)	0,879 (0,079) <sup>†</sup>	0,678 (0,078) <sup>*†</sup>	<0,001
T-score fêmur total	0,550 (0,919)	-0,997 (0,668) <sup>†</sup>	- 2,667 (0,645) <sup>*†</sup>	<0,001
MMT (g)	44471,7(4839,5)	41407,7 (5157,2) <sup>†</sup>	37194,3 (4162,7) <sup>*†</sup>	<0,001
MME (kg)	20934,6 (2489,8)	19272,8 (2752,7) <sup>†</sup>	16404,4 (2516,8) <sup>*†</sup>	<0,001
IMME (kg/m <sup>2</sup> )	8,6 (0,9)	8,0 (1,1)	7,4 (0,9) <sup>*†</sup>	<0,001
Gordura corporal (%)	34,6 (7,4)	32,4 (8,0)	28,3 (6,7) <sup>*</sup>	0,008

<sup>†</sup> p<0,05 vs DMO<sub>Normal</sub>; <sup>\*</sup>p<0,05 vs DMO<sub>Normal</sub>; <sup>†</sup> p<0,05 vs DMO<sub>osteopenia</sub> MMT: Massa Magra Total; MME: Massa Muscular Esquelética; IMME: Índice de Massa Muscular Esquelética.  
ANCOVA (ajuste para idade, duração da doença e dose de prednisona acumulada)

Ao avaliar a adequação da porcentagem de gordura corporal, segundo faixa etária, foi encontrada maior prevalência de obesidade em mulheres com idade igual ou superior a 61 anos (LOHMAN & GOING, 1998) (**Gráfico 1**) independente do grupo de estudo.

**Gráfico 1:** Porcentagem de mulheres classificadas como obesas segundo faixa etária nos três grupos avaliados



#### 4.4 FRATURAS

A fratura por fragilidade esteve presente em cinco mulheres do grupo com osteoporose. Os demais grupos avaliados não apresentaram pacientes com este tipo de fratura.

#### 4.5 ATIVIDADE FÍSICA

Não houve diferença significativa nos escores de atividade física avaliados (Tabela 3).

**Tabela 3** – Estatística descritiva dos escores de atividade física habitual das pacientes com AR, segundo grupo de DMO

Escore	DMO <sub>Normal</sub>	DMO <sub>osteopenia</sub>	DMO <sub>osteoporose</sub>	p
	n=24	n=38	n=21	
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	
AFO	3,1 (0,5)	2,9 (0,5)	2,6 (0,5)	0,125
EFL	2,2 (0,6)	2,0 (0,6)	2,0 (0,5)	0,273
ALL	7,4 (1,5)	6,7 (1,4)	7,0 (1,8)	0,326
AFT	12,8 (1,9)	11,7 (1,8)	11,7 (2,2)	0,171

\*p<0,05 vs DMO<sub>Normal</sub>; AFO: Atividade Física Ocupacional; EFL: Exercício Físico no Lazer; ALL: Atividade Física de Lazer e Locomoção; AFT: Atividade Física Total.  
ANCOVA (ajuste para idade, duração da doença e dose de prednisona acumulada)

## 4.6 CONSUMO ALIMENTAR

### 4.6.1 Energia e Macronutrientes

A ingestão de energia proveniente da dieta não diferiu entre os grupos, conforme descrito na **Tabela 4**, bem como a ingestão protéica.

As mulheres com DMO normal ingeriram menor quantidade de lipídeos em relação às mulheres dos outros dois grupos. Quanto à ingestão de carboidratos o grupo DMO<sub>normal</sub> apresentou maior ingestão, quando comparado às mulheres com osteopenia.

**Tabela 4** – Ingestão de macronutrientes das pacientes com AR, segundo grupo de DMO

Variável	DMO <sub>Normal</sub>	DMO <sub>osteopenia</sub>	DMO <sub>osteoporose</sub>	p
	n=24	n=38	n=21	
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	
Energia (kcal)	1421,1 (336,3)	1528,7 (439,5)	1646,0 (436,4)	0,195
Proteínas (%)	16,2 (2,3)	17,0 (3,3)	15,2 (2,8)	0,527
Lipídeos (%)	24,2 (5,5)	29,1 (5,1) †	26,6 (5,1)*	0,006
Carboidratos (%)	59,5 (5,1)	55,2 (6,6) †	52,8 (5,5)	0,004

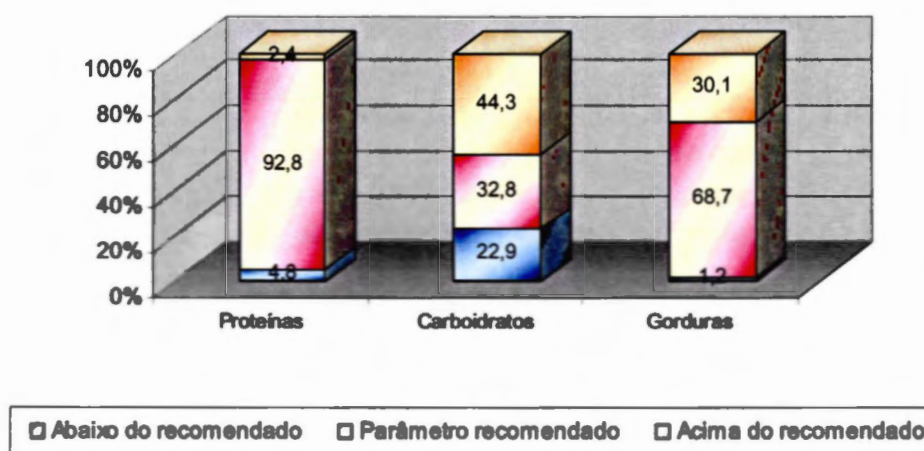
† p<0,05 vs DMO<sub>Normal</sub>; \*p<0,05 vs DMO<sub>Normal</sub>; Ajuste da proteína, lipídeos e carboidratos pela energia. ANCOVA (ajuste para idade, duração da doença e dose de prednisona acumulada)

A distribuição percentual da ingestão macronutrientes das 83 pacientes avaliadas, classificada segundo a recomendação do *Food and Nutrition Board – DRIs, 2002*, encontra-se no **Gráfico 2**.

A adequação da ingestão protéica foi observada em 92,8% das pacientes com AR, considerando o intervalo de distribuição entre 10 – 35% do percentual de energia ingerida.

Quanto à adequação do consumo de carboidratos esta foi encontrada em 32,8% das mulheres avaliadas, já a de gorduras, em 68,7%, sendo que o intervalo de distribuição recomendado varia entre 45-65% para carboidratos e entre 10-35% para lipídeos do percentual de energia ingerida.

**Gráfico 2:** Distribuição percentual de mulheres com AR segundo ingestão macronutrientes ajustados pela energia, classificada conforme a recomendação do *Food and Nutrition Board – DRIs, 2002*.



#### 4.6.2 Micronutrientes

Os valores médios da ingestão de micronutrientes podem ser observados na **Tabela 5**. Deve-se ressaltar que foi encontrada diferença significativa apenas na ingestão de retinol, sendo que as mulheres com DMO normal apresentaram menor ingestão deste micronutriente, quando comparadas às mulheres com osteoporose.

**Tabela 5 – Ingestão de minerais e vitaminas das pacientes com AR, segundo grupo de DMO**

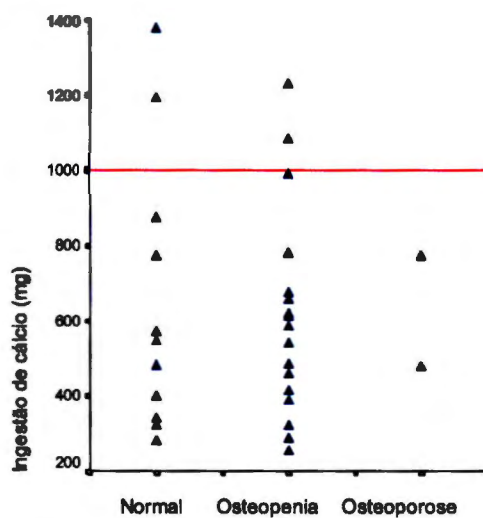
Variável	DMO <sub>Normal</sub>	DMO <sub>osteopenia</sub>	DMO <sub>osteoporose</sub>	p
	n=24	n=38	n=21	
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	
Cálcio (mg/dia)	597,3 (281,7)	655,3 (254,0)	696,2 (217,1)	0,492
Fósforo (mg/dia)	970,5 (179,4)	997,6 (183,6)	1010,9 (136,5)	0,694
Vitamina A (ERA/dia)	494,3 (214,6)	544,8 (206,9)	578,0 (254,7)	0,176
Vitamina C (mg/dia)	131,3 (81,1)	127,4 (83,3)	143,1 (105,1)	0,710
Vitamina D (UI/dia)	60,7 (56,9)	66,6 (62,3)	88,1 (89,6)	0,148
Vitamina E (µg/dia)	3,7 (1,3)	3,8 (1,3)	3,8 (1,5)	0,330
β-caroteno (mg/dia)	2,9 (1,6)	2,9 (1,6)	3,1 (2,0)	0,940
Retinol (µg)	133,0 (60,4)	169,7 (82,0)	195,4 (69,3)*	0,005
Zinco (mg)	8,6 (3,0)	9,4 (3,4)	9,2 (2,8)	0,484
Cobre (µg)	900 (400)	900 (300)	1000 (300)	0,558
Selênio (µg)	73,1 (20,4)	84,2 (25,6)	82,7 (24,1)	0,058

\*p<0,05 vs DMO<sub>Normal</sub>. Ajuste do cálcio e fósforo pela energia.

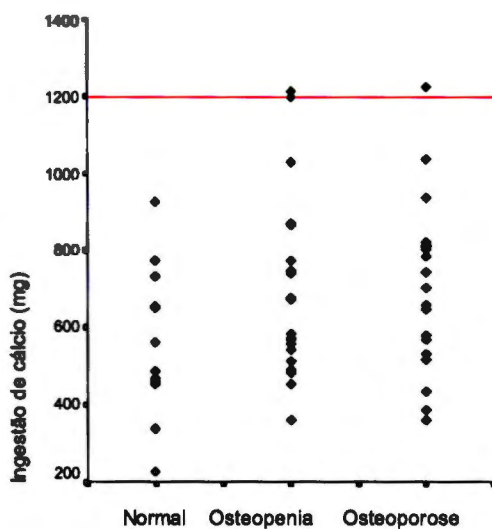
ANCOVA (ajuste para idade, duração da doença e dose de prednisona acumulada)

A avaliação individual da ingestão de cálcio mostrou elevado número de pacientes com ingestão inferior aos valores estabelecidos pelas DRI's - AI (*Adequade Intake*) (Gráficos 3 e 4), segundo faixa etária.

**Gráfico 3 - Distribuição de pacientes, entre 19 e 50 anos, em relação ao consumo de cálcio ajustado pela energia nos grupos estudados, segundo as DRI's - AI (Adequade Intake)**



**Gráfico 4 - Distribuição de pacientes, maiores de 50 anos, em relação ao consumo de cálcio ajustado pela energia nos grupos estudados, segundo as DRI's - AI (Adequade Intake)**





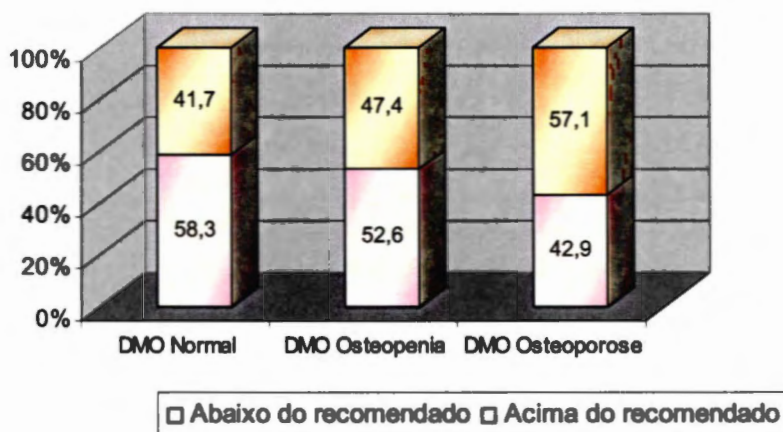
Ao calcular a ingestão de cálcio suplementado somado ao cálcio alimentar, mesmo assim foram encontradas pacientes com ingestão abaixo do recomendado.

Ao analisar a ingestão individual nos grupos foram observadas 91,7%, 92,1% e 95,2% das mulheres com ingestão abaixo da recomendação,  $DMO_{Normal}$ ,  $DMO_{osteopenia}$  e  $DMO_{osteoporose}$ , respectivamente.

Todas as pacientes, independente do grupo, tiveram ingestão de fósforo acima do estabelecido (580 mg/dia), segundo as DRI's - EAR (Estimated Average Requirement).

Em relação às vitaminas, apenas o grupo  $DMO_{osteoporose}$  apresentou maior porcentagem de indivíduos com ingestão acima do recomendado para a vitamina A (500 EAR/dia), **Gráfico 5**.

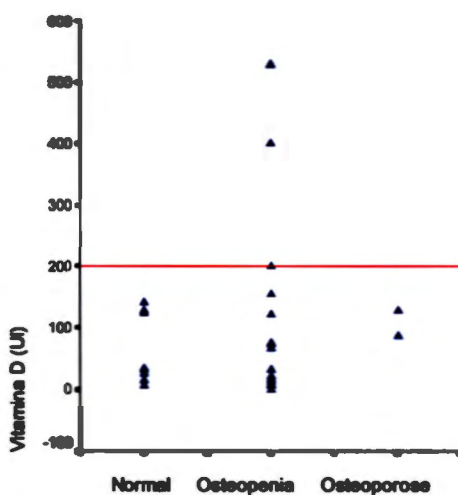
**Gráfico 5** - Distribuição percentual de mulheres com AR em relação ao consumo de vitamina A nos grupos avaliados, segundo as DRI's - EAR (Estimated Average Requirement).



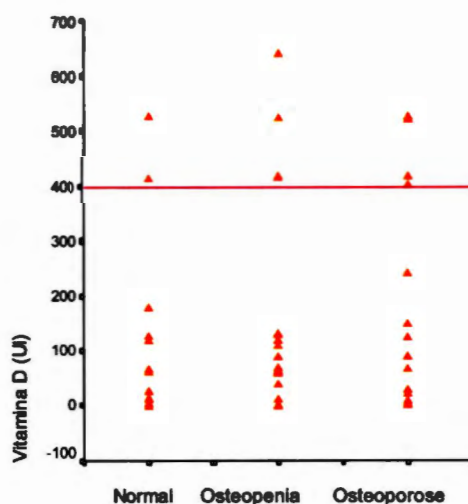
Considerando a recomendação de vitamina C segundo as DRI's - EAR (Estimated Average Requirement), de 60mg/dia, os três grupos apresentaram maior percentual de pacientes com ingestão acima do recomendado, sendo os valores de 79,2%, 81,6% e 76,2% das mulheres com DMO normal, osteopenia e osteoporose, respectivamente.

A ingestão média de vitamina D esteve abaixo do preconizado em todas as pacientes dos três grupos em todas as faixas etárias, considerando os valores recomendados segundo as DRI's - AI (Adequate Intake) Ao avaliar a ingestão de vitamina D suplementada somando a da alimentação, segundo faixa etária, ainda foram encontradas pacientes com ingestão abaixo do recomendado nos três grupos (Gráfico 6, 7 e 8)

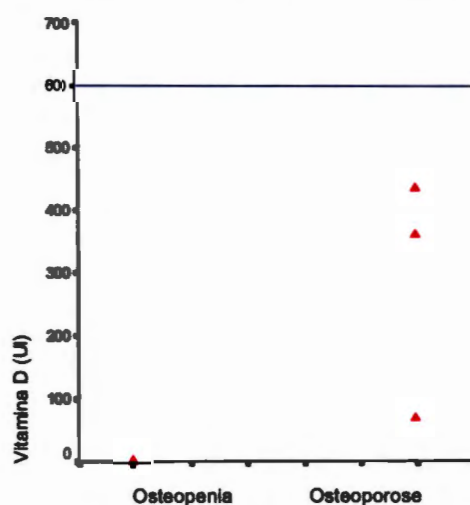
**Gráfico 6** - Distribuição de pacientes, entre 19 e 50 anos, em relação ao consumo de vitamina D suplementada individualmente adicionada de sua alimentação nos grupos, segundo as DRI's - AI (Adequate Intake)



**Gráfico 7 - Distribuição de pacientes, entre 50 e 70 anos, em relação ao consumo de vitamina D suplementada individualmente adicionada de sua alimentação nos grupos, segundo as DRI's - AI (Adequade Intake)**



**Gráfico 8 - Distribuição de pacientes, acima de 70 anos, em relação ao consumo de vitamina D suplementada individualmente adicionada de sua alimentação nos grupos, segundo as DRI's - AI (Adequade Intake)**



Obs: Nenhuma das pacientes do grupo DMO<sub>normal</sub> tinha mais de 70 anos.

---

Quanto à vitamina E todas as pacientes apresentaram ingestão abaixo da recomendação (12 mg/dia), segundo as DRI's - EAR (*Estimated Average Requirement*). A ingestão foi de um terço do recomendado, variando de 3,7 µg/dia a 3,8 µg/dia, conforme o grupo.

Não há recomendações estabelecidas pelas DRI's para o β-caroteno e para retinol impossibilitando a avaliação dos mesmos. Porém, ao compararmos a ingestão de β-caroteno com resultados do estudo *National Health Interview Survey*, realizado por QFA em 8.341 indivíduos adultos, a média de ingestão das mulheres foi de 2,5mg/dia estando próxima ao encontrado neste estudo que variou de 2,9mg/dia a 3,1 mg/dia, conforme o grupo (**Tabela 5**) (NEBELING et al 1997).

Foi encontrada prevalência de ingestão acima do recomendado para zinco, cobre e selênio, em todos os grupos, segundo as DRI's - EAR (*Estimated Average Requirement*). No grupo DMO<sub>Normal</sub> 75% das mulheres apresentaram ingestão de zinco superior ao preconizado (6,8 mg/dia), 71,1% e 81% nos grupos DMO<sub>osteopenia</sub> e DMO<sub>osteoporose</sub> respectivamente. Em relação ao cobre, todas as pacientes nos três grupos avaliados, apresentaram consumo acima do valor recomendado (700µg/dia). O selênio, assim como o zinco, apresentou prevalência de ingestão acima do recomendado (45mg/dia) nos três grupos, sendo de 92% das pacientes no grupo DMO<sub>Normal</sub>, 97,4% no grupo DMO<sub>osteopenia</sub> e todas as pacientes do grupo DMO<sub>osteoporose</sub>.

---

#### 4.6.3 Colesterol e ácidos graxos

O consumo médio de ácidos graxos (Tabela 6), diferiu entre os grupos somente no ácido graxo oléico ( $\omega$ -9) que se apresentou significativamente superior no grupo DMO<sub>osteopenia</sub>, quando comparado ao grupo DMO<sub>normal</sub>. Não houve diferença entre os grupos em relação ao consumo de colesterol, sendo que a média dos três grupos apresentou-se de acordo com a IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2007), menor que 200mg/dia, já que não existem recomendações para ingestão de colesterol pelas DRI's (IOM 2002).

**Tabela 6** –Ingestão de colesterol e ácidos graxos das pacientes com AR, segundo grupo de DMO

Variável	DMO <sub>Normal</sub> n=24	DMO <sub>osteopenia</sub> n=38	DMO <sub>osteoporose</sub> n=21	P
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	
$\omega$ -3 (g/dia)	1,0 (0,5)	1,0 (0,4)	1,1 (0,4)	0,463
$\omega$ -6 (g/dia)	6,3 (3,3)	7,1 (2,5)	7,2 (2,4)	0,450
$\omega$ -9 (g/dia)	12,7 (4,9)	16,9 (5,5) <sup>†</sup>	16,3 (4,4)	0,013
Colesterol (mg/dia)	152,9 (56,8)	182,5 (80,0)	194,3 (85,9)	0,072

<sup>†</sup> p<0,05 vs DMO<sub>Normal</sub>.

ANCOVA (ajuste para idade, duração da doença e dose de prednisona acumulada)

---

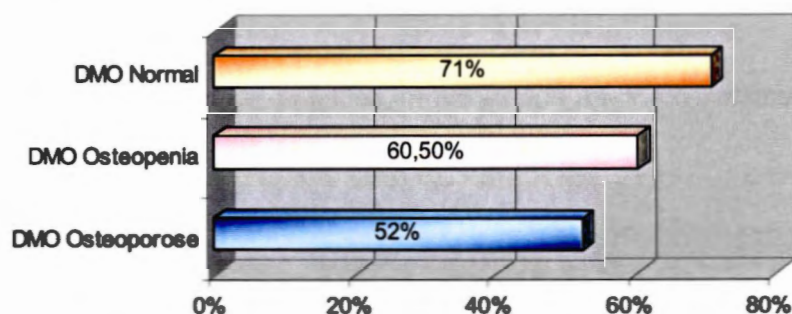
Ao avaliar a adequação dos ácidos graxos  $\omega$ -3 e  $\omega$ -6 observou-se que apenas o ácido graxo linolênico ( $\omega$ -3) apresenta a maior porcentagem de mulheres com consumo acima do recomendado, segundo DRI's - AI (*Adequade Intake*) que é de 1,1g/dia (Gráfico 9); já o consumo de ácido graxo linoléico ( $\omega$ -6) nos três grupos encontrou-se em sua maioria inferior ao recomendado, segundo faixa etária. Na faixa etária entre 19 e 50 anos, 90,9% das mulheres com DMO *normal*, 94,4% das mulheres com osteopenia e todas as mulheres com osteoporose tiveram ingestão de  $\omega$ -6 abaixo do recomendado (11g/dia); já na faixa etária acima dos 50 anos o preconizado é de 12g/dia. Diante disto, 92,3% das pacientes com DMO *normal*, todas as pacientes com osteopenia e 94,7% das pacientes com osteoporose ingeriram abaixo deste valor.

Apesar do exposto acima, a razão entre a ingestão de  $\omega$ -6: $\omega$ -3 está dentro do preconizado em todos os grupos, variando de 6,3:1,1 a 7,2:1,1, mantendo-se entre 5:1 a 10:1, segundo a FAO/WHO (1994), porém ao se avaliar a razão entre  $\omega$ -6: $\omega$ -3 preconizada por SIMOPOULOS e VISIOLI (2000) para indivíduos com AR, ela encontra-se acima do preconizado (2-3:1).

Não existem recomendações para o ácido graxo oléico ( $\omega$ -9) pelas DRI's por não haver evidências de que este ácido graxo seja essencial na dieta. Porém em estudo baseado nos dados do CFSII (1994-1996, 1998) a ingestão média deste ácido graxo pelas mulheres variou de 18 a 24g/dia, sendo menor a ingestão dos pacientes avaliados neste estudo.

---

**Gráfico 9** - Distribuição percentual de mulheres com AR que apresentam consumo de ácido graxo linolênico ( $\omega$ -3) acima do recomendado nos grupos, segundo as DRI's - AI (Adequade Intake).



#### 4.7 MARCADORES BIOQUÍMICOS

Em média, os exames laboratoriais relacionados aos metabolismo ósseo estiveram dentro dos parâmetros de normalidade nos três grupos (Tabela 7). Apenas o cálcio sérico total apresentou-se significativamente menor no grupo DMO<sub>osteopenia</sub>, quando comparado ao grupo DMO<sub>Normal</sub>.

**Tabela 7** – Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo das pacientes com AR, segundo grupos de DMO

Variável	DMO <sub>Normal</sub>	DMO <sub>osteopenia</sub>	DMO <sub>osteoporose</sub>	P
	n=24	n=38	n=21	
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	
Cálcio total (mg/dl)	9,0 (0,6)	8,4 (0,7) <sup>†</sup>	8,7 (0,7)	0,024
Fósforo (mg/dl)	3,7 (0,9)	3,4 (0,7)	3,7 (1,2)	0,309
PTH intacto (pg/ml)	28,9 (10,3)	34,5 (11,0)	32,9 (8,9)	0,142

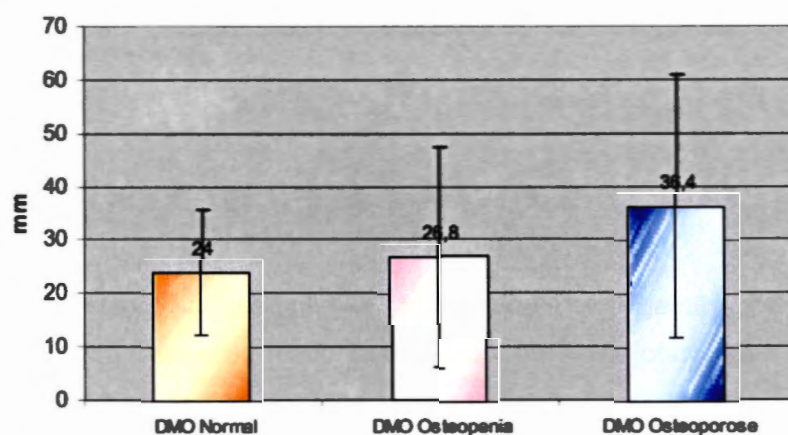
<sup>†</sup> p<0,05 vs DMO<sub>Normal</sub>.

ANCOVA (ajuste para idade, duração da doença e dose de prednisona acumulada)



Não houve diferença significativa entre os grupos referente aos níveis séricos de velocidade de hemossedimentação (VHS), indicador de estado inflamatório, apesar disto a média esteve acima do recomendado em todos os grupos. (Gráfico 10)

**Gráfico 10** - Valores médios séricos de velocidade de hemossedimentação (mm) em mulheres com AR, segundo grupo de DMO.



Em relação a PCR (Proteína C- Reativa) os valores foram classificados como positivos e negativos. Houve diferença significativa ( $p=0,020$ ) entre o grupo  $DMO_{osteopenia}$  ao comparar com o grupo  $DMO_{osteoporose}$ .

Quanto ao Fator Reumatóide este não houve diferença significativa entre os grupos (Tabela 8)



**Tabela 8-** Marcadores bioquímicos da artrite reumatóide na população estudada, segundo grupos de DMO.

Variável	Resultado	DMO <sub>Normal</sub>	DMO <sub>osteopenia</sub>	DMO <sub>osteoporose</sub>	Total
		n=24 (100%)	n=38 (100%)	n=21(100%)	
FR	Positivo	18 (30,5)	26 (44,1)	15 (25,4)	59 (100)
	Negativo	6 (25,0)	12 (50)	6 (25,0)	24 (100)
PCR	Positivo	15 (29,4)	19 (37,2)	17 (33,4)	51 (100)
	Negativo	9 (28,1)	19 (59,4)	4 (12,5)†	32 (100)

† p<0,05 vs DMOosteopenia  
Teste X2

#### 4.8 CORRELAÇÕES ENTRE AS VARIÁVEIS ESTUDADAS

Em relação à alimentação, avaliando-se a ingestão de energia proveniente da dieta e os macronutrientes encontrou-se correlação negativa entre a DMO do fêmur total e ingestão de energia ( $r = -0,22$ ;  $p=0,048$ ), bem como entre ingestão de lipídeos e os três sítios avaliados ( $r = -0,29$ ,  $p=0,007$ ;  $r = -0,23$ ,  $p=0,039$  e  $r = -0,22$ ,  $p=0,047$  para DMO de L1-L4, colo do fêmur e fêmur total, respectivamente). Correlação positiva foi encontrada entre a DMO de L1-L4 e a ingestão de carboidrato ( $r = 0,22$ ;  $p = 0,049$ ).

As correlações entre a DMO e os micronutrientes avaliados resultaram em correlações negativas significativas entre vitamina E e a DMO tanto do colo do fêmur, como do fêmur ( $r = -0,22$ ;  $p = 0,043$ ;  $r = -0,20$ ;  $p = 0,07$ , respectivamente) e entre o retinol e os três sítios avaliados ( $r = -0,29$ ,  $p=0,007$ ;  $r = -0,25$ ,  $p = 0,021$ ;  $r = -0,26$ ,  $p = 0,016$ , para L1-L4, colo do fêmur e fêmur total, respectivamente).

Em relação às gorduras, encontramos correlação negativa significativa entre o ácido graxo oléico e colo do fêmur ( $r = -0,32$ ;  $p = 0,003$ ) e fêmur total ( $r = -0,32$ ;  $p = 0,003$ )

As correlações entre a DMO e composição corporal (Tabela 9) foram todas significativas e positivas, exceto entre altura e DMO de L1-L4 que não apresentou significância.

**Tabela 9-** Coeficientes de correlações entre valores de DMO e composição corporal

Variável	L1-L4 (g)	Colo do fêmur (g)	Fêmur total (g)
	$r^*$ (p)	$r$ (p)	$r(p)$
Peso (kg)	0,44 (<0,001)*	0,51 (<0,001)*	0,54 (<0,001)*
Altura (m)	0,20 (0,064)	0,28 (0,009)*	0,24 (0,029)*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,39 (<0,001)*	0,44 (<0,001)*	0,49 (<0,001)*
IMME (kg/m <sup>2</sup> )	0,31 (0,004)*	0,47 (<0,001)*	0,54 (<0,001)*
MME (kg)	0,37 (0,001)*	0,54 (<0,001)*	0,59 (<0,001)*
MMT (kg)	0,36 (0,001)*	0,53 (<0,001)*	0,57 (<0,001)*
Gordura corporal (%)	0,33 (0,002)*	0,30 (0,005)*	0,31 (0,004)*

$r^*$ : Correlação de Pearson. IMC: índice de massa corporal; IMME: índice de massa muscular esquelética; MME: massa muscular esquelética, MMT: massa magra total

As correlações realizadas entre a DMO e os escores de atividade física são demonstradas na Tabela 10. Foram encontradas correlações significativas positivas entre os três sítios de DMO avaliados e os escores de atividade física ocupacional e atividade física total.

**Tabela 10-** Coeficientes de correlações entre valores de DMO e escores de atividade física habitual

Escore	L1-L4 (g)	Colo do fêmur (g)	Fêmur total (g)
	$r^*$ (p)	r (p)	r (p)
AFO	0,32 (0,003)*	0,36 (0,001)*	0,38 (<0,001)*
EFL	0,16 (0,141)	0,10 (0,359)	0,18 (0,111)
ALL	0,15 (0,171)	0,10 (0,362)	0,15 (0,178)
AFT	0,23 (0,033)*	0,20 (0,07)	0,26 (0,018)*

$r^*$ : Correlação de Spearman AFO: atividade física ocupacional; EFL: exercício físico no lazer; ALL: atividade física de lazer e locomoção; AFT: atividade física total

Os fatores relacionados à doença como idade e duração da mesma obtiveram correlação negativa significativa em todos os sítios avaliados (Tabela 11). Não foram encontradas correlações significativas entre DAS, HAQ e dose de prednisona, tanto atual quanto acumulada, com DMO.

**Tabela 11-** Coeficientes de correlações entre valores de DMO e fatores relacionados à doença

Variável	L1-L4 (g)	Colo do fêmur (g)	Fêmur total (g)
	$r^*$ (p)	r (p)	r (p)
Idade (anos)	-0,37 (0,001)*	-0,42 (<0,001)*	-0,35 (0,001)*
Duração (anos)	-0,41 (<0,001)*	-0,23 (0,034)*	-0,26 (0,016)*
DAS28 (escore)	0,08 (0,463)	0,17 (0,117)	0,15 (0,178)
HAQ (escore)	0,05 (0,622)	0,03 (0,758)	0,02(0,85)
Prednisona (mg)	0,10 (0,346)	0,16 (0,144)	0,10 (0,373)
Prednisona acumulada (mg)	-0,03 (0,812)	-0,05 (0,652)	-0,11 (0,323)

$R^*$ : Correlação de Spearman

---

Quanto aos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo a única correlação significativa encontrada foi entre o PTHi e a DMO do colo do fêmur, sendo esta correlação negativa ( $r = -0,24; p = 0,032$ ).

#### 4.9 ANÁLISE CONJUNTA DE VARIÁVEIS QUE INTERFEREM NA DMO DE PACIENTES COM AR

Na tabela 13 são apresentados os modelos de regressão linear múltipla que melhor explicam a DMO de L1-L4, colo do fêmur e fêmur total nas 83 pacientes avaliadas

Para L1-L4 foi encontrado no primeiro modelo que o peso apresenta associação positiva na massa óssea, porém a idade, a duração da doença e a ingestão de retinol denotam associação negativa. Em um segundo modelo o peso continua tendo associação positiva, enquanto que a idade, a duração da doença e a ingestão de lipídeos apresentam associação negativa.

Quanto ao colo de fêmur a idade, a duração da doença e os níveis de paratormônio apresentam associação negativa. Ao contrário, o Índice de massa muscular esquelética denota associação positiva.

Já, para fêmur total, a idade e a duração da doença mantêm-se com associação negativa. O peso e a atividade física total apresentam associação positiva neste sítio.

---

**Tabela 13 - Modelos de regressão linear múltiplos finais para DMO.**

<b>Variável Dependente</b>	<b>Variável Independente</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>p</b>	<b>R<sup>2</sup> ajustado</b>
<b>L1 - L4</b>	Peso (kg)	0,437	0,000	0,368
	Idade (anos)	- 0,494	0,001	
	Duração (anos)	- 0,579	0,011	
	Retinol ( $\mu$ g)	- 0,043	0,025	
<b>L1-L4</b>	Peso (kg)	0,005	0,000	0,360
	Idade (anos)	- 0,004	0,004	
	Duração (anos)	- 0,005	0,020	
	Lipídeos (g)	- 0,003	0,042	
<b>Colo do fêmur</b>	Idade (anos)	- 0,005	0,001	0,460
	Duração (anos)	- 0,005	0,029	
	MME (kg/m)	0,000	0,000	
	iPTH (pg/mL)	- 0,003	0,024	
<b>Fêmur total</b>	Peso (kg)	0,006	0,000	0,481
	Idade (anos)	- 0,005	0,000	
	Duração (anos)	- 0,003	0,104	
	AFT (escore)	- 0,019	0,006	

Na Tabela 14 estão descritas as equações de regressão, sendo que a equação que melhor expressa as variáveis de interferência na DMO deste grupo de mulheres com AR é a do fêmur total, sendo que as variáveis em questão (peso, idade, atividade física total e duração da doença) explicam 48,1% da DMO neste sítio.

**Tabela 14-** Equações de regressão para estimativa dos sítios ósseos avaliados em mulheres com AR.

Equações	R	R <sup>2</sup>	p
L1-L4 = 1,131+0,437 (P) - 0,043 (R) - 0,579 (D) - 0,494 (I)	0,631	0,368	0,000
L1-L4 = 1,153 + 0,005 (P) - 0,005 (D) - 0,004 (I) - 0,003 (L)	0,626	0,360	0,000
Colo do fêmur = 0,764 + 0,000 (M) - 0,005 (I) - 0,005 (D) - 0,003 (PTH)	0,698	0,460	0,000
<b>Fêmur total = 0,552+0,06 (P) + 0,019 (AFT) - 0,05 (I)- 0,003 (D)</b>	<b>0,711</b>	<b>0,481</b>	<b>0,000</b>

P: peso; R: retinol; D: duração da doença; I: idade; L: lipídeo; M: massa muscular esquelética; PTH: paratormônio; AFT: atividade física total.

## 5. DISCUSSÃO

A AR é uma desordem crônica que sabidamente causa várias manifestações sistêmicas. A perda óssea generalizada é reconhecida como uma dessas manifestações (ALS et al, 1985; SAMBROOK et al, 1995). Embora sua etiologia não seja totalmente compreendida, vários estudos sugerem que o metabolismo ósseo é alterado pelo processo inflamatório crônico (HELFGOTT et al, 1982; TAKASHIMA et al, 1989). Como consequência tem-se maior morbidade (SPECTOR et al, 1993; HUUSKO et al, 2004) e risco de mortalidade.

Alguns estudos associam a perda de massa óssea que ocorre na AR com fatores de composição corporal, medidas bioquímicas e atividade física (SILVA, 2007), mas nenhum inclui, além desses fatores, o consumo alimentar. O presente estudo agrega mensurações de consumo alimentar, composição corporal, massa óssea, atividade física, dose de prednisona e dosagens bioquímicas, além de fatores que quantificam a atividade da doença e a qualidade de vida do paciente. Das oitenta e três mulheres avaliadas neste estudo 25,3% apresentavam osteoporose e 45,8% osteopenia. A perda de massa óssea, nestas mulheres, associou-se com maior idade, mais anos da doença, concentração de paratormônio, menor peso, IMC, massa magra e massa gorda, além de maior ingestão de lipídeos e retinol. Destes a idade, duração da doença, altas concentrações de paratormônio, ingestão de lipídeos e retinol, mesmo após o ajuste para idade, duração da doença e dose de prednisona acumulada, apresentaram associação positiva para a perda de massa óssea.

Dados semelhantes foram observados por diversos autores quanto aos fatores de risco e a frequência de OP em pacientes com AR (SINIGAGLIA et al, 2000; MANRIQUE et al, 2003; MOMOHARA et al, 2005).

---

---

Estudo multicêntrico realizado em 21 centros reumatológicos na Itália, com 925 mulheres que apresentavam AR, encontrou frequência de OP em 28,8% na coluna e 36,2% no colo do fêmur, havendo um crescimento linear com classe funcional de 1 a 4. As pacientes com OP eram mais velhas, com menor IMC, maior duração da doença, e maior HAQ, sendo estas diferenças significativas mesmo após o ajuste para a idade (SINIGAGLIA et al, 2000). Na Venezuela MANRIQUE et al (2003) ao avaliarem a DMO de 85 mulheres com AR, encontraram 29,4% com DMO diminuída. No Japão, estudo envolvendo 140 mulheres com AR ativa na pós-menopausa evidenciou prevalência de 41% osteopenia e de 27,7% osteoporose, sendo que o IMC das mulheres com DMO normal foi significativamente maior quando comparadas às pacientes com OP (MOMOHARA et al, 2005).

Neste contexto, o perfil dos pacientes inclusos em nosso estudo foi semelhante ao observado pelos autores acima.

Vários estudos (LANYON e SKERRY, 2001; CUTOLO e LAHITA, 2005; D'ELIA et al, 2004) indicam que a idade é fator determinante da perda óssea em pacientes com AR, como observado no presente estudo. KROOT et al (2001) em estudo de coorte, realizado durante a primeira década da doença, avaliou 30 homens e 40 mulheres com diagnóstico de AR, revelou maior risco de perda óssea em mulheres mais velhas. LOODER et al (2004) reportaram, após avaliarem 373 pacientes com AR, que as mulheres com longa duração da menopausa e baixo IMC apresentaram associação com baixa DMO no quadril e na coluna.

Além do fator idade, os constantes processos inflamatórios, próprios da doença em atividade, afetam o remodelamento ósseo (SUZUKI et al, 2005) e promovem complicações que interferem na composição corporal, além de favorecerem a perda de densidade mineral óssea.

---



A constante liberação das citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6, e TNF- $\alpha$  (PEREIRA e PEREIRA, 2004; MUNNO et al, 2005) está relacionada ao sistema RANK/RANK-L/OPG. Ocorre um desequilíbrio neste sistema favorecendo a reabsorção óssea que se refletirá na diminuição da DMO (FINDLAY, 2004; HOLICK, 2004a).

EGGELMEIJER et al (1993) ao avaliarem 105 pacientes com AR indicaram que os pacientes com AR ativa têm maior nível de remodelamento ósseo do que na inativa. Na fase ativa, a reabsorção óssea é maior que a formação. GOUGH et al (1994) comprovaram este achado em 148 pacientes com AR e 730 controles normais, mostrando maior perda óssea nos indivíduos com AR após 1 ano de avaliação. Nos pacientes com a doença ativa por mais de 2 anos a perda de DMO foi entre 5,5% e 10%, sendo esta diferença significativa ao comparar aos pacientes com AR inativa.

Os autores sugerem que a atividade prolongada da doença associada à atividade inflamatória contribua para a perda óssea. No presente estudo as mulheres com OP apresentaram maior duração da doença, em relação aos outros dois grupos avaliados. Foi encontrada correlação negativa entre a duração da doença e a DMO nos sítios avaliados. Porém não houve correlação entre a atividade da doença, mensurada pelo DAS28 e a DMO dos sítios avaliados.

Além da perda óssea, o estado inflamatório pode alterar a composição corporal devido a constante liberação do fator de necrose tumoral e citocinas pró-inflamatórias, que levam ao hipercatabolismo e ao aumento da degradação protéica, conseqüentemente redução da massa magra (MUNRO e CAPELL, 1997).

---

---

Resultado de estudo realizado por ROUBENOFF et al (1994) indicaram que a massa celular corporal esteve 13% menor em adultos com AR, quando comparados aos controles de mesma idade, sexo, raça e peso, sugerindo que pacientes com AR perdem massa celular corporal. WESTHOVES et al (1997) em estudo transversal, avaliaram 89 pacientes com AR e grupo controle, reportaram diminuição da massa magra em todos os sites corporais mensurados pelo DXA, em pacientes com AR tratados ou não com esteróides. Ao contrário, a massa gorda aumentou em todos os sítios avaliados, sendo mais proeminente no grupo tratado com esteróides. Resultado semelhante foi encontrado por SAHIN et al (2006a) ao avaliarem 51 mulheres turcas com AR, mulheres controle e 53 mulheres osteoporóticas, todas na pós-menopausa, mensurando a composição corporal pelo mesmo método.

Neste estudo, utilizando o DXA para a mensuração da composição corporal foram encontradas diferenças significativas entre os grupos avaliados. As mulheres com menor massa óssea apresentaram menor peso, IMC, massa magra total, massa muscular esquelética, índice de massa muscular esquelética e porcentagem de gordura corporal, quando comparados às mulheres com DMO normal. A comparação realizada entre mulheres com osteoporose e osteopenia manteve as mesmas diferenças significativas, a não ser pela porcentagem de gordura corporal que apesar do grupo com osteoporose apresentar menor valor esta diferença não foi significativa, mesmo após ajuste para idade, duração da doença e dose de prednisona acumulada.

Estas alterações na composição corporal podem ser associadas como evento positivo ao desenvolvimento da osteoporose, pois a ação do peso sobre a massa óssea pode ser explicado através de seus principais componentes: a massa magra e gordura corporal (ALOIA et al, 1995; CHEN et al, 1997; HARRIS et al, 1992).

---

---

O aumento da massa magra parece refletir no aumento de força muscular estimulando o remodelamento ósseo via estresse mecânico (BECK et al, 2001; LANYON et al, 2001), com isso há melhora no equilíbrio e diminuição do número de quedas (BLAIN et al, 2001; SALAMONE et al, 1995) já, a massa gorda, além do efeito do estresse mecânico, envolve fatores hormonais. O aumento dos níveis séricos de leptina, insulina, preptina e amilina, em indivíduos obesos, parece agir de forma direta e/ou indireta nas atividades dos osteoblastos e osteoclastos aumentando a massa óssea (REID et al, 2006). Vale ressaltar que em estudo transversal, realizado em indivíduos com AR, a massa gorda total foi um significativo preditor de níveis elevados de PCR, mesmo depois de controlado os demais fatores relacionados às características demográficas e à doença (GILES et al, 2006)

As associações entre composição corporal e redução na DMO encontradas em nosso estudo indicam que medidas para melhoria da composição corporal podem ter efeito benéfico na massa óssea em pacientes com AR.

Uma ferramenta capaz de implementar a composição corporal através da adequação da massa muscular em pacientes com AR é a atividade física. Tem sido demonstrado que a atividade física tem uma ação protetora contra a perda óssea na coluna e no colo do fêmur (SAMBROOK et al, 1987), ela pode prevenir a perda óssea pela supressão da reabsorção óssea (SHAWE et al, 1993), a contração muscular proporciona aumento das fibras musculares e contribui para o aumento da massa óssea (MATSUDO, et al 2000).

Em pacientes com AR a baixa atividade física habitual contribui para a caquexia reumatóide e, através da inflamação exacerbada, leva à perda muscular (WALSMITH e ROUBENOFF, 2002). Por outro lado, HAKKINEN et

---

al (2005), MARCORA et al (2005) e KROOT et al (2001) encontraram efeito positivo da atividade física na DMO em pacientes com AR.

Contudo, estudos mensurando a capacidade funcional de pacientes através do HAQ mostraram efeitos contraditórios. GOUGH et al (1994) encontraram associação positiva entre a capacidade funcional e DMO, enquanto SHENSTONE et al (1994) não encontraram associação.

Neste trabalho não houve diferença nos escores de atividade física entre os grupos avaliados, porém foi encontrada correlação positiva entre as medidas de DMO e os escores de atividade física total e atividade física ocupacional evidenciando os benefícios desta atividade.

Em relação à capacidade funcional os dados deste estudo vão ao encontro dos dados de SHENSTONE et al (1994) e HÄMÄLÄINEN et al (2005), pois não houve associação entre a DMO e a capacidade funcional mensurada pelo HAQ.

Além de todos os fatores descritos anteriormente a prednisona apresenta grande relevância na DMO em pacientes com AR. Os efeitos deletérios do corticosteróide na massa óssea, são bem conhecidos, e incluem a perda mineral óssea, sendo especialmente importante e problemático em pacientes com AR (SOLOMON e KUNTZ, 2000).

Correlação negativa entre corticosteróide e DMO foi encontrada por TOURINHO et al (2001), UBARNEK et al (2000) e STAA et al (2002) porém, doses inferiores a 10mg/dia parecem não exercer efeitos deletérios sobre o osso (BUTLER et al, 1991; NIJJ et al, 2001; LOODER et al, 2004; CHUNG et al, 2005).

---

---

Neste estudo, também não foram encontradas correlações entre a dose de prednisona, tanto a atual, quanto a acumulada, e a DMO dos sítios avaliados, fato que se justifica pela baixa dose de prednisona administrada nestas pacientes (em média 5,4 mg) e também pela possível diminuição da inflamação, decorrente do uso deste medicamento, favorecendo a manutenção da massa óssea.

Apesar dos conceitos teóricos, estudos clínicos mostram resultados controversos quanto ao efeito de baixas doses de corticóide na massa óssea em pacientes com AR. As diferenças podem ser devido aos diferentes desenhos de estudo, técnicas usadas para a mensuração da DMO e/ou pela falta de controle das inúmeras variáveis clínicas que são relacionadas à perda óssea, como: idade, duração da doença, atividade da doença e composição corporal (CHUNG et al, 2005).

Baixo nível de cálcio sérico acarreta alterações na função da glândula paratireóide levando à liberação do paratormônio que irá induzir a hidroxilação da 25(OH)D, a nível renal, a fim de favorecer a absorção intestinal deste íon, e também irá atuar no osso promovendo maior reabsorção óssea com o intuito de manter o cálcio sérico em níveis normais (BROADUS, 2003)

Com relação aos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo, cálcio, fósforo e PTH sérico os valores médios estiveram dentro da faixa de normalidade. Diferença significativa nos valores de cálcio sérico entre o grupo com osteopenia e com DMO normal esteve presente, sendo concentrações menores no primeiro.

Na AR é necessário considerar que a alta atividade da doença é potencialmente associada com a diminuição da síntese de albumina hepática, já que as citocinas pró inflamatórias além de estarem envolvidas

---

no aumento da reabsorção óssea também contribuem para a supressão da síntese hepática de albumina, resultando em subsequente diminuição dos níveis de cálcio total séricos, já que 40% do cálcio total está ligado à albumina (NIWA et al, 1990; HUANG et al, 1995; OELZNER et al, 2006). Este fato foi demonstrado por VERSTRAETEN e DEQUEKER (1986) ao avaliarem 49 pacientes na pós-menopausa com AR e grupo controle pareado para idade, sexo, idade de menopausa e sem uso de corticóide, reportam níveis séricos total de cálcio menor em pacientes com AR ao compará-los com os controles, porém ao corrigir para a albumina estes valores não apresentaram diferenças significativas, permanecendo dentro dos parâmetros de normalidade; assim como o fósforo sérico.

No presente estudo não se avaliou a albumina e, além disso, a proteína C-reativa obtida fornece dados qualitativos e não quantitativos, sendo uma das limitações em relação a mensuração do estado inflamatório destas pacientes. Diante disto, apesar da menor média de cálcio sérico apresentada pelas mulheres com osteopenia, não podemos inferir possível interferência destes marcadores bioquímicos.

Os efeitos deletérios do PTH na massa óssea foram observados no presente estudo, pois houve correlação negativa do PTH com a DMO de colo de fêmur ( $r = -0,24$ ;  $p = 0,032$ ). O mesmo foi encontrado por SAMBROOK et al (1990b) ao avaliarem 17 mulheres com AR e 14 controles saudáveis. A concentração plasmática do PTH e do calcitriol, ainda que permaneceram em seus respectivos níveis de normalidade, foram preditores de perda óssea nos pacientes com AR, mas não nos controles

Há trabalhos que mostram os benefícios da suplementação de alguns nutrientes em pacientes com AR, sendo capaz de aliviar os sintomas, combater os efeitos colaterais da terapia farmacológica e reduzir o risco de

---

complicações (MIGGIANO e GAGLIARDI, 2005), através da diminuição do estado inflamatório e conseqüente manutenção da massa óssea.

Com a atividade inflamatória, própria da doença, há o aumento da produção de citocinas responsáveis por causar redução do apetite (COSTELLI et al, 1993), como conseqüência há diminuição da ingestão energética refletindo no estado nutricional destes pacientes. Além disso, estes pacientes possuem severas limitações para obter uma dieta saudável. A imobilidade das mãos, reduzida mobilidade aumentando a dependência, desabilidade, fadiga e a dor pode interferir de forma negativa no preparo dos alimentos, contribuir para uma má alimentação e baixa qualidade de vida.

A ingestão de energia proveniente da dieta no presente estudo foi semelhante a outros estudos (STONE et al, 1997; BAE et al, 2003). Parece que ocorreu sub-relato da ingestão de energia, considerando o IMC médio de sobrepeso. Contudo, o metabolismo energético nas pacientes com AR pode estar alterado devido principalmente ao estado inflamatório.

ROUBENOFF et al (2002), na unidade metabólica Jean Mayer US Department of Agriculture Human Nutrition Research Center on Aging (HNRCA), na Universidade de Tufts, avaliaram o gasto energético total de 20 mulheres com AR e 20 controles saudáveis por dois dias e reportam que apesar do estado inflamatório elevar a taxa metabólica basal destas pacientes elas apresentam 10% menor nível de atividade física. Os resultados sugerem que não se deve recomendar um aumento da ingestão calórica em mulheres com AR, caso não haja aumento da atividade física, pois apesar do estado inflamatório aumentar o gasto energético este é compensado pela falta de gasto energético com atividade física.

---

Analisando a ingestão de macronutrientes encontrou-se que em média as pacientes apresentaram ingestão de acordo com a recomendação, fato este semelhante ao observado por outros autores em pacientes com AR (CHAUD et al, 2003; STONE et al, 1997)

Apesar da ingestão protéica estar dentro do parâmetro recomendado em 92,8% das pacientes, vale ressaltar que a baixa ingestão protéica associa-se à diminuição de densidade mineral óssea no colo do fêmur e aumento do risco de fraturas (DAWSON-HUGHES, 1991; GEINOZ et al, 1993).

Por outro lado, a ingestão de lipídeos esteve acima do recomendado em 30,1% das pacientes, sendo significativamente menor no grupo DMO normal em relação aos outros dois grupos. Correlações negativas entre a ingestão de lipídeos e a DMO dos sítios avaliados foram encontradas.

O possível mecanismo deste achado está relacionado a maior ingestão de ácidos graxos saturados e ácidos graxos *trans* que geram maior produção de radicais livres envolvidos na osteoclastogênese e na reabsorção óssea. O ligante do RANK é um fator gerado pela resposta do estresse oxidativo, logo os radicais livres podem aumentar a reabsorção óssea através de sua ativação (LAW e HACKSHAW, 1997). BASU et al (2001) mostram a importante relação entre aumento da peroxidação lipídica e a redução da DMO.

Em relação à ingestão de ácidos graxos, em todos os grupos, houve maior porcentagem de pacientes com consumo acima do recomendado para o ácido graxo linolênico ( $\omega$ -3). O oposto foi encontrado para o ácido graxo linoléico ( $\omega$ -6), cuja ingestão apresentou-se inferior ao recomendado, segundo as DRIs – AI (*Adequate Intake*), na maior porcentagem das pacientes.

---



Adequada dieta em  $\omega$ -3 facilita a absorção de cálcio pelo intestino, reduz a excreção de cálcio urinário, aumenta a deposição de cálcio no osso e aumenta a síntese de colágeno pelo osso (MEYDANI et al, 1993; CAUGHEY et al, 1996), resultando em aumento da absorção de cálcio, cálcio ósseo e DMO (GENUIS e SCHWALFENBERG, 2006).

Recentes pesquisas confirmam que o adequado balanço dietético nos níveis dos ácidos graxos essenciais ( $\omega$ 6: $\omega$ 3) causa efeito positivo na saúde óssea e que sua deficiência pode contribuir para a OP em indivíduos saudáveis. Entretanto o complexo mecanismo pelo qual isto ocorre não está completamente elucidado (WEISS et al, 2005; WATKINS et al, 2001, TIMONEN et al 2003, WATKINS et al, 2003; ALBERTAZZI e COUPLAND, 2002). Propõe-se o envolvimento do PPAR- $\gamma$  (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$ ) neste mecanismo, já que ele é o responsável pelo controle da diferenciação das células mesenquimais em osteoblastos e/ou adipócitos (VANEK e CONNOR, 2007).

Ao se avaliar a razão entre  $\omega$ -6: $\omega$ -3 SIMOPOULOS e VISIOLI (2000) observaram que a razão de 2-3:1 em indivíduos com AR suprimiu a inflamação. No presente estudo a razão encontra-se acima do preconizado, podendo favorecer a perda óssea.

Na AR, os efeitos do  $\omega$ -6 são ainda inconclusivos, uma vez que parece não haver a conversão de di-homo-gama linolênico (DGLA) em ácido araquidônico diminuindo a resposta inflamatória (SIMOPOULOS, 2002). Mais ainda, os efeitos da razão  $\omega$ -6: $\omega$ -3, podem variar com o grau de severidade da doença.

Em estudo de suplementação com DGLA em pacientes com AR, WATSON et al (1993) observou redução da resposta inflamatória.

---

Em relação ao ácido oléico ( $\omega$ -9) sua ingestão apresentou-se significativamente maior no grupo com osteopenia em relação ao DMO normal ( $16,9 \pm 5,5g$  e  $12,7 \pm 4,9g$ , respectivamente). HAGFORS et al (2005) encontraram ingestão de 27,5g/dia em indivíduos com AR não submetidos à dieta mediterrânea. No presente estudo houve correlação negativa entre o ácido oléico e a DMO.

São escassos os estudos com ácido oléico em pacientes com AR. Os que existem mostram inversa associação entre seu consumo e o risco de AR (LINONS et al, 1991). Por outro lado, a relação entre o ácido oléico e a redução na DMO tem sido relacionada à enzima ciclooxigenase (COX). MYERS et al (2006) e CHEN et al (2003) demonstram redução da DMO em camundongos deficientes de COX2; já, em indivíduos em uso de inibidores de COX2, parece haver associação com a diminuição de DMO nos homens, porém em mulheres que não fazem reposição hormonal parece haver aumento de DMO (RICHARDS et al; 2006), indicando que fatores hormonais também estão presentes nesta associação. A relação entre ácido oléico e a ciclooxigenase deve ser melhor investigada na AR.

Devido ao efeito negativo causado pelo corticosteróide na absorção intestinal de cálcio (RENNIE et al, 2003), este é o mineral de maior destaque nos estudos que associam a OP presente em indivíduos com diagnóstico de AR.

O consumo inadequado de cálcio foi demonstrado em mulheres com AR por BAE et al (2003), com ingestão média de 625,41mg de cálcio/dia. Em mulheres na pós-menopausa com e sem OP, consumo inadequado também vem sendo observado (ILICH et al, 2003). Neste estudo, a ingestão de cálcio variou entre 597,3mg/dia e 696,2mg/dia e apenas 8 pacientes apresentaram ingestão de cálcio ajustado pela energia igual ou acima dos valores recomendados pelas DRIs – AI (*Adequade Intake*).

---

O cálcio é necessário para maximizar o pico de massa óssea, manter a massa óssea na idade adulta e minimizar a perda decorrente da idade (MATKOVIC et al, 2004). O consumo inadequado ao longo dos anos induz ao balanço negativo, onde o cálcio ósseo é constantemente mobilizado, favorecendo a redução do conteúdo mineral ósseo. A combinação entre a ingestão inadequada prolongada de cálcio associada ao uso de corticosteróide e a AR *per se* leva à aceleração da perda de massa óssea.

Outro nutriente estritamente relacionado ao metabolismo ósseo é a vitamina D. Na AR a deficiência do substrato 25(OH)D e a atividade da doença podem promover diminuição dos níveis séricos de vitamina D ativa. Esta, por sua vez, afeta o sistema imune e associa-se positivamente a osteoporose (OELZNER et al, 1998), ao passo que esta em excesso atua suprimindo a atividade inflamatória do sistema imune (DELUCA, 2004)

Avaliando a ingestão de vitamina D, MERLINO et al (2004) ao estudarem 152 pacientes com diagnóstico de AR demonstraram ingestão média de 206,6 (193,6)UI/dia, sendo encontrada associação inversa entre esta vitamina e o risco de AR. Em estudo realizado no Brasil, GENARO (2005) encontrou 84 (40)UI/dia como ingestão média de vitamina D. No presente estudo, a ingestão média de 70,3(68,8) UI/dia foi também inferior a recomendação. Este achado pode ser devido ao fato de que no Brasil são raros os produtos suplementados com vitamina D, além disso os alimentos mais ricos nesta vitamina não fazem parte de nosso cardápio habitual.

Adicionalmente, Saraiva et al. (2007) avaliaram os níveis séricos de vitamina D em idosos na cidade de São Paulo, e encontraram prevalência de deficiência e insuficiência de 40,7% a 30,5% respectivamente para pacientes institucionalizados e de 15,8% a 40,0% respectivamente para pacientes ambulatoriais.

---

---

A suplementação de cálcio e vitamina D tem sido difundida por vários autores (BUCKLEY et al, 1996; BOONEN et al, 2006). LOVELL et al (2006) examinou os efeitos desta suplementação em estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado em pacientes com AR juvenil sem uso de corticóide. Cento e dezoito crianças e adolescentes, idade média  $11,7 \pm 3,3$  anos, participaram do estudo e ao final de dois anos 142 pacientes divididos em 70 pacientes com suplementação e 72 pacientes como controle. A suplementação foi realizada com 1000mg/dia de cálcio e 400UI/dia de vitamina D. Ao final do período os pacientes com suplementação apresentaram um aumento significativo na DMO em relação ao grupo controle.

Estudo randomizado com duração de 2 anos, em pacientes com AR recebendo prednisona, apresentou perda de DMO de 2% a 0,9% ao ano na coluna e trocânter, respectivamente. Em contrapartida, pacientes com suplementação de cálcio (1000mg/dia) e vitamina D (500UI/dia) obtiveram ganho de DMO anual de 0,72% e 0,85%, respectivamente, sendo esta diferença significativa (BUCKLEY et al, 1996).

Neste estudo apenas algumas pacientes recebiam suplementação de cálcio e de vitamina D e somando-se a ingestão ao uso de suplemento apenas 19,3% apresentaram ingestão destes nutrientes acima das DRIs - AI (*Adequade Intake*). Diante do exposto fica evidente que as pacientes com AR devem ser encorajadas a melhorar o consumo de alimentos ricos em cálcio e vitamina D.

Outro importante mineral é o fósforo, uma vez que a ação dele no metabolismo ósseo está relacionada com os níveis de cálcio e paratormônio. Neste estudo os valores encontrados variaram entre 970,5mg/dia a 1010,9mg/dia, conforme o grupo avaliado. Estes resultados foram semelhantes ao encontrado por BAE et al (2003) cuja ingestão média foi de

---

---

1163,07mg/dia e STONE et al (1997): mg/dia. Como a maior parte das pacientes apresentou ingestão protéica dentro dos parâmetros recomendados, dificilmente haveria ingestão de fósforo abaixo dos valores recomendados, uma vez que alimentos ricos em proteínas também são ricos em fósforo.

Quanto ao consumo de vitamina A total, incluindo todos os compostos com atividade de vitamina A, apenas o grupo com osteoporose apresentou maior porcentagem (57,1%) de indivíduos com consumo acima da EAR (*Estimated Average Requirement*).

Em relação ao retinol, o grupo com osteoporose apresentou ingestão significativamente maior, quando comparado a outros grupos. Além disso, neste estudo foi observada correlação negativa entre a DMO dos sítios avaliados e a ingestão de retinol. Estudo realizado em um grupo de mulheres suecas revelaram que a alta ingestão de retinol está negativamente associada a DMO e ao aumento do risco de fraturas de quadril (MELTHUS, 1991)

Estudos em animais mostram que a hipervitaminose A causa acelerada reabsorção óssea, fragilidade óssea e fraturas espontâneas (KRANKEL et al, 1986; HOUGH et al 1988; JOHANSSON et al, 2002). O excesso de retinol na dieta estimula a reabsorção óssea e inibe a formação óssea através da diminuição da atividade dos osteoblastos e aumento da formação dos osteoclastos (MICHAËLSSO et al, 2003). Apesar disto, estudo de revisão, realizado por GENARO e MARTINI (2004), sobre vitamina A e densidade mineral óssea revelaram que apenas o uso de suplementos de vitamina A, na forma de retinol, contribui para a perda óssea. No presente estudo, nenhuma das pacientes avaliadas fazia uso de suplementos retinol, porém a relação negativa entre ingestão de retinol e baixos valores de DMO em mulheres com AR deve ser melhor investigada.

---

---

Em relação ao  $\beta$ -caroteno, neste estudo, não houve diferença significativa entre os grupos, variando entre 2,9 mg/dia a 3,1mg/dia. Valores semelhante foram encontrados por outros autores em pacientes com AR (BAE et al, 2003). Segundo as DRIs (2000) o  $\beta$ -caroteno não tem propriedades antioxidantes, pois apenas estudos *in vitro* mostraram essa atividade. Estudos em humanos ainda são controversos, mesmo assim são vários os trabalhos de pacientes com AR que mensuram sua concentração plasmática considerando-o como antioxidante e o encontram diminuído (COMSTOCK et al, 1997; HELIÖVAARA et al, 1994; CERHAN et al, 2003). Neste estudo não houve correlação entre a ingestão de  $\beta$ -caroteno e a DMO.

Antioxidante alimentar é uma substância presente nos alimentos que diminui significativamente os efeitos adversos de espécies reativas, como oxigênio reativo e espécies de nitrogênio na função fisiológica normal em humanos (IOM, 1998). Diante disto são considerados antioxidantes pelas DRIs (2000) a vitamina C, E e o selênio. O mesmo não ocorre com o zinco e o cobre.

A vitamina C é essencial para a hidroxilação e para a própria formação do colágeno. É também um antioxidante que pode reduzir os efeitos dos radicais livres o quais implicam em perda óssea (WANG et al, 1997).

No presente estudo a ingestão média de vitamina C esteve acima da recomendação pela DRIs - EAR (Estimated Average Requirement) em todos os grupos, porém foi semelhante ao encontrado por outros pesquisadores em pacientes com AR (BAE et al, 2003), além disso os valores encontrados não atingiram a UL (Upper Limit), portanto não são prejudiciais.

---

---

Alguns autores encontraram correlação positiva entre a ingestão de vitamina C e DMO. HALL e GREENDALE (1998) no estudo PEPI (*Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions*), randomizado, duplo-cego, placebo-controlado com 775 mulheres na pós-menopausa, utilizou QFA para determinar as ingestões diárias, e DXA para avaliar a DMO. Encontraram correlação positiva significativa entre ingestão de vitamina C e DMO no colo do fêmur e quadril. Também foi encontrada associação positiva entre a ingestão de vitamina C e a DMO em estudo realizado por WANG et al (1997). No presente estudo, apesar da ingestão de vitamina C ser elevada não houve associação com a DMO. Esta diferença pode ser devido ao fato de que nos estudos citados as mulheres não apresentavam AR.

A ingestão média de vitamina E, no presente estudo, esteve abaixo do recomendado pelas DRIs - EAR (*Estimated Average Requirement*). Estudos revelam os benefícios desta vitamina em pacientes com AR evidenciando, inclusive, efeito anti-inflamatório com a sua suplementação (MIEHLE, 1997; GRIMBLE 1994). Além disso, baixos níveis sanguíneos é considerado fator de risco para o desenvolvimento da AR (COMSTOCK et al , 1997; HELIÖVAARA et al, 1994). Por outro lado, CERHAN et al (2003) não encontraram associação entre vitamina E dietética e AR.

Os efeitos da vitamina E na massa óssea não estão elucidados, porém no presente estudo foi encontrada associação negativa entre a ingestão de vitamina E e a DMO dos sítios avaliados.

Quanto aos elementos-traço (zinco, cobre e selênio), neste estudo, a ingestão média destes nutrientes manteve-se acima da recomendação pelas DRIs - EAR (*Estimated Average Requirement*). Mesmo não sendo considerados como antioxidantes alimentares pelas DRIs o zinco e o cobre são extensivamente estudados em pacientes com AR, já que ambos são constituintes da enzima superóxido desmutase, que atua como antioxidante

---

a nível intracelular, e protege a membrana contra danos oxidativos durante a inflamação (LEWIS, 1984)

Por outro lado, baixa ingestão de zinco tem sido reportada e associada com baixa DMO em mulheres (FREUDENHEIM et al, 1986; ANGUS et al, 1988). Além disso, reduzida concentração sérica de zinco e o aumento de sua excreção urinária também tem sido evidenciado em mulheres com OP por GUR et al (2002) e HERZBERG et al (1990).

No presente estudo não foram encontradas associações destes nutrientes com a DMO, talvez devido a ingestão adequada destes.

HONKANEN et al (1991) ao avaliaram a ingestão dietética de 40 pacientes com AR, através do registro alimentar de sete dias, e compará-la com os exames bioquímicos reportam que os valores plasmáticos de zinco e cobre são mais determinados pela atividade inflamatória do que pela ingestão dos mesmos.

Diante do exposto a avaliação bioquímica parece ser o melhor preditor do estado nutricional de antioxidantes em pacientes com AR.

Um ponto importante a ser abordado é o método utilizado para avaliar a ingestão alimentar. As ferramentas utilizadas para esta avaliação são, em algum momento, imperfeitas e não existe padrão-ouro (GIBSON, 1990).

O método utilizado para a avaliação da ingestão alimentar neste estudo foi o QFA pela sua habilidade em estimar, durante um período considerável de tempo a ingestão habitual e apresentar baixo custo. Além disso, segundo WILLET e LENART (1998) ele é o instrumento mais

---



comumente utilizado na investigação da relação entre fatores dietéticos e as doenças crônicas.

O questionário utilizado possui 62 itens alimentares e é validado para avaliar a ingestão de energia, macronutrientes, cálcio e fósforo em mulheres com osteoporose (GENARO et al 2005) e, talvez o fato do questionário não ser validado para todos os nutrientes tenha interferido na associação entre os nutrientes e a DMO, porém é desconhecida a existência de QFA validado para todos os nutrientes que foram avaliados.

Em artigo de revisão realizado por PEREIRA e KOIFMAN (1999) demonstraram que a investigação retrospectiva do consumo alimentar através de questionários de frequência do consumo de alimentos não é um artefato, mas uma maneira útil de se obter este tipo de informação, e que a sua validade relativa não é muito diversa da que se obtém em relatos da dieta recente.

Devemos destacar que apesar dos possíveis erros inerentes ao método de avaliação do consumo alimentar utilizado, as pacientes dos três grupos apresentam importantes inadequações alimentares que devem ser corrigidas como medida de auxílio à AR e prevenção da perda de DMO.

Alguns nutrientes se associaram à diminuição de DMO (lipídeos, carboidratos, retinol, vitamina E e  $\omega$ -9) devem ser investigados em estudos futuros, assim como a ação do zinco e do cobre deve ser avaliada através de marcadores bioquímicos.

Outro fator que merece destaque é a análise de regressão linear, que demonstrou que a idade, duração da doença, ingestão alimentar, composição corporal, atividade física e o PTH estão relacionando a DMO em pacientes com AR. Ao contrário do esperado, fatores como atividade da

---

doença, atividade funcional, estado inflamatório, dose de corticosteróides não foram preditores da massa óssea. Fato este que pode estar relacionado ao número de pacientes avaliados e ao desenho do estudo.

Por fim, os resultados desta investigação indicam dois fatores importantes que podem ser modificados para a adequação da densidade mineral óssea em pacientes com artrite reumatóide: a composição corporal e a alimentação.

---

## 6. CONCLUSÕES

- ✓ Das mulheres avaliadas 45,8% apresentaram osteopenia, 25,3% osteoporose e 28,9% DMO normal; mulheres com DMO normal apresentaram maior massa magra e porcentagem de gordura corporal. A presença de fraturas por fragilidade esteve presente no grupo DMO osteoporose;
  - ✓ Os parâmetros bioquímicos avaliados estiveram dentro dos níveis de normalidade nos três grupos avaliados.
  - ✓ Maior ingestão de lipídeos foi encontrada nas pacientes com menor massa óssea;
  - ✓ O grupo com osteoporose apresentou maior porcentagem de mulheres com média de ingestão de retinol acima do preconizado;
  - ✓ A massa magra e a atividade física exerceram efeito positivo na DMO, enquanto que a idade, duração da doença, níveis séricos de PTHi, ingestão de energia, lipídeo, retinol, vitamina E e  $\omega$ -9 mostraram efeito deletério;
-

## 7. Referências Bibliográficas

Aho K, Heliövaara M. Risk factors for rheumatoid arthritis. **Annals of Medicine**. 2004;36:242-251.

Albertazzi P, Coupland K. Polyunsaturated fatty acids. Is there a role in postmenopausal osteoporosis prevention? **Maturitas** 2002;42:13-22.

Aloia JF, Vaswani A, Ma R, Flaster E. To what extent is bone mass determined by fat-free or fat mass? **Am J Clin Nutr** 1995;61(5):1110-4.

Als OS, Gotsfredsen A, Riss BJ, Christiansen C. Are disease duration and degree of functional impairment determinants of bone loss in rheumatoid arthritis? **Ann Rheum Dis** 1985; 44:406-11.

Ammann P, Bourrin S, Bonjour JP, Meyer JM, Rizzoli R. Protein undernutrition-induced bone loss is associated with decreased IGF-1 levels and estrogen deficiency. **JBMR**. 2000;15(4):683-690.

Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, Feo D, Giannini S, Giorgino R, Moro L, Giustina A. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. **Bone**. 2006;39:253-259.

Angus RM, Sambrook PN, Pocock NA, Eisman JA. Dietary intake and bone mineral density. **Bone Miner** 1988;4:265-77.

Arnet F, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DF, Fries JF, Cooper NS. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum** 1988;31:315-24

---

Bae SC, Kim SJ, Sung MK. Inadequate antioxidant nutrient intake and altered plasma antioxidant status of rheumatoid arthritis patients. **J Am Col Nutr.** 2003, 22(4): 311–315.

Barcke 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

Bales CW, Ritchie CS. Sarcopenia, weight loss and nutritional frailty in the elderly. **Annu Rev Nutr** 2002; 22:209-323

Basu S, Michaëlsson K, Olofsson H, Johansson S, Melhus H. Association between oxidative stress and bone mineral density. **Biochemical and Biophysical Research Communications.** 2001;288:275-279.

Baumgartner RN, Stauber PM, Koehler KM, Romero L, Garry PJ. Associations of fat and muscle masses with bone mineral in elderly men and women. **Am J Clin Nutr.** 1996; 63(3):365-72.

Beauchamp KG, Keas RSJ, Morel D, Lin J, Pika J, Han Q, Lee C, Smith A, Breslin PAS. Ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil: Enzymes in an inflammation pathway are inhibited by oleocanthal, a component of olive oil. **Nature.** 2005;437:45-46.

Beck TJ, Oreskovic TL, Stone KL. Structural adaptation to changing skeletal load in progression toward hip fragility: the study of osteoporotic fractures. **JBMR** 2001; 16:1108-19

Berer A, Stöckl J, Majdic O, Wagner T, Kollars M, Lechner K, Geissler K, Gehler L. 1,25-dihydroxyvitaminD3 inhibits dendritic cell differentiation and maturation in vitro. **Experimental Hematology.** 2000; 28:575-583

---

Berham JB, Edens MB, Fonteh AN, Johnson MM, Easter L, Chilton FH. Addition of eicosapentaenoic acid to  $\gamma$ -linolenic acid-supplemented diets prevents serum arachidonic acid accumulation in humans. *J Nutr* 2000; 130:1925-1931.

Bértolo MB, Costallat LTL, Persoli LB, Costa FF. Alelos HLA-DRB1 e o prognóstico da artrite reumatóide em pacientes brasileiros. *Rev Bras Reumatol*.2001; 41(3):151-156

Bezerra MC, Carvalho JF, Prokopowitsch AS, Pereira RMR. RANK, RANKL and osteoprotegerin in arthritic bone loss. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2005; 38: 161-170.

Blain h, Vuillemin A, Teissier A, Hanesse B, Guillemin F, Jeandel C. Influence of muscle strength and body weight and composition on regional bone mineral density in healthy women aged 60 years and over. *Gerontology*. 2001; 47(4):207-12

Boonen S, Vanderschveren D, Haentjens P, Lips P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis. *J Int Med*. 2006;259:539-552.

Boudreau MD, Chanmugam PS, Hart SB, Lee SH, Hwang DH. Lack of dose response by dietary n-3 fatty acids at a constant ratio of n-3 to n-6 fatty acids in suppressing eicosanoid biosynthesis from arachidonic acid. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:111-117.

Bourrin S. Toromanoff A, Ammann P, Bonjour JP, Rizzoli R. Dietary protein deficiency induces osteoporosis in aged male rats. *JBMR*. 2000;15(8):1555-63.

---

Brandão L, Ferraz MB, Zerbini CAF. Avaliação da qualidade de vida na artrite reumatóide: uma revisão atualizada. **Rev Bras Reumatol** 1997; 37 (5)- set/out:275-281

**BRASIL, Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Conselho Nacional de Saúde, Resolução no 196/96 de 10 de outubro de 1996.**

Broadus AE. Mineral balance and homeostasis In: Favus ML. **Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.** Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2003 p.105-111

Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Ann Intern Med** 1996; 125: 961-8.

Butler RC, Davie MW, Worsfold M, Sharp CA Bone mineral content in patients with rheumatoid arthritis: relationship to low-dose steroid therapy. **Br J Rheumatol.** 1991 Apr;30(2):86-90

Cantorna MT, Mahon BD. Mouthig evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. **Exp Biol Med** 2004; 229:1136-1142

Capellino S, Montagna P, Villaggio B, Cutolo M. Effects of estrogen peripheral metabolism in rheumatoid arthritis. **Reumatismo.** 2005 Apr-Jun;57(2):78-82. [abstract]

Carvalho MAP, Xavier AJD. Artrite reumatóide. In: Moreira C, Carvalho MAP. **Reumatologia: Diagnóstico e Tratamento 2ºed Medsi: Rio de Janeiro; 2001 p.371-389.**

---

---

Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, Cleland LG, James MJ. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. **Am J Clin Nutr** 1996;63:116-22.

Cerhan JR, Saag KG, Merlino LA, Mikuls TR, Criswell LA. Antioxidant micronutrients and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of older women. **Am J Epidemiol.**2003;157:345-354.

Chaud DMA, Hilário MOE, Yanaguibashi G, Amâncio OMS. Avaliações dietéticas e antropométricas em pacientes com artrite reumatóide juvenil. **Rev Assoc Med Bras.** 2003;49(2):181-4.

Chen Z, Lohman TG, Stini WA, Ritenbaugh C, Aickin M. Fat or lean tissue mass: which one is the major determinant of bone mineral mass in healthy postmenopausal women? **JBMR** 1987; 12(1):144-51.

Chermont GC. Utilização de recursos e custos em artrite reumatóide. [Tese de Mestrado, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM, São Paulo, 2004 106p]

Choi HK. Diet and rheumatoid arthritis : red meat and beyond. **Arthritis & Rheumatism** 2004; 50(12): 3745-3747

Chung CP, Russell AS, Segami MI, Ugarte CA. The effect of low-dose prednisone on bone mineral density in Peruvian rheumatoid arthritis patients. **Rheumatology Int** 2005; 25:114-117

Ciconelli RM. Artrite reumatóide. In: Sato E. Guia de Reumatologia- Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP/ Escola Paulista de Medicina. São Paulo (Barueri): Manole; 2004 p.85-97.

---



---

Cleland LG, Gibson RA, Neumann M, French JK. The effect of dietary fish oil supplement upon the content of dihomo-gammalinolenic acid in human plasma phospholipids. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**. 1990 May;40(1):9-12

Comstock GW, Burke AE, Hoffman SC, Helzlsouer KJ, Bendich A, Mais AT, Norkus EP, Malamet RL, Gershwin ME. Serum concentrations of  $\alpha$ -tocopherol,  $\beta$  carotene and retinol preceding the diagnosis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis**. 1997;56:323-325.

Costa RF. Conhecendo a composição corporal. In:Costa RF (ed). *Composição corporal- teoria e prática da avaliação*. São Paulo, Manole; 2001p.17-48.

Costelli P, Carbo N, Tessitore L. Tumor necrosis factor-alfa mediates changes in tissue protein turnover in a rat cachexia model. **J Clin Invest** 1993;92:2783-9.

Cutolo M, Capellino S, Montagna P, Villaggio B, Sulli A, Serio B, Straub RH. New roles for estrogens in rheumatoid arthritis. **Clin Exp Rheumatol**. 2003 Nov-Dec;21(6):687-90 [abstract]

Cutolo M, Lahita RG. Estrogens and arthritis. **Rheum Dis Clin N Am** 2005; 31: 19-27

Dawson-Hugues B. Calcium supplementation and bone loss: a review of controlled clinical trials. **Am J Clin Nutr**. 1991;54(Suppl 1):274S-280S.

D'Elia HF, Christgan S, Mattsson LA, Saxne T, Ohlsson L, Nordbong E, Carlsten H. Hormone replacement therapy, calcium and vitamin D versus

---

---

calcium and vitamin D alone decrease markers of cartilage and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. **Arthritis Res Ther** 2004; 6:R457-468

Deluca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. **Am J Clin Nutr** 2004; 80 (suppl): 1689S-96S

Dewhirst FE, Ago JM, Peros WJ, Stashenko P. Synergism between parathyroid hormone and interleukin-1 in stimulating bone resorption in organ culture. **JBMR** 1987;2:127-134.

Eggelmeijer F, Papapoulos SE, Westedt ML, Van Passes HC, Dijkmans BAC, Breedveld FC. Bone metabolism in rheumatoid arthritis; relation to disease activity. **British Journal of Rheumatology** 1993; 32:387-391.

Ekenstam E, Benson L, Hallgren R, Wide L, Ljunghall S. Impaired secretion of parathyroid hormone in patients with rheumatoid arthritis: relationship to inflammatory activity. [Abstract] **Clin Endocrinol (Oxf)**. 1990; 32(3):323-8

Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Postmenopausal bone loss is preserved by treatment with low dosage estrogen with calcium. **Ann Intern Med** 1987, 106:40-45.

Fan Y, Chapkin RS. Importance of dietary  $\alpha$ -linolenic acid in human health and nutrition. **J. Nutr.** 1998; 128:1411-1414

Ferraz MB, Oliveira LM, Araújo PM, Atra E, Tugwell P. Crosscultural reability of the physical ability dimension of the Health Assessment Questionnaire. **J Rheumatol** 1990;17:813-7.

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;67:199-2003.

Findlay DM, Haynes DR, Atkins GJ, Zannettino ACW, Crotti T. Osteoclast formation and bone loss in rheumatoid arthritis[abstract]. **Mod Rheumatol** 2004;14:343. [Presented at The 13<sup>th</sup> International Rheumatology symposium; 2004 Apr 15-17; Okayama(Japan)]

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.

Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington DC: National Academy Press, 1997.

Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids Washington DC: National Academy Press, 2000.

Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc Washington DC: National Academy Press, 2001.

Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients) Washington DC: National Academy Press, 2005

Frankel TL, Seshadri MS, McDowall DB, Cornish CJ. Hypervitaminosis A and calcium-regulating hormones in the rat. **J Nutr.**1986;116:578-587

---

Freudenheim JL, Johnson NE, Smith EL. Relationships between usual nutrient intake and bone mineral content of women 35-65 years of age:longitudinal and cross-sectional analysis. **Am J Clin Nutr** 1986;44:863-876.

Fries JF, Spitz PR, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. **Arthritis Rheum.** 1980;23(2):137-145.

Fujicawa Y. Pro-inflammatory cytokines and osteoporosis in rheumatoid arthritis [abstract]. **Mod Rheumatol** 2004;14:344. [Presented at The 13<sup>th</sup> International Rheumatology symposium; 2004 Apr 15-17; Okayama(Japan)]

Fundação IBGE. **Pesquisa de Orçamentos Familiares: 2004; São Paulo, 2005** [on line -www.ibge.gov.br]

Garret IR, Boyce BF, Oreffo ROC, Bonewald L, Poser J, Mundy GR. Oxygen-derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone in vitro and in vivo. **J Clin Invest** 1990;85:632-9

Geinoz G, Rapin CH, Rizzoli R, Kraemer R, Buchs B, Slosman D, Michel JP, Bonjour JP. Relationship between bone mineral density and dietary intakes in the elderly. **Osteoporos Int** 1993;3:242-248.

Genant HK, Wu CY, Kuijk CV, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. **JBMR.** 1993;8(9):1137-39.

Genaro PS, Pereira GAP, Sarkis KS, peters BSE, Santos LC, Anitelli T, Slater B, Martini LA. Validation of a food frequency questionair (FFQ) for osteoporotic women. [Presented at The 18<sup>th</sup> International Congress of Nutrition 2005; Durban (South Africa)]

---

---

Genaro PS, Martini LA. Vitamin A supplementation and risk of skeletal fracture. *Nutr Rev.* 2004;62(2):65-7.

Genaro PS. Avaliação do consumo alimentar, composição corporal e perfil do metabolismo mineral e ósseo de mulheres na pós-menopausa com osteoporose [ Tese de Mestrado- Faculdade de Saúde Pública da USP 2005 p.91]

Genaro PS, Pereira GAP, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, Martini LA. Fatores dietéticos, atividade física e composição corporal de mulheres na pós-menopausa com osteoporose. *Nutrire.*2006;30:67-78

Genuis SJ, Schwalfenberg GK. Picking a bone with contemporary osteoporosis management: Nutrient strategies to enhance skeletal integrity. *J Clin Nutr;* 2006;26(2):193-207.

Ginty F. Dietary protein and bone health. *Preceedings of the Nutrition Society.*2003;62:867-876.

Goldring SS, Gravallese EM. Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Curr Op Rheumatol.* 2000;12:195-9.

Goldring AR, Goldring MB. Rheumatoid arthritis and other inflammatory joint pathologies. In: Seibel MF, Robins SP, Bilezikian JP. Dynamics of bone and cartilage metabolism. USA: Academic Press; 1999. p. 623-632.

Goldring SR. Osteoporosis and rheumatic diseases. In: Favus MJ. Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. American society and mineral research. Washington DC, 2003 p. 379-380

---

---

Giles JT, Bartlett SJ, Anderson RE, Fontaine KR, Bathon JM. Body fat is independently associated with elevated CRP levels in women with rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.** 2006;54(8): S210.

Goug AK, lilly J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. **Lancet.** 1994; 344:23-7.

Gür A, Colpan L, Nas K, Çevic R, Saraç J, Erdogan F, Düz MZ. The role of trace minerals in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis and a new effect of calcitonin **J Bone Miner Metab** 2002, 20:39–43

Hagfors L, Lenderson P, Sködstam L, Andersson J, Johansson G. Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. **Nutrition Journal** 2003, 2:1:11

Hagfors L, Nilsson I, Sködstam L, Johansson G. Fat intake and composition of fatty acids in serum phospholipids in a randomized, controlled, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. **Nutrition & Metabolism** 2005, 2:26 doi:10.1186/1743-7075-2-26

Hakkinen A, Pakarinen A, Hannonen P, Kautiainen H, Nyman K, Kraemer WJ, Hakkinen K. Effects of prolonged combined strength and endurance training on physical fitness, body composition and serum hormones in women with rheumatoid arthritis and in healthy controls. **Clin Exp Rheumatol.** 2005 Jul-Aug;23(4):505-12.

Hall SL, Greendale GA. The relation of dietary vitamin C intake to bone mineral density: results from the PEPI study. **Calcif Tissue.** 1998;63:183-9.

Hämäläinen H, Kautiainen H, Kaarela K, Kotaniemi A. The development of bone mineral density and the occurrence of osteoporosis from 15 to 20 years

---

of disease onset in patients with rheumatoid arthritis. **Clinical and Experimental Rheumatology** 2005;23:193-98.

Han SY, Lee NK, Kim KH, Jang IW, Yim M, Kim JH, Lee WJ, Lee SW. Transcriptional induction of cyclooxygenase-2 in osteoclast precursors is involved in RANKL-induced osteoclastogenesis. **Blood**. 2005;106:1240-1245

Harris ED. Mechanisms of disease. **New Engl. J Med**. 1990;322(18):1277-1288.

Harris S, Dallal GE, Dawson-Hughes B. Influence of body weight on rates of change in bone density of the spine, hip and radius of postmenopausal women. **Calcif Tissue Int** 1992;50(1):19-23.

Heaney RP, McCarron DA, Dawson-Hughes B, Oparil S, Berga SL, Stern S, Barr SI, Rosen CJ. Dietary changes favorable affect bone remodeling in older adults. **J AM Diet Assoc** 1999;99(10):1288-33

Helfgott S, Rosenthal L, Esdaile J, Tannenbaum H. Generalized skeletal response to 99m Technetium methylene diphosphonate in rheumatoid arthritis. **J Rheumatol** 1982; 9:939-41

Heliövaara M, Knekt K, Aho K, Aaran RK, Alfthan G, Aromaa A. Serum antioxidants and risk of rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Disease** 1994; 53: 51-53

Hernandez-Berian JA, Segura-Garcia C, Rodriguez-Lozano B, Bustabad S, Gantes M, Gonzales T. Under nutrition in rheumatoid arthritis patients with disability. **Scandin J Rheumatol** 1996;25:383-387.

Herzberg M, Foldes J, Steinberg R, Menezel J. Zinc excretion in osteoporotic women. **JBMR** 1990;5:251-7.

---

Ho Kim S, Lee CK, Lee EY, Park SY, Cho YS, Yoo B, Moon HB. Serum oxidized low-density lipoproteins in rheumatoid arthritis. **Rheumatol Int** 2004; 24:230-233

(a) Holick MF. Functions of vitamin D: importance for prevention of common cancers, type 1 diabetes and heart disease. In: Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Heaney RP. *Nutritional Aspects of Osteoporosis*. Elsevier academic press.USA, 2004 p. 181-201

(b) Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. **Am J Clin Nutr**. 2004;80:1678S-88S

Honkanen VEA, Allardt CHL, Vesterinen MK, Lehto JH, Westermarck TW, Ketelä TKM, Rauhamaa HM. Plasma zinc and copper concentration in rheumatoid arthritis: influence of dietary factors and disease activity. **Am J Clin Nutr** 1991; 54:1082-6.

Hough S, Avioli LV, Muir H, Gelderblom D, Jenkins G, Kurasi H, Slatopolsky E, Bergfeld MA, Teitelbaum SL. Effect of hypervitaminoses A on the bone and mineral metabolism of the rat. **Endocrinology**.1988;122:2933-2939

Huang Y, Shinzawa H, Togashi H, Takahashi T, Kuzumaki T, Otsu K, Ishikawa K. Interleukin -6 down regulates expressions of the aldolase B and albumin genes through a pathway involving the activation of tyrosine kinase. **Arch Biochem Biophys** 1995;320:203-209.

Huusko TM, Korpela M, Karppi P, Avikainen V, Kautiainen H, Sulkava R. Threefold increased risk of hip fractures with rheumatoid arthritis in Central Finland. **Ann Rheum Dis** 2004; 60:521-2.

---



---

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.

Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini L. Bone and nutrition in elderly women: protein, energy and calcium as main determinants of bone mineral density. **Eur J Clin Nutr.** 2003; 57:554-565.

[IOM] Institute of Medicine - Dietary Reference intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamina D and Fluoride: Applications in Dietary Assesment. Washington, D.C., National Academy Press, 1997.

Iwashige K, Kouda K, Kouda M, Houruichi K, Takahashi M, Nagano A, e col. Calorie restricted diet and urinary pentosidine in patients with rheumatois arthritis. **J Phisiol Anthropol Appl Human Sci** 2004; 23: 19-24

Jaime PC, Latorre Mdo R, Florindo AA, Tanaka T, Zerbini CA. Dietary intake of Brazilian black and white men and its relationship to the bone mineral density of the femoral neck. **Med J.** 2006 ;124(5):267-70

Johansson S, Lind PM, Hakansson H, Oxlund H, Orberg J, Melthus H. Subclinical hypervitaminosis A causes fragile bones in rats. **Bone.**2002;31:685-689.

Jüppner H, Kronenberg HM. Parathyroid Hormone In: Favus ML. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2003 p.117-123

Kanis JA. WHO criteria for indicator to treatment. **Osteoporosis Int.** 2006;17 (Supl2)

---

Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism** 2003; 48(11): 3055-3060

Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? **Arthritis & Rheumatism** 2004; 50(11): 3458-3467

Kowsari B, Finnie SK, Carter RL. Assessment of the diet of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. **J Am Diet Assoc** 1983;82:657-9.

Laurindo IMM, Torigoe D Y. Artrite Reumatóide. In: Yoshinari NH Bonfá ESDO. *Reumatologia para o clínico*. 1 ed. São Paulo: Editora Roca LTDA, 2000, v. , p. 11-24.

Kroot EJJA, Laan RF. Bone mass in rheumatoid arthritis. **Clin Exp Rheumatol** 2000;18(suppl.21):s12-s15.

Kroot EJJA, Nieuwenhuizen MG, Malefijt MCW, Riel PLCM, Jong PCMP, Laan RFJM. Change in bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis during the first decade of disease. **Arthritis & Rheumatism** 2001; 44(6): 1254-1260

Kurokouchi K, Kambe F, Yasukawa K, Izumi R, Ishiguro N, Iwata H, Seo H. TNF- $\alpha$  increases expression of IL-6 and ICAM-1 genes through activation of NF- $\kappa$ B in osteoblast-like ROS17/2.8cells. **JBMR** 1998;13:1290-1299.

Laan RF, Bujs WC, Verbeek AL, Draad MP, Corstens FH, Putte VLB. Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity. **Ann Rheum Dis**. 1993;52:21-6.

---

Lanyon L, Skerry T. Postmenopausal osteoporosis as a failure of bone's adaptation to functional loading: a hypothesis. **JBMR** 2001; 16:1937-47

Laurindo IMM, Pinheiro GRC, Ximenes AC, Bertolo MB, Xavier RM, Giogi RDN e col. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. **Rev Bras Reumatol** 2002; 42(6) Nov/Dez:355-361

Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. **BMJ**. 1997 Oct 4;315(7112):841-6.

Lean JM, Davies JT, Fuller K, Jagger CJ, Kirstein B, Partington GA, Urry ZL, Chambers TJ. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss. **J Clin Invest** 2003;112:915-923.

Lean JM, Jagger CJ, Kirstein B, Fuller K, Chambers TJ. Hydrogen peroxide is essential for estrogen-deficiency bone loss and osteoclasts formation. **Endocrinology** 2005; 146:728-735.

Lodder MC, Jong Z, Kostense PJ, Molenaar ETH, Staal K, Voskuyl AE, Hazes JMW, Dijkmans AC, Lems WF. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. **Ann Rheum Dis** 2004; 63:1576 – 1578.

Lovell DJ, Glass D, Ranz J, Kramer S, Huang B, Sierra RI, Henderson CJ, Passo M, Bowyer S, Higgins G, Rennebohm R, Schikler KN, Giannini E. A randomized controlled trial of calcium supplementation to increase bone mineral density in children with juvenile rheumatoid arthritis. **Arthr Rheum** 2006;54(7):2235-2242.

---

Madsen OR, Egsmose C, Hansen B, Sorensen OH. Soft tissue composition, quadriceps strength, bone quality and bone mass in rheumatoid arthritis. **Clinical and Experimental Rheumatology** 1998;16:27-32.

Maggio D, Barabani M, pierandrei M, Polidori CM, Catani M, mecocci P, Senin U, Pacifici R, Cherubini A. Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women: results of a cross-sectional study. **J Clin Endoc Metabol.** 2003;88(4):1523-1527.

Manrique F, Gamardo J, de Elquezabal K, Martinis R, Castro JS, Bellorin-Font E, Weisinger JR, Rodrigues MA. Abnormalities of bone mineral density and bone metabolism in venezuelan patients with rheumatoid arthritis. **J Clin Rheumatol.** 2003;9(4):219-227.

Marcora SM, Lemmey AB, Maddison PJ. Can progressive resistance training reverse cachexia in patients with rheumatoid arthritis? Results of a pilot study. **J Rheumatol.** 2005;32(6):1031-9.

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

Martin RH. The role of nutrition and diet in rheumatoid arthritis. **Proceedings of the Nutrition Society.** 1998;57:231-234.

Matkovic TJ, jelic T, Wrdlaw GM, lich JZ, Goel PK, Wright JK, Andon MB, Smith KT, Heaney RP. Timing of peak bone mass in caucasian females and its implications for prevention of osteoporosis. **J Clin Invest.** 1994; 93(2):799-808.

---

---

Matsudo SM, Matsudo VKR, Neto TLB. Impacto do envelhecimento nas variáveis antropométricas, motoras e metabólicas da aptidão física. **Rev Bras Cien Mov** 2000; 8(4):21-32.

Melthus H, Michaelsson K, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S. Smoking, antioxidant vitamins and risk of hip fracture. **JBMR** 1999; 14:129-135.

Memon RA, Staprans I, Noor M, Holleran WM, Uchida Y, Moser AH et al.; Infection and inflammation induce LDL oxidation in vivo. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2000; 20:1536-1542

Merino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism** 2004; 50(1): 72-77

Meydani SN, Lichtenstein AH, Cornwall S. Immunologic effects of national cholesterol education panel step-2 diets with and without fish-derived n-3 fatty acid enrichment. **J Clin Invest** 1993;92:105-13.

Michaelsson K, Lithel H, Vessby B, Melthus H. Serum retinol levels and the risk of fracture. **N Engl J Med.** 2003;348:287-294.

Miggiano GA, Gagliardi L. Diet, nutrition and rheumatoid arthritis. **Clin Ter** 2005; 156(3):115-23 [abstract]

Ministério da Saúde. Análise da estratégia global da OMS para alimentação saudável, atividade física e saúde Brasília; 2004.

Mion DJ, Machado CA, Gomes MAM, Nobre F, Kohlmann OJ, Praxedes JN, Pascoal I, Magalhães LC. IV Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. **Arq Bras Cardiol** 2004;82 Supl4.

---

---

Momohara S, Okamoto H, Yago T, Furuya T, Nanke Y, Kotake S, Soejima M, Mizumura T, Ikari K, Tomatsu T. The study of bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with active rheumatoid arthritis. **Mod Rheumatol.** 2005 Dec;15(6):410-4.

Montgomery DC. Design and Analysis of Experiments. 3ed. New York:J. Wiley & Sons, 1991.

Morgan SL, Anderson AM, Hood SM, matthews PA, Lee JY, Alarcon GS. Nutrient intake patterns, body mass index, and vitamin levels in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Care Res.** 1997;10(1):9-17 [abstract].

Munno OD, Sedie AD, Rossini M, Adami S. Disease-modifying antirheumatic drugs and bone mass in rheumatoid arthritis. **Clinical and Experimental Rheumatology** 2005; 23:137-142

Munro R, Capell H. Prevalence of low body mass in rheumatoid arthritis: association with the acute phase response. **Annals of the Rheumatic Disease.** 1997;56:326-329

Myers LK, Bhattacharya SD, Herring PA, Xing Z, Goorha S, Smith RA, Bhattacharya SK, Carbone L, Faccio R, Kang AH, Ballou LR. The isozyme-specific effects of cyclooxygenase-deficiency on bone in mice. **Bone.** 2006;39:1048-1052.

National Institutes of Health. Consensus Development Panel on osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. **JAMA** 2001;285 (6):785-95.

Nebeling LC, Forman MR, Graubard BI, Snyder RA. Changes in carotenoid intake in the United States: the 1987 and 1992 National Health Interview Surveys. **J Am Diet Assoc** 1997;97:991-996.

---

Neidhart M, Gay RE, Gay S. Genetic Markers of Joint Disease. In: Seibel MF, Robins SP, Bilezikian JP. **Dynamics of bone and cartilage metabolism**. USA: Academic Press; 1999. p.437-446.

Niwa Y, Iio A, Niwa G, Sakane T, Tsunematsu T, Kanoh T. Serum albumin metabolism in rheumatic disease: relationship to corticosteroids and peptic ulcer. *J Clin Lab Immunol* 1990;31:11-16.

Oelzner P, Müller A, Deschner F, Hüller M, Abendroth K, Hein G, Stein G. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1998; 62:193-198

Oelzner P, Franke S, Müller A, Hein G, Stein G. relationship between soluble markers of immune activation and bone turnover in post-menopausal women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1999;38:841-847.

Oelzner P, Lehmann G, Eidner T, Franke S, Müller A, Wolf G, Hein G. Hypercalcemia in rheumatoid arthritis: relationship with disease activity and bone metabolism. *Rheumatol Int* 2006;26(10):908-15.

Oelzner P, Lehmann G, Eidner T, Franke S, Müller A, Wolf G, Hein G. Hypercalcemia in rheumatoid arthritis: relationship with disease activity and bone metabolism. *Rheumatol Int*. 2006;26:908-915.

Olsson AR, Skogh T, Wingren G. Comorbidity and lifestyle, reproductive factors, and environmental exposures associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 934-939

O'Neill TW, Cooper C, Algra D. Design and development of a questionnaire for use in a multicentre study of vertebral osteoporosis in Europe. The European Vertebral Study. *Rheumatol Eur* 1995;24:75-81.

---

---

Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Hoiseth A et al. Vertebral deformities in 229 female patients in with rheumatoid arthritis: association with clinical variables and bone mineral density. *Arthritis Rheum* 2003;49(3):355-60.

(a) Pattison DJ, Harrison RA, Symmons DPM. The role of diet in susceptibility to rheumatoid arthritis: a systematic review. *The Journal of Rheumatology* 2004; 31(7):1310-1319.

(b) Pattison DJ, Symmons DPM, Young A. Does diet have a role in the aetiology of rheumatoid arthritis? *Proceeding of the Nutrition Society*. 2004; 63:137-143.

Pereira RA, Koifman S. Using food frequency questionnaire in past dietary intake assessment. *Rev Saude Publica*. 1999 Dec;33(6):610-21

Pereira AP, Pereira RMR. Osteoporose e erosões ósseas focais na artrite reumatóide: da patogênese ao tratamento. *Rev Bras Reumatol* 2004;44(5):347-54.

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.

Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Hakala M et al. Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52(1): 36-41

Rall LC, Rosen CJ, Dolnikowski G, Hartman WJ, Lundgren N, Abad LW, Dinarello CA, Roubenoff R. protein metabolism in rheumatoid arthritis and

---



aging. Effects of muscle strength training and tumor necrosis factor alpha. **Arthritis Rheum.** 1996;39(7):1115-24.

Rall LC, Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. **Rheumatology** 2004; 43: 1219-1223.

Ramos LR, Veras RP, Kalache A. Envelhecimento populacional: uma realidade brasileira. **Rev Saúde Publ.** 1997; 21(3): 211-15

Rasch EK, Hirsh R, Ram RP, Hochberg MC. Prevalence of reumathoid arthritis in person 60 years of age and older in the United States. **Arthritis & Rheumatism** 2003; 44(4): 917-926

Recker RR, Saville PD, Heaney RP. Effects os estrogens and calcium carbonate on bone loss in postmenopausal women. **Ann Inter Med** 1977, 87:649-655.

Reid IR, Ames RW, Evans MC, Sharpe SJ, Gamble GD,. Determinants of the rate of bone loss in normal postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab** 1994; 79:950-4.

Reid IR, Cornish J, Baldock P. Nutrition-related peptides and bone homeostasis. **JBMR.** 2006;21(4):495-500.

Rennie KL, Hughets J, Lang R, Jebb SA. Nutritional management of rheumatoid arthritis:a review of the evidence. **J Hum Nutr Dietet** 2004;16:97-109.

Richards JB, Joseph L, Schwartzman K, Kreiger N, Tenenhouse A, Goltzman D. The effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on bone mineral density: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. **Osteoporos Int** 2006;17:1410-1419

---

Roubenoff R. Hormones, cytokines and body composition: can lessons from illness be applied to aging? **J Nutr** 1993; 123:469-73

Roubenoff R, Boubenoff RA, Ward LM, Stevens MB. Catabolic effects of high-dose corticosteroids persist despite therapeutical benefit in rheumatoid arthritis. **Am J Clin Nutr.** 1990;52:1113-7

Roubenoff R, Roubenoff R, Cannon JG, Kehayias JJ, Zhuang H, Dawson-Huguer B, Dinarello CA, Rosenberg IH. Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. **Journal of Clinical Investigation** 1994;93:2379-2386

Roubenoff R, Walsmith J, Lundgren N, Snyderman L, Dolnikowski J, Roberts S. Low physical activity reduces total energy expenditure in women with rheumatoid arthritis: implications for dietary intake recommendations. **Am J Clin Nutr.** 2002;76:774-9.

(a) Sahin G, Guler H, Incel N, Sezgin M, As I. Soft tissue composition, axial bone mineral density, and grip strength in postmenopausal Turkish women with early rheumatoid arthritis: Is a lean body mass a predictor of bone mineral density in rheumatoid arthritis? **Int J Fertil Womens Med.** 2006;51(2):70-4.

(b) Sahin G, Guler H, Incel N, Sezgin M, Arinci N, Polat G. The effect of circulating nitric oxide level on axial bone mineral density in postmenopausal Turkish women with rheumatoid arthritis: a preliminary report. **Rheumatol Int.** 2006; 26:805-809.

Salamone LM, Glynn N, Black D, et al. Body composition and bone mineral density in premenopausal and early perimenopausal women. **J Bone Miner Res.** 1995; 10(11):1762-8

---

Sambrook PN, Abeyasekera G, Ansell BM, Foster S, Hill PA, Reeve J, Stevenson JC. Calcium absorption in rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis** 1985, 44:585-588.

Sambrook PN, Eisman JÁ, Champion GD, Yeates MG, Pocock NA, Eberl S. Determinants of axial bone loss in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum** 1987, 30:721-28.

Sambrook PN, Deirdre S, Hesp R, Zanelli JM, Mitchell R, Katz D, Gumpel JM, Ansell BM, Reeve J. Rapid periarticular bone loss in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum** 1990;33(5):615-622.

Sambrook PN, Spector TD, Seenab E, Bellamy N, Buchanan RR, Duffy DL. Osteoporosis in rheumatic arthritis. A monozygotic co-twin control study. **Arthritis Rheum** 1995; 38:806-9

Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araujo LM, Vieira JG, Maeda SS, Borba VZ, Kunii I, Hayashi LF, Lazaretti-Castro M. Prevalence of vitamin D deficiency, insufficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly inpatients and living in the community of the city of Sao Paulo, Brazil. **Arq Bras Endocrinol Metabol**. 2007 Apr;51(3):437-42

Sato K, Kasono K, Ozawa M, Imamura H, Fujii T, Fujii Y, Shizume K. Human interleukin 1alfa and PTH synergistically stimulate bone resorption in vitro and cause hypercalcaemia in mice. **JBMR** 1988;3(suppl1):S72.

Schürch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JB. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fractures. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Ann Intern Med** 1998;128:801-9.

---

Shawe D, Hesp R, Gumpel JM, Sambrook PN, Reeve J. Physical activity as a determinant of bone conservation in the radial diaphysis in rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis** 1993;52:579-581

Shenstone BD, Mahmoud A, Woodward R, Elvins D, Palmer R, Ring F, Bhalla AK. Bone mineral density in nonsteroid treated early rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**. 1994 Oct;53(10):681-4.

Shibuya K, Hagino H, Morio Y, Teshima R. Cross-sectional and longitudinal study of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. **Clin Rheumatol**. 2002;21:150-158.

Silva RG, Vanucci AB, Latorre LC, Zerbini CAF. Como diagnosticar e tratar a artrite reumatóide. **RBM**. 2003;60(8): 554-576.

Silva RG. Avaliação da composição corporal e densidade mineral óssea em mulheres com artrite reumatóide. [Tese de Mestrado- Faculdade de Medicina da USP 2007 p.134]

Silverman SL. The clinical consequences of vertebral compression fracture. **Bone**. 1992; 13(Suppl 2): S27-31.

Silverman SL, Mason J, Greenwald M. Quality of life after osteoporotic vertebral fracture. **Arthritis Rheum**. 1993;36:S122.

Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. **Biomed Pharmacother** 2002;56: 365-79.

---

---

Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, Bianchi G, Del Puente A, Di Munno, Frediani B, Cantatore F, Pellerito R, Bartolone S, La Montagna G, Adami S. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. **J Rheumatol.** 2000;27(11):2541-2

Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. **ANN Rheum Dis** 2003; 62:208-214

Skoumal M, Lolarz G, Haberhauer G, Woloszczuk W, Hawa G, Klingler A. Osteoprotegerin and receptor activator of NF-kappa B ligand in the serum and synovial fluid. A comparison of patients with longstanding rheumatoid arthritis and osteoarthritis. **Rheumatology (Oxford).** 2004 Mar;43(3):396-7

Solomon DH, Kuntz KM Should postmenopausal women with rheumatoid arthritis who are starting corticosteroid treatment be screened for osteoporosis? A cost-effectiveness analysis. **Arthritis Rheum.** 2000 Sep;43(9):1967-75

Solomon DH, Katz JN, Cabral D, Patrick AR, Bukowski JF, Coblyn JS. Osteoporosis management in patients with rheumatoid arthritis: evidence for improvement. **Arthritis & Rheumatol.** 2006; 55(6):873-877.

Spector TD, Hall GM, McCloskey EV, Kanis JA. Risk of vertebral fracture in women with rheumatoid arthritis. **BMJ** 1993; 306:558

Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolam MC. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 88, Suplemento I, Abril 2007

---

Staa VTP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum** 2006;54(10):3104-12.

Stone J, Double A, Dudson D, Wallace J. Inadequate calcium, folic acid, vitamin E, zinc, and selenium intake in rheumatoid arthritis patients: results of a dietary survey. **Seminars In Arthritis and Rheumatism**. 1997;27(3):180-185.

Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. **JAMA**. 1949;140(8):659-662.

Suzuki M, Takahashi M, Miyamoto S, Hoshino H, Kushida K, Miura M, Inoue T. The effects of menopausal status and disease activity on biochemical markers of bone metabolism in female patients with rheumatoid arthritis. **British J Rheumatology** 2005;37:653-658.

Svenson KL, Hallgren R, Johansson E, Lindh U. Reduced zinc in peripheral blood cells from patients with inflammatory connective tissue diseases. **Inflammation**. 1985 Jun;9(2):189-99.

Takashima T, Kawai K, Hirohata K, Miki A, Mizoguti H, Cooke TDV. Inflammatory cell changes in haversian canals. A possible cause of osteoporosis in rheumatoid arthritis. **J Bone Joint Surg [Br]** 1989;71:671-6.

Timonen M, Viilo K, Hakko H, Särkioja T, Ylikulju M, Meyer-Rochow VB, Väisänen E, Räsänen. Suicides in persons suffering from rheumatoid arthritis. **Rheumatol Int** 2003;42:287-291.

Tourino TF, Stein A, Castro JA, Brenol JC. Rheumatoid arthritis: evidence for bone loss in premenopausal women. **J Rheumatol** 2005;32(6):1020-5

---

Udagawa N. The mechanism of osteoclast differentiation from macrophages: possible roles of T lymphocytes in osteoclastogenesis. **J Bone Miner Metab** 2003; 21:337-343

Uetterlinden AG, Fang Y, Meurs JBJ, Leeuwen H, Pols HAP. Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to vitamin D related disease states. **J Steroid Biochemistry & Molecular Biology**. 2004; 89-90: 187-193

Urbanek R, Tlustochowicz W, Patola J, Glodzik J. Incidence of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. **Przegl Leg**. 2000;57(2):103-7[abstract]

Vanek C, Connor WE. Do n-3 fatty acids prevent osteoporosis? **Am J Clin Nutr** 2007 Mar;85(3):647-8

Varanasi SS, Francis RM, Berger CEM, Papiha SS, Datta HK. Mitochondrial DNA deletion associated oxidative stress and severe male osteoporosis. **Osteop Int** 1999;10:143-149.

Verstraeten A, Dequeker J. Mineral Metabolism in postmenopausal women with active rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol** 1986; 13:43-46

Vieth R. Why the optimal requirement for vitamin D is probably much higher than what is officially recommended for adults. **J Steroid Biochemistry & Molecular Biology**. 2004; 89-90: 575-579

Walsmith J, Roubenoff R. Cachexia in rheumatoid arthritis. **International Journal of Cardiology**. 2002;85:89-99

Wang MC, Villa ML, Marcus R, Kelsey JL. Associations of vitamin C, calcium and protein with bone mass in postmenopausal Mexican American women. **Osteoporosis Int**. 1997;7:533-538.

---

Watkins BA, Li Y, Lippman HE, Seifert MF. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and skeletal health. **Maywood** 2001;226:485-97.

Watson J, Byars ML, McGill P, Kelman AW 1993 Cytokine and prostaglandin production by monocytes of volunteers and rheumatoid arthritis patients treated with dietary supplements of blackcurrant seed oil. **Br J Rheumatol**. Dec;32(12):1055-8

Weiss LA, Barret-Connor E, Mühlen DV. Ration of n-6 to n-3 fatty acids and bone mineral density in older adults: the Rancho Bernardo Study. **Am J Clin Nutr** 2005;81:934-8.

Westhovens R, Nijs J, Taelman V, Dequeker J. Body composition in rheumatoid arthritis. **British J Rheum** 1997;36:444-448.

Westhovens R, Dequeker J. Rheumatoid Arthritis and osteoporosis. **J Rheumatol** . 2000;59: Suppl1.

Willet WC. Nutritional Epidemiology In: Rothman KJ, Greenland S. **Modern Epidemiology**. 2.ed. USA: Lippin Cott-Raven;1998 p.623-642.

Willet W, Lenart E. Reproducibility and validity of food-frequency questionnaire. In ed. Willet W. **Nutrition Epidemiology**, 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press.

Willett W, Stampfer M. Implications of total energy intake for epidemiological analyses. In: Willett W. **Nutrition epidemiology** 2<sup>nd</sup>. New York: Oxford University Press, 1998. 514p.

---



Wolff I, Croonenburg J, Kemper HC, Twisk JW, Kostene PJ. The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women. **Osteoporos Int.** 1999;9:1-12.

**World Health Organization (WHO).** Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1-129.

Yano K, Nakagawa N, Yasuda H, Tsuda E, Higashio K. Synovial cells from a patient with rheumatoid arthritis produce osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin: reciprocal regulation of the production by inflammatory cytokines and basic fibroblast growth factor. **J Bone Miner Metab.**2001;19(6):365-72.

Zerbini CAF. Composição corpórea como determinante da densidade mineral óssea em homens. [Tese de Livre-Docente- Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP 1998 p.104]

**ANEXOS**

---

## **ANEXO I: Termo de Consentimento**

## TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu, \_\_\_\_\_,  
voluntariamente, participarei da pesquisa intitulada: "Relação entre nutrientes, estado nutricional e metabolismo ósseo em mulheres portadoras de artrite reumatóide e osteoporose.", sob responsabilidade de Karin Sedó Sarkis

Fui esclarecida que:

- O objetivo da pesquisa é de avaliar a relação entre a ingestão de cálcio e da vitamina D com a osteoporose na artrite reumatóide;
- Fornecerei informações sobre minha alimentação, para apenas ser avaliada, e para receber uma orientação dietética adequada;
- Realizarei exames bioquímicos, e que para o qual serão necessários 15ml de sangue, sendo que todo o material utilizado será descartável;
- Realizarei o exame de Densitometria Óssea (DEXA) para o qual não necessitará nenhum preparo prévio;
- Esta pesquisa não trará nenhum risco à minha saúde;
- As informações obtidas são sigilosas, e somente serão divulgadas nos meios científicos (os valores médios e totais observados) não havendo identificação dos participantes;
- Tenho a liberdade de não colaborar ou de desistir a qualquer momento ao longo da pesquisa, não tendo este ato, nenhuma consequência ao meu tratamento médico;
- Em caso de dúvidas ou maiores esclarecimentos, fui informada que poderei entrar em contato com a nutricionista responsável Karin Sedo Sarkis pelo telefone (11) 3088-7830 ou pelo e-mail [ksarkis@usp.br](mailto:ksarkis@usp.br) e/ou com a Dra. Lígia Araújo Martini pelo telefone 30667000 ramal 228 ou pelo e-mail [lmartini@usp.br](mailto:lmartini@usp.br).

Ciente, \_\_\_\_\_  
Assinatura do participante

São Paulo \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

## **ANEXO II: Questionário de Frequência Alimentar**



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	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
<b>Leite e derivados</b>									
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 sem	2 a 4x sem	1x dia	2 ou mais x dia	Porção Média	Sua Porção
<b>Bebidas</b>									
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
<b>Molhos/ óleos</b>									
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

### **ANEXO III: Questionário de Atividade Física**

## 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
- 
- 2) No trabalho eu sento:  
nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre 1 2 3 4
- 3) No trabalho eu fico em pé:  
nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre 1 2 3 4
- 4) No trabalho eu ando:  
nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre 1 2 3 4
- 5) No trabalho eu carrego carga pesada:  
nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre 1 2 3 4
- 6) Após o trabalho eu estou cansado:  
muito freqüentemente / freqüentemente / algumas vezes / raramente / nunca 5 4 3 2
- 7) No trabalho eu sudo:  
muito freqüentemente / freqüentemente / algumas vezes / raramente / nunca 5 4 3 2
- 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

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?					
	<input type="text"/>	1		3		5
	- quantas horas por semana?					
	<input type="text"/>	<1	1<2	2<3	3-4	>4
	- quantos meses por ano?					
	<input type="text"/>	<1	1-3	4-6	7-9	>9
	Se você faz um vez segundo esporte ou exercício físico, qual o tipo?:					
	<input type="text"/>	1		3		5
	- quantas horas por semana?					
	<input type="text"/>	<1	1<2	2<3	3-4	>4
	- quantos meses por ano?					
	<input type="text"/>	<1	1-3	4-6	7-9	>9
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 IV: DAS28**



**ANEXO V: Health Assessment Questionnaire (HAQ)**



# 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			incapaz de fazer
	sem qualquer	com alguma	com muita	
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 um pedaço de carne?	0	1	2	3
6. Levar à boca um copo ou uma 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

Escores 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 12: ..... Maior escore = \_\_\_\_  
 Componente 6, Perguntas 13 e 14: ..... Maior escore = \_\_\_\_  
 Componente 7, Perguntas 15, 16 e 17: ..... Maior escore = \_\_\_\_  
 Componente 8, Perguntas 18, 19 e 20: ..... Maior escore = \_\_\_\_

Média aritmética dos escores dos componentes:

\_\_\_\_\_  
 Escore do HAQ = \_\_\_\_

## **ANEXO VI: Comitê de ética**



**Universidade de São Paulo  
Faculdade de Saúde Pública**

**COMITÊ DE ÉTICA – COEP**

Av. Dr. Arnaldo, 715 – Assessoria Acadêmica - CEP 01246-904 – São Paulo – Brasil  
Telefones: (55-11) 3066-7779 – e-mail: [coep@fsp.usp.br](mailto:coep@fsp.usp.br)

---

**Of.COEP/186/05**

15 de setembro de 2005

Pelo presente, informo que o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo-COEP, **aprovou** em sua 7.ª/05 Sessão Ordinária, realizada em 14.09.05, de acordo com os requisitos da Resolução CNS/196/96 e suas complementares, o Protocolo de Pesquisa n.º 1353, intitulado: “**RELAÇÃO ENTRE NUTRIENTES, ESTADO NUTRICIONAL E METABOLISMO ÓSSEO EM MULHERES PORTADORAS DA ARTRITE REUMATÓIDE E OSTEOPOROSE**”, apresentado pela pesquisadora Lígia Araújo Martini.

Atenciosamente,

  
**Eunice Aparecida Bianchi Galati**  
**Professora Doutora**

**Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa da FSP-COEP**



**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



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA  
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO  
Av. Dr. Arnaldo, 715 - CEP: 01246-904 - São Paulo.  
Fone: 3066 - 7736 / 7705 / 7762 / 7771  
Fone/Fax: (011) 3062-6748

São Paulo, 09 de agosto de 2005

Prof. Dr. Jozias Andrade Sobrinho.

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Hospital Heliópolis

Prezado Prof. Dr. Jozias,

Autorizo a realização do estudo clínico "Avaliação da composição corporal e densidade mineral óssea em pacientes com Artrite Reumatóide" no Serviço de Reumatologia do Hospital Heliópolis pela pesquisadora Dra. Raíssa Gomes da Silva. Nesta estudo também será realizada a avaliação da ingestão alimentar através do questionário de frequência alimentar.

Atenciosamente,

Prof. Dra Lígia Araújo Martini

Faculdade de Saúde Pública -USP