

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

**ATIVIDADE FÍSICA PREVINE PERDA ÓSSEA EM MULHERES NA PRÉ-MENOPAUSA
COM ARTRITE REUMATÓIDE: ESTUDO DE COORTE**

TATIANA FREITAS TOURINHO

Orientador: Prof. Dr. João Carlos Tavares Brenol

Co-Orientador: Prof. Dr. Airton Stein

**Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas, UFRGS,
para obtenção do título de Doutor**

2005

T727a Tourinho, Tatiana Freitas

Atividade física previne perda óssea em mulheres na pré-menopausa com artrite reumatóide [manuscrito] : estudo de coorte / Tatiana Freitas Tourinho ; orient. João Carlos Tavares Brenol ; co-orient. Airton Stein. – 2005.

116 f.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2005.

1. Artrite reumatóide 2. Osteoporose 3. Exercício 4. Densitometria 5. Densidade óssea 6. Glucocorticóides I. Brenol, João Carlos Tavares II. Stein, Airton III. Título.

NLM: WE 346

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

DEDICATÓRIA

Dedico essa tese a meu filho Caio, razão da minha existência e a meus pais Luiz e Dilza, razão pela minha existência.

“O passado é minha advertência, o futuro a minha promessa e o presente a minha realidade”. Psicografado por Francisco Cândido Xavier.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pela oportunidade de aprendizado, ao meu anjo guardião, HAMMED, Joana de Ângelis e demais mentores espirituais, pela corrente protetora em meu favor. Às irmãs e filhos baianos Pati e Gija, Tais, Luciano (in memoriam), Guilhermino e Luan e aos filhos gaúchos João Marcelo e Luísa, pela contínua fonte de amor verdadeiro.

Às saudosas avós Luzia e Zizi e tio Ruy.

Aos meus anjos da guarda encarnados Alberto Stein, Airton Stein e Edison Capp, pela dedicação e amparo.

Ao meu estatístico Mathias, e minha secretária Daniela, pela paciência e tolerância.

Aos professores Luís Sombrio e Gilson, colegas e amigos, pelo estímulo e solidariedade.

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

Ao meu orientador, professor João Carlos Tavares Brenol, exemplo de reumatologista e professor.

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

“Não tivesse o homem essa admirável capacidade de pensar e contestar, a humanidade seria um aglomerado de seres similares e inexpressivos, nivelados de uma forma simplista, infrutíferos e incapazes de realizar qualquer coisa diferenciada no planeta”.

“O que julgamos ser evidente e incontestável, na maioria das vezes não expressa a realidade.

O que julgamos ser verdade, na maioria das vezes é imaginação ou devaneio.

O que julgamos ser eterno e imutável, na maioria das vezes não passa de hoje.

O que julgamos ser errado agora, na maioria das vezes será integralmente reavaliado amanhã.

O que julgamos ser breve e superficial, na maioria das vezes possui longa duração”.

“Nosso verdadeiro compromisso é com nossa serenidade íntima. A partir dela será possível ver tudo com nitidez e realizar com moderação”.

HAMMED

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	5
INTRODUÇÃO.....	6
REVISÃO DE LITERATURA	9
1. CONCEITO E PREVALÊNCIA DE AR	9
2. CONCEITO DE OSTEOPOROSE.....	11
2.1 Densidade mineral óssea.....	12
2.2. Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo	14
2.2.1. Marcadores de formação	15
2.2.2. Marcadores de resorção	15
3. RELAÇÃO ENTRE AS DUAS DOENÇAS.....	18
3.1. Fratura.....	19
3.2. Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo	20
3.3. Mecanismos gerais	21
3.3.1. Disfunção hormonal.....	22
3.3.2. Redução da massa muscular	22
3.3.3. Sedentarismo.....	22
3.3.4. Genética.....	23
3.3.5. Evidências de redução da massa óssea pela doença.....	25
3.4. Mecanismos locais.....	27
4. GLICOCORTICÓIDES (GC).....	31
4.1. Evidências de não redução da massa óssea pelo GC.....	35
4.2. Evidências de redução da massa óssea pelo GC	37
5. METOTREXATE.....	42
HIPÓTESE.....	43
OBJETIVOS.....	43
Geral.....	43
Específicos	43
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
ARTIGO EM INGLÊS	62
ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	90

LISTA DE ABREVIATURAS

AR	Artrite Reumatóide
BMD	Bone Mineral Density (densidade mineral óssea)
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
PCR	Proteína C Reativa
VSG	Velocidade de Sedimentação Globular
ACO	Anticoncepcional Oral
GC	Glicocorticóides
PTH	Paratormônio
FAN	Fator Antinuclear
DXA	Densitometria óssea duofotônica por raios X
TNF alfa	Fator de necrose tumoral alfa
IL	Interleucina
ODF= RANKL	Fator diferenciador de osteoclasto
OPG	Osteoprotegerina
DAS	<i>Disease Activity Score</i>
DMARDS	Drogas Modificadoras da Doença
IMC	Índice de Massa Corporal

INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença de significativa prevalência, acometendo cerca de 1% da população geral. Atinge preferencialmente mulheres a partir da quarta década de vida, aumentando a incidência após 50 anos, faixa etária em que ocorre a perda óssea involucional, especialmente nas mulheres que se privarão do estrógeno após a menopausa (1).

Pacientes com AR têm menor massa óssea quando comparados a pessoas saudáveis e a perda mais importante ocorre precocemente após início da doença. O melhor método para essa avaliação é através da medida da densidade mineral óssea, *bone mineral density* (BMD) pela densitometria com raios X ou DXA (2).

Em um grande banco de dados de pacientes com AR, a existência prévia de osteoporose foi importante fator de risco para fratura, independente do uso de glicocorticóide (GC) (3).

GC diminui a BMD, e essa redução depende da dose diária e cumulativa (4). Baseando-se nessa informação, o comitê inglês (5, 6) e o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) (7) publicaram recomendações para prevenção e tratamento da osteoporose induzida pelo GC. Alguns estudos mostram aumento da perda óssea com baixas doses de GC e outros sugerem que o controle da doença devido ao uso do GC pode amenizar a perda óssea (8). O ACR recomenda o uso de vitamina D e cálcio em todos os pacientes com AR em uso de GC, para a prevenção de osteoporose induzida pelo GC (7). Na prática, não se observa essa conduta como rotina, o que preocupa a comunidade científica, que sugere aos clínicos e principalmente aos reumatologistas que tomem atitudes preventivas para a perda óssea em AR (9).

Na AR, três formas de doença óssea são identificadas: perda óssea focal, afetando o osso subcondral subjacente e o osso das margens articulares; osteopenia periarticular às articulações inflamadas; e osteoporose generalizada, envolvendo o esqueleto axial e apendicular (10). A análise histopatológica de tecidos articulares de pacientes com AR indica que os osteoclastos participam da patogênese das erosões focais (11). TNF alfa (fator de necrose tumoral alfa), IL-1 (interleucina 1), RANKL (fator diferenciador de osteoclasto) e uma série de outros produtos dos linfócitos T ativados, macrófagos e fibroblastos sinoviais são fatores implicados na perda óssea local e sistêmica (11). Fatores contribuintes incluem perda da mobilidade física e força muscular associada, uso de GC e mudanças hormonais após a menopausa. Pessoas com incapacidade física tendem a ser mais sedentárias, causando um desajuste na remodelação óssea (12).

No estudo multicêntrico transversal italiano em que se realizou densitometria óssea em 925 mulheres com AR, a frequência de osteoporose foi de 28,8% na coluna e de 36,2% no fêmur, destacando o fêmur como local mais vulnerável à doença. Os fatores de risco foram: idade, classe funcional, HAQ (questionário de capacidade funcional), IMC (índice de massa corporal), duração da doença, período da menopausa e GC. O uso de GC se associou com redução da BMD na coluna e no fêmur. As fraturas foram identificadas em 8% dos casos, com idade e dose cumulativa do GC como fatores de risco (13).

Em um estudo de seguimento de pacientes por dezoito meses, se observou que a perda óssea ocorreu mais na região do fêmur proximal, independente do GC, e pareceu ser influenciada por marcadores bioquímicos de remodelamento ósseo e de atividade inflamatória da doença (14).

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

A AR é uma doença multissistêmica que compromete o metabolismo ósseo. Existem poucos trabalhos na literatura evidenciando a associação de AR com perda de massa óssea em mulheres na pré-menopausa (15, 16). No nosso estudo transversal, foi encontrada significativa redução da BMD em pacientes com AR quando comparadas a mulheres saudáveis (17). Neste estudo de seguimento, acompanhamos os dois grupos de mulheres ao longo de dois anos, avaliando a doença, a densidade óssea e a atividade física, identificando perda óssea e fatores de risco relacionados.

REVISÃO DE LITERATURA

1. CONCEITO E PREVALÊNCIA DE AR

A AR é uma doença sistêmica inflamatória de etiologia auto-imune, com liberação local intra-articular e sistêmica de vários mediadores inflamatórios como interleucina 1 e 6 (IL-1 e IL-6), e fator de necrose tumoral (TNF) alfa, que leva à hiperplasia do tecido sinovial e destruição da cartilagem e osso subjacente, se manifestando com quadro clínico articular exuberante, progressivo e potencialmente incapacitante. Acomete cerca de 1% da população geral, preferencialmente sexo feminino, numa proporção aproximada de três mulheres para cada homem. É mais comum a partir da quarta década de vida, aumentando a incidência após os 50 anos (1).

A inflamação e destruição na sinóvia reumatóide ocorre como resultado de uma sucessão de eventos provavelmente iniciados pela interação da célula apresentadora de antígeno (CPA) e o próprio antígeno com linfócitos T CD4. A CPA apresenta o complexo maior de histocompatibilidade do tipo II ligado ao antígeno que se acoplam ao receptor específico da célula T. A interação desse complexo trimolecular promove liberação das citocinas interferon GAMA e interleucina 2 pelos linfócitos, que estimulam os macrófagos a liberar outras citocinas: IL-1 e TNF alfa, que vão ativar fibroblastos e condrócitos na cartilagem articular a secretar enzimas proteases e metaloproteinases que degradam proteoglicanos e colágeno, levando à sua destruição (18). As metaloproteinases têm função degradativa na sinóvia da AR. Um grupo australiano demonstrou que a PCA e a MMP-2 são reguladoras e firmemente ligadas no líquido sinovial e co-localizadas na sinóvia de pacientes com AR, mas não em controles sadios ou portadores de osteoartrite. A PCA pode modular a atividade da MMP-2 na AR (19).

O *pannus* é o tecido sinovial patológico que cresce de forma progressiva e que é composto predominantemente por fibroblastos-sinoviócitos, que expressam oncogenes e perdem a inibição pelo contato, além de apresentarem defeito de apoptose. Essas alterações promovem um crescimento desordenado dessas células, que expressam grande quantidade de moléculas de adesão tipo 1, atraindo células sanguíneas e enzimas proteolíticas, contribuindo para a destruição articular (20).

É uma doença que incapacita e, nos casos graves, tem alta mortalidade. No estudo ARAMIS, 3105 pacientes com AR foram acompanhados por 35 anos. Registraram-se 922 óbitos, com risco de 2,3 para mulheres e 2,1 para homens. Em análise multivariada, sexo masculino foi fator de risco para mortalidade, assim como sexo feminino foi fator de risco para morbidade. As variáveis de atividade da doença se relacionaram com maior morbidade, mas não com maior mortalidade. As causas de morte são as mesmas da população geral, nas mesmas proporções: doença cardiovascular e neoplasia são as mais freqüentes, seguidas de infecções, doença renal e doença respiratória (21).

2. CONCEITO DE OSTEOPOROSE

A Osteoporose é uma desordem esquelética caracterizada pelo comprometimento da força óssea, predispondo a um aumento do risco de fratura (22).

É a enfermidade do esqueleto de maior incidência mundial, situando-se em 2º lugar depois da artrose, como principal causa de morbidade músculo-esquelética nos idosos. Representa um grande problema de saúde pública. Nos Estados Unidos, se estima que em torno de 25 milhões de pessoas apresentem osteoporose, com registros de aproximadamente 1,5 milhões de fraturas por ano, sendo 500 mil vertebrais, 250 mil de quadril, 250 mil de punho e 500 mil em outras regiões, custando ao país mais de U\$ 10 bilhões anuais. No ano 2020, esse custo está projetado para U\$ 30 bilhões anuais. A fratura de quadril é uma manifestação muito grave, já que 18-34% morrem em seis meses após a fratura e 12-20% dos pacientes morrem em um ano (essa taxa predomina nos negros e homens), 50 % ficam incapacitados (23).

Acomete preferencialmente pessoas idosas e mulheres após a menopausa. Nas mulheres brancas, aos 50 anos, 68% têm baixa massa óssea, com registros de 25% de fratura secundária à osteoporose nessa idade e 40% aos 70 anos (24). O risco de sofrer uma fratura por osteoporose pelo resto da vida na mulher é de 35,7%; maior que o risco de vir a ter câncer de mama, ovário ou endométrio. No homem, esse risco é de 13%, o mesmo de vir a ter câncer de próstata. O risco praticamente dobra a cada década de vida (25).

Através de informações do último censo brasileiro, se estima que 5,5 milhões de brasileiros tenham osteoporose. Numa análise de tendências, se estima que ocorra 1,6 milhões de fraturas osteoporóticas por ano no Brasil, se distribuindo na seguinte freqüência: quadril: 200 mil / ano, vertebral: 400 mil / ano e punho: 1.000.000 / ano.

2.1 Densidade mineral óssea

A osteoporose é determinada por alterações da densidade mineral óssea e a medida desta é essencial para o diagnóstico. As medidas de densidade óssea dependem da quantidade de cálcio presente no osso avaliado (26).

Segundo os princípios básicos da radiologia, a absorção dos raios X pelo tecido ósseo ocorre de forma peculiar, podendo ser medida pelo processo de absorptiometria. A técnica consiste na emissão de dupla fonte de raios X sobre um segmento corporal. Calcula-se a diferença entre a radiação emitida e a que sensibiliza um detector de fótons, determinando a absorção dessa radiação pelo segmento analisado. Esse valor é o BMC (conteúdo mineral ósseo), ou massa óssea, expressa em gramas (g) e transformado em BMD (densidade mineral óssea), quando se mede a área do osso estudado expresso em centímetros quadrados (cm^2). Esse valor é apresentado em número absoluto, cuja unidade é g/cm^2 . Essa variável é quantitativa e tem apresentação normal, obedecendo a curva de Gauss. O melhor método para essa avaliação é através da medida da BMD pela densitometria com raios X ou DXA (absorptiometria duofotônica pelo raios X) (27). É o método padrão ouro para avaliar risco de fratura. Tem boa resolução e acurácia, erro de precisão menor que $0,01 \text{ g}/\text{cm}^2$ in vitro; $0,01$ para coluna lombar e $0,015$ para o fêmur. Rapidez na execução do exame, cerca de dez minutos e baixa exposição à radiação 1 a 3 mrem (28). Precisão é a capacidade do método de exibir sempre o mesmo resultado e acurácia é a capacidade de exibir resultados mais próximos do valor real.

O aparelho compara a BMD da pessoa examinada ao banco de dados de uma população referencial, segundo o sexo, idade e raça. Essa relação é apresentada através de desvios padrão e determinada através do Z-score. Quando se compara a BMD da pessoa examinada ao grupo adulto jovem, que é o momento de maior massa óssea do indivíduo, se obtém o T-score. Portanto, o T-score é o número de desvios padrão acima ou abaixo da média da BMD, em relação ao adulto jovem (29).

A OMS (Organização Mundial da Saúde) definiu os seguintes critérios de classificação da BMD, avaliada pela densitometria por raios X (DXA) (30):

NORMAL = T-score até -1 Desvio Padrão (DP);

OSTEOPENIA = T-score entre -1 e - 2,5 DP;

OSTEOPOROSE = T-score abaixo de - 2,5 DP.

Na coluna lombar, a BMD é usualmente calculada pela média das vértebras L1- L4 ou L2-L4. As medidas são feitas na posição ântero-posterior, com o paciente em decúbito dorsal com as pernas elevadas para reduzir a lordose lombar, e inclui o corpo vertebral e processos espinhosos. Alterações estruturais como calcificações da aorta, osteófitos, corpos vertebrais deformados, escoliose e cifose, podem influenciar adversamente os resultados, por alterar a área calculada (31).

No fêmur proximal, a região do colo do fêmur corresponde à área de 15 cm de largura através de todo o colo, sendo a anteversão corrigida pela rotação interna do pé durante o exame, num ângulo de 25-30 graus. Regiões adicionais são definidas automaticamente, isto é, a região de Ward, com menor densidade, a região do grande trocanter e o fêmur total que engloba as anteriores. Também aí as alterações estruturais, como redução do espaço articular, osteófitos e deformidades, podem influenciar adversamente os resultados (31). A Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD) definiu que as regiões de interesse para diagnóstico são: coluna lombar L1-L4, colo do fêmur, trocanter, fêmur total e 33% do antebraço distal (32).

A precisão das medidas totais e regionais pode ser comprometida por movimentos do paciente durante o exame. A precisão pode também ser afetada pela técnica do operador em posicionar o paciente e na análise dos resultados, e por outras variáveis não dependentes do aparelho, como procedimentos diagnósticos que utilizem radioisótopos ou presença de fontes externas de radiação próximas ao aparelho (31).

2.2. Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo

Os marcadores bioquímicos se constituem em importantes instrumentos para avaliação do metabolismo ósseo. O tecido ósseo está em contínuo e dinâmico processo de renovação, conhecido por remodelação óssea. Os fenômenos de formação e resorção apresentam ritmo circadiano, sendo a resorção mais intensa durante o repouso noturno (33-35). Os osteoblastos, células de origem mesenquimal, exercem a importante função de síntese da matriz orgânica. A fase de resorção é executada pelos osteoclastos, células de origem macrofágica, que atuam sorvendo e fagocitando partículas expostas na superfície do tecido osteóide. No seu interior se dá o desmembramento, por hidrólise lisossomial, das moléculas fagocitadas, principalmente do componente mais presente na matriz orgânica, o colágeno tipo I seguido da excreção extracelular desses metabólicos finais.

A avaliação do metabolismo ósseo é obtida através da dosagem da excreção dos fragmentos específicos resultantes da hidrólise do colágeno tipo I (PIRIDINOLINA, DEOXIPRIDINOLINA, NTX, CTX). Trata-se da análise indireta da atividade da remodelação óssea. Tem valor propedêutico limitado. Possibilita, no entanto, potencial aplicação prática, quando se necessita avaliar o estado metabólico do osso: alta ou baixa remodelação (*turnover*). Pode auxiliar na escolha da terapêutica mais adequada e no monitoramento da resposta ao tratamento (34).

2.2.1. Marcadores de formação

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

A osteocalcina é um peptídeo não colágeno de 49 aminoácidos sintetizado, principalmente pelos osteoblastos, odontoblastos e condrócitos hipertrofiados. Após sua síntese é depositada na matriz óssea. Somente uma pequena fração circula na corrente sangüínea. Por esse motivo, os níveis séricos são a expressão de maior ou menor atividade osteoblástica. Tem se mostrado mais sensível às respostas terapêuticas em ensaios clínicos, além de ser o melhor marcador para estudo e acompanhamento de osteoporose induzida pelo GC. Apresenta grande variação circadiana, além de alterações relacionadas à coleta e manuseio da amostra (34).

A fosfatase alcalina fração óssea é uma enzima estável e seus níveis séricos se elevam com o aumento da atividade osteoblástica. Pode ser dosada com segurança, sensibilidade e especificidade. Tem se mostrado sensível e precoce nos testes de resposta terapêutica para doença de Paget e osteoporose (36).

A variabilidade do método é da ordem de 12,5% a 17,4%, o que é muito importante no momento da interpretação dos resultados (37).

2.2.2. Marcadores de resorção

Os marcadores bioquímicos de resorção óssea traduzem a atividade dos osteoclastos que atuam na superfície óssea do tecido osteóide, fagocitando a matriz mineralizada. Fosfatase ácida tartarato resistente dosada no sangue, calciúria, hidroxiprolina urinária, hidroxilisina urinária, piridinolina e desoxipiridinolina urinárias e N e C telopeptídeos do colágeno tipo I urinários e NTX sérico são os utilizados (38).

A dosagem da hidroxiprolina urinária era considerada, por décadas, como um marcador clássico de ressorção óssea. No entanto, não se trata de componente exclusivo do osso ou do colágeno, sendo quase que 40% de origem da fração C1q do complemento. Pode ser, inclusive, de origem alimentar (gelatina, doces, sorvetes), o que dificulta uma coleta confiável. A técnica de dosagem é de difícil execução. Todas essas questões impulsionaram a busca por marcadores mais específicos do metabolismo ósseo (34).

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

A variabilidade do método é da ordem de 24% a 29%, o que é muito importante no momento da interpretação dos resultados (37).

Os testes laboratoriais podem dosar todos esses elementos na urina e o NTX também no sangue. Dos N-telopectídeos do colágeno tipo I, o NTX parece ser superior aos demais quanto à capacidade de detectar efeitos terapêuticos mais precocemente. Uma redução superior a 30% dos níveis de excreção de NTX em relação aos valores basais após dois a três meses de uso de uma droga anti-ressortiva define resposta terapêutica (37).

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

Os níveis séricos de fosfatase ácida tartarato resistente em 95 mulheres normais com idade entre 30-75 anos demonstraram correlação deste marcador com a medida da BMD através do ultrassom, no grupo entre 46-55 anos. É um exame útil para monitorizar a intensidade da remodelação óssea (39).

Voluntários sadios se submeteram ao uso de prednisona 10 mg/dia, por duas semanas. Na segunda semana receberam carbonato de cálcio 500 mg/dia e vitamina D 400

UI/dia. Houve insignificante aumento do PTH sérico em 19% dos casos, retornando ao normal após início do cálcio e vitamina D. Também ocorreu redução nos níveis séricos de osteocalcina e fosfatase alcalina. Não foi identificada alteração nas dosagens de marcadores de resorção (40).

3. RELAÇÃO ENTRE AS DUAS DOENÇAS

As manifestações provocadas pela AR no esqueleto têm sido tema de recentes estudos e publicações. No entanto, a literatura apresenta registros sobre o assunto desde Barwell, em “Diseases of the joints”, de 1865 (41). A confirmação de osteoporose justa articular por raios X, como importante e precoce alteração da doença foi enfatizada por Brook e Corbett em 1977 (42). Nesse mesmo ano, Kennedy e Lindsay publicaram “Bone involvement in RA” (43).

A princípio se acreditava que a perda óssea seria restrita às articulações afetadas pela doença, mas a verificação de grande número de fraturas nesses pacientes chamou a atenção para a possibilidade de uma doença sistêmica do esqueleto. A prevalência de osteoporose em pacientes com AR aos sessenta anos é mais do que o dobro quando comparada à população normal (44). O risco de fratura praticamente dobra nos pacientes com AR (45).

Alguns fatores associados são: idade, nível educacional, duração da doença, número de articulações dolorosas e com edema, VSG elevado, dano radiológico, presença de fator reumatóide, gravidade e atividade da doença, uso de associações de DMARDS (drogas modificadoras da doença), uso de GC, incapacidade física, fatores nutricionais e distúrbios hormonais.

Apesar de ainda permanecer a polêmica em torno dos fatores causais, a perda óssea generalizada relacionada à AR vem sendo demonstrada em vários estudos (46, 47).

O surgimento de novas técnicas de medida da massa óssea possibilitou a realização de inúmeros estudos, visando estabelecer a relação entre AR e perda óssea. Em 1982, Reid estudou a medida de cálcio corporal total em pacientes com AR (48). Em 1984, Als e colaboradores publicaram estudo utilizando a absorptiometria por emissão fotônica única (SPA) (49). Sambrook, em 1985, utilizou a absorptiometria por emissão

dupla de energia pelo gadolínio (50) e a tomografia computadorizada quantitativa (51). O'Malley (52), em 1989, e Laan (53), em 1993, iniciaram os estudos com a utilização da densitometria por raios X (DXA). Essa técnica vem sendo utilizada na maioria dos trabalhos que avaliam massa óssea em pacientes com AR. É a melhor forma de avaliar a BMD (27).

3.1. Fratura

Os pacientes com AR apresentam mais fraturas do que pessoas saudáveis. Em um grupo de noventa pacientes com AR, com idade média de 57 anos, 80% tinham osteoporose e 11% apresentavam fraturas como complicação (54).

Deformidades vertebrais estão marcadamente aumentadas em AR, especialmente múltiplas fraturas, independente da BMD e do uso prolongado de GC (12). Em cinco anos de seguimento, 33% das mulheres com AR apresentavam fratura clínica (21).

Fratura vertebral ocorreu em 12,1% de 191 mulheres na pós-menopausa com AR entre 45-65 anos avaliadas através de raios X da coluna dorsal e lombar. Nos controles a prevalência foi de 6,2% (razão de chances = 2,1). Houve redução da BMD de 4,9% na coluna e de 9,9% no fêmur das pacientes com fraturas comparadas às sem fraturas (55).

Em outro estudo de 1110 pacientes, onde foram registradas 226 primeiras fraturas, se concluiu que os fatores para alto risco de fratura são: anos de uso de GC, diagnóstico prévio de osteoporose, incapacidade física, idade, sedentarismo, sexo feminino, duração da doença, redução da força de preensão e baixo IMC (3).

Pacientes com AR, usando GC, apresentaram deformidades do corpo vertebral sem critérios de fratura em 58% e fraturas estabelecidas em 13%, através de raios X. Não foram avaliadas fraturas vertebrais em pacientes sem uso de GC. As fraturas periféricas foram semelhantes nos pacientes com e sem uso de GC (56).

Em um grupo de 388 mulheres com AR o risco relativo para fratura de pélvis foi de 2,56 e para fratura de fêmur proximal de 1,51 quando comparadas a controles (57). Numa comunidade de 300 indivíduos com fratura de quadril comparados a 600 controles da

mesma idade e sexo, AR apresentou risco de 2,1 e uso de GC de 2,7. O fator de risco independente mais importante para fratura em AR foi incapacidade funcional, mais do que o GC (58).

Em 112 pacientes com AR se observou 21 fraturas quando comparados a 31 controles, que sofreram 8 fraturas, estabelecendo razão de chances de 3,9. A dose média de GC nos pacientes era de 5 mg/dia por tempo prolongado (59). Pacientes com AR apresentaram razão de chances de 2,6 para fraturas leves e 2,0 para fraturas moderadas e severas, independente do GC e da BMD (12).

Além de terem menor BMD e demais fatores de risco para fraturas, pacientes com AR têm risco aumentado de quedas, devido a múltiplas causas como anemia crônica, redução de massa muscular e incapacidade funcional (60). Mulheres idosas com AR têm 68% de risco aumentado de queda (61). Quanto mais quedas, maior o risco de fratura.

3.2. Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo

Em pacientes com AR, os resultados dos marcadores de remodelação óssea são conflitantes. Não está claro se a osteoporose na AR é secundária à redução da formação ou ao aumento da resorção óssea.

Os marcadores de resorção apresentam resultados mais uniformes, se mostrando significativamente aumentados em pacientes com AR ativa comparados aos pacientes em remissão da doença. Como são produtos de degradação do colágeno, essa elevação pode não corresponder exatamente à perda óssea, mas à intensidade do processo inflamatório articular. Os marcadores de resorção estão sujeitos ainda a outras situações que podem alterar suas dosagens, como idade avançada e o uso de GC. Há que ser ressaltada a falta de um padrão ouro que permita a padronização dos estudos (62). Baixas concentrações de osteocalcina e altas concentrações de NTX demonstraram correlação com marcadores de atividade da AR (63).

3.3. Mecanismos gerais

Os fatores conhecidos e relacionados à redução generalizada de massa óssea na AR devem ser destacados: restrição de atividades físicas; possíveis alterações no metabolismo da vitamina D; elevação sérica e no líquido sinovial de citocinas estimulantes da resorção óssea (IL-1, IL-6, TNF alfa e RANKL); deficiências nutricionais; gravidade da doença; tempo de doença; e uso de GC (64, 65).

Além dos fatores inerentes à doença, a perda óssea também resulta da predisposição genética, idade avançada, sexo feminino e período da menopausa, baixo peso e baixa estatura, ingestão inadequada de cálcio e sedentarismo (66). A BMD reduzida no início da doença se relacionou com a piora do escore de Larsen (estágios radiológicos da AR) dois anos depois, sugerindo que ambos tenham o mesmo mecanismo fisiopatológico. Em dois anos, houve redução da BMD em 46% das mulheres (67).

Em pacientes acompanhados por um ano, a redução da BMD no fêmur mostrou forte correlação com doença ativa e com progressão radiológica nos pacientes com doença mais recente. Não se observou essa correlação na coluna lombar (68).

A técnica de avaliação da massa óssea pelo ultra-som quantitativo (QUS) se correlacionou com a densitometria, identificando redução da BMD na coluna ($r = 0,49$), fêmur ($r = 0,51$) e mão ($r = 0,72$) de pacientes com AR. Também houve associação com a piora da capacidade funcional (HAQ), $r = 0,37$ e com força de preensão, $r = 0,39$ (69).

3.3.1. Disfunção hormonal

Alguns estudos registram baixos níveis séricos de andrógenos e gonadotrofinas em homens e mulheres com AR (70), provavelmente associados à atividade da doença, mas sem identificação da fisiopatogenia. Mulheres com AR apresentam registros de menarca mais tardia (71). O processo de perda óssea mais acelerada ocorreu mais em mulheres na pós-menopausa que no grupo controle, através da avaliação dos marcadores bioquímicos (72). Quando se comparou pacientes com AR a adultos saudáveis pareados por idade e sexo, se verificou redução da BMD na coluna e no fêmur no grupo com AR (73). O estudo de Compston, por outro lado, registrou perda óssea mais intensa no grupo mais jovem de mulheres na pré-menopausa (74). Nos homens com AR recebendo baixas doses de GC, se registrou redução dos níveis séricos de testosterona (75, 76). Gourlay chama a atenção da comunidade médica para as situações de risco para osteoporose em mulheres na pré-menopausa: uso crônico de GC, amenorréia, anorexia nervosa, artrite reumatóide e doenças que afetam o metabolismo do cálcio e da vitamina D (77).

3.3.2. Redução da massa muscular

Sambrook e cols. estudaram gêmeas monozigóticas com e sem AR e encontraram redução do Índice de Massa Corporal (IMC) e da BMD (-4,65% na coluna, -9,7% no colo do fêmur e -5,7% no corpo total) no grupo com AR (78).

3.3.3. Sedentarismo

Sedentarismo determina perda de massa muscular e conseqüentemente perda óssea (78). Pessoas com incapacidade física apresentam maior tendência ao sedentarismo, causando um desajuste na formação óssea provavelmente decorrente de efeitos locais de citocinas pró-inflamatórias e mudança nos eventos celulares que controlam a resorção, que se torna o processo dominante (79).

Os pacientes que apresentam incapacidade funcional progressiva apresentam pior prognóstico, por vários motivos, especialmente por determinar osteoporose e fraturas. Em uma pesquisa em que se avaliou 300 fraturas de uma comunidade, se definiu que o fator de risco independente mais importante para fratura em AR foi a incapacidade funcional (58).

Essas considerações orientam que haja mais estímulo a estilo de vida mais ativo, com atividades físicas freqüentes (3). Os exercícios físicos aumentam e preservam a massa óssea. A diminuição da atividade física e a imobilização prolongada, em consequência da doença, podem determinar inibição da formação e aceleração da reabsorção, estimulando a perda óssea (80). O programa RAPIT (Rheumatoid-Arthritis-Patients-In-Training) acompanhou 136 pacientes com AR por dois anos, que realizaram exercícios regulares de alta intensidade (reforço muscular e aeróbicos) e observou menor perda óssea na coluna lombar e no fêmur em comparação aos 145 pacientes que não realizaram exercícios (81).

3.3.4. Genética

O máximo de massa óssea que uma pessoa atinge, ou seja, o pico de massa óssea, tem determinação genética em torno de 70%, por isso apresenta variação individual. No entanto, sofre influência da dieta e da prática de exercícios físicos e fatores hormonais. Estudos mostram que a penetrância genética na formação óssea, muito provavelmente seja poligênica (82, 83), herdada de ambos os pais, o que explica a história familiar (84). Estudos recentes mostram que o polimorfismo de LRP5 contribui para a determinação da BMD na população geral (85).

O polimorfismo do gene do receptor de vitamina D (BB e bb) pode ser responsável pelas diferenças na resposta à vitamina D e levar a um menor pico de massa óssea. O estudo de Morrison e cols. em gêmeos e mulheres brancas na pré e na pós-menopausa, não parentes, demonstrou que os homocigotos para BB têm BMD 12% menor, quando comparados aos bb. Tal resultado sugere que esse polimorfismo seja responsável por 75%

do componente genético da BMD e que o genótipo BB seria indicador de risco para desenvolvimento de osteoporose (86).

Na AR, os estudos não mostraram essa relação. Em um grupo de 50 mulheres na pré-menopausa com AR, da raça branca, usando GC de 5 a 10 mg/dia por mais de um ano, com doença mais grave e em atividade, o tempo de uso de GC se relacionou com osteopenia na coluna lombar (40% das pacientes) e osteopenia no colo do fêmur (30% das pacientes). Também se relacionou com doença mais grave, pelo estudo radiológico. Não foi encontrada associação de genótipo BB com redução de massa óssea (87).

Genótipos BB e bb não determinaram maior risco de desenvolver perda óssea secundária ao GC, em um grupo de 193 mulheres (143 na pós-menopausa e 50 na pré-menopausa) e 70 homens com AR, usando GC na dose mínima de 5 mg/dia, por 1 ano. Os autores utilizaram como parâmetro o Z-score (88).

A presença de alelos microssatélites para receptor de estrógeno foi pesquisada em 144 mulheres na pós-menopausa com AR, verificando a relação com osteoporose e progressão da doença, comparadas a 200 mulheres sadias. A frequência do alelo 14 foi maior nas pacientes, mas sem associação com osteoporose ou progressão radiológica da doença(89).

3.3.5. Evidências de redução da massa óssea pela doença

Pacientes com AR apresentam redução do volume ósseo e do remodelamento ósseo, provocando deterioração da microarquitetura, resultando em osteoporose grave associada à doença. Esses achados são consistentes com o efeito dos baixos valores de vitamina D sérica (90).

Em um estudo transversal de 56 mulheres na pré-menopausa com AR, houve significativa redução da BMD em todos os sítios analisados quando comparadas a mulheres sem AR, com prevalência de 6% de osteopenia. Comparando as pacientes sem uso de GC e em uso de GC, neste último grupo houve perda maior no colo do fêmur e no trocanter,

mas na coluna lombar foi igual. O uso de GC diferenciou o grupo com doença mais grave, determinando perda óssea no fêmur proximal, local característico de perda óssea por atividade inflamatória da AR. Na comparação das pacientes em uso de GC e mulheres sem AR, a perda óssea ocorreu na coluna lombar no grupo que usou GC. Nesse caso, GC foi fator independente de perda óssea nessa região, rica em osso trabecular (15).

Em outro estudo transversal, 23 mulheres na pré-menopausa com AR tiveram menor BMD que 31 mulheres sem AR, em todos os sítios analisados. Tempo de duração da doença e HAQ se associaram com perda óssea no fêmur proximal (91).

Tourinho e cols. demonstraram menor BMD em 80 mulheres na pré-menopausa com AR em comparação às mulheres sem AR, especialmente no fêmur proximal. A perda óssea relacionada ao uso de GC ocorreu de forma independente na coluna lombar (17).

Em um estudo de seguimento por um ano, em 56 mulheres na pré-menopausa com AR, houve redução da BMD na coluna nas pacientes em comparação às mulheres sem AR, apesar de estarem em tratamento com sulfasalazina ou metotrexate. Nenhuma das duas medicações se associou à perda óssea em um ano (16).

A densitometria óssea de 88 mulheres na pós-menopausa identificou 56% de osteoporose. Baixo peso e alto score de Larsen se associaram com menor BMD. PCR elevado e maior tempo de doença determinaram doença erosiva (92). A duração da doença foi fator de risco para osteoporose em pacientes com AR. Os pacientes com maior tempo de doença sofreram maior perda de cálcio na urina (93). A duração da doença também influenciou na intensidade de perda óssea em cem pacientes com AR acompanhados por um ano. Observou-se que pacientes com doença até três anos de duração tiveram menor perda óssea no fêmur e nas mãos que pacientes com duração da doença maior que três anos; na coluna a perda foi semelhante. Os pacientes com doença mais precoce apresentaram idade avançada e VSG elevado como fatores de risco para perda óssea (94, 95).

O controle da doença pode ser profilático da perda óssea em AR. O tratamento precoce com a associação de DMARDS e GC, em até seis meses do início da doença, reduz o risco de incapacidade cinco anos após, comparável a pacientes que não requerem tratamento (96). Não foi observada nenhuma alteração na BMD ao longo de dois anos em 21 pacientes com AR que haviam iniciado tratamento para a doença. A atividade da doença foi fator determinante para alta remodelação (*turnover*) óssea (94). Em 366 pacientes com AR houve redução de 0,64% no colo do fêmur, 0,77% no fêmur total e de 0,29% na coluna lombar, por dois anos. Observou-se perda mais expressiva no fêmur proximal. Não houve perda óssea significativa nas pacientes em uso de estrógenos ou bisfosfonatos (97).

3.4. Mecanismos locais

Sinais imunológicos desempenham papel de destaque no desenvolvimento da osteoporose secundária à AR (98). A perda óssea local afeta o osso subcondral subjacente e o osso das margens articulares, a síntese de nova matriz óssea é incapaz de compensar a resorção óssea mediada pelos osteoclastos, resultando numa maior perda óssea. IL-1, TNF alfa e outras citocinas pró-inflamatórias estimulam diferenciação e ativação dos osteoclastos, resultando em maior resorção e perda óssea. Além disso, essas citocinas pró-inflamatórias estimulam fibroblastos sinoviais e condrócitos a produzir proteinases que degradam a cartilagem (10, 99, 100). Rocha e col. identificaram que as citocinas pró-inflamatórias induzem a produção dos peroxinitritos em osteoblastos humanos, o que pode funcionar como inibidor da proliferação osteoblástica e comprometer a síntese de fosfatase alcalina pelos mesmos, impedindo assim a regeneração e reparação articular (101). A proliferação da sinóvia das articulações diartrodiais é acompanhada por progressiva perda óssea local e se manifesta nas radiografias pelo desenvolvimento de erosões focais articulares. A análise histopatológica de tecidos articulares de pacientes com AR indica que os osteoclastos participam da patogênese das erosões focais (11,102), confirmada por estudos em modelos animais de artrite (103, 104).

Na AR, linfócitos T CD4/CD8 infiltram o tecido sinovial e parecem estar diretamente envolvidos no desencadeamento e perpetuação da doença. O processo inflamatório e a destruição articular parecem ser secundários à combinação da produção de linfocinas pelas células T específicas e do efeito das células de superfície ativadas por células T inespecíficas. Linfócitos B e T CD4 estimulam a diferenciação dos osteoclastos em ativos, independente da presença de citocinas; linfócitos T CD8 inibem esse processo (105).

Outras citocinas também contribuem para a diferenciação dos osteoclastos, como: IL-11, IL-15, IL-17, MCSF (fator estimulador de colônia de macrófagos) e ODF (fator de diferenciação do osteoclasto). ODF é um novo membro da família TNF, que induz a diferenciação e maturação das células precursoras em osteoclastos. ODF é citado com outras denominações: TRANCE (citocina que induz ativação relacionada ao TNF), RANKL (receptor ativador do fator nuclear $\kappa\beta$ ligante) ou OPG (osteoprotegerina) ligante. É expresso como um ligante transmembrana em células do estroma, osteoblastos, fibroblastos sinoviais e linfócitos T ativados que são encontrados no tecido sinovial de pacientes com AR (106). RANKL e MCSF produzidos pelas células sinoviais contribuem diretamente para a diferenciação das células precursoras em osteoclastos e ativação dos mesmos, estimulando a destruição articular na AR (107-110).

OPG (osteoprotegerina) é o decodificador solúvel do receptor de RANKL, ligando-se a ele, inibindo-o e por conseqüência a osteoclastogênese, por antagonismo. Ambos estão presentes no sítio erosivo da sinovial reumatóide, têm papéis opostos e por isso são os controladores da erosão local (111).

Na avaliação da expressão de OPG e RANKL em células sinoviais de pacientes com AR e dos fatores controladores dos mesmos, foi observado que IL-1 e vit. D3 são estimuladores e dexametasona e interferon gama são inibidores de RANKL. As citocinas IL-1 e TNF alfa são fracos estimuladores, enquanto a dexametasona atua como inibidora de OPG (112).

Megacariócitos (Mk) CD34(+) e CD61(+) foram cultivados com e sem tratamento com 17beta-estradiol (E) e imunolocalizados para OPG e RANKL. As culturas de Mk CD34(+) tratadas com E mostraram um aumento de três vezes na expressão de OPG e redução de 2,3 vezes na de RANKL; e as culturas de Mk CD-61(+) demonstraram uma indução de 90 vezes na expressão da OPG e uma supressão de 34 vezes da expressão de RANKL. Portanto, 17beta-estradiol estimula megacariocitopoiese e modula a expressão de OPG e RANKL, podendo participar da remodelação óssea, induzindo alterações na osteoclastogênese e na ressorção óssea (113).

Drogas que interfiram com a ação dos osteoclastos podem impedir a erosão óssea na AR. Alguns trabalhos mostram que há bloqueio da erosão, usando a OPG. Bisfosfonatos preveniram ressorção óssea local em modelos animais. Em humanos, algumas evidências já têm surgido a esse respeito (114, 115).

Foi observada redução precoce da BMD, através da densitometria óssea em mãos de pacientes com AR (116-118). A redução da BMD da mão dominante se associou à DAS (parâmetro de atividade da doença) elevado e redução da força de preensão (119).

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

A técnica da medida da BMD nas mãos foi desenvolvida por Deodhar e cols., estudando pacientes com AR. Os mais significativos índices de perda óssea foram registrados em mulheres com doença recente, comparadas com controles sadias em estudo longitudinal (120).

Vinte e cinco pacientes com AR tiveram suas mãos avaliadas através de radiografias simples e densitometria óssea local no momento inicial e 2 e 4 anos após. Não foram observadas diferenças entre os dois métodos para predição de futuras erosões (121). BMD das mãos mostrou associação com lesão radiológica do mesmo local e junto à BMD do colo

do fêmur também se associou com deformidades vertebrais e com fraturas não vertebrais. Essas medidas podem ser indicadoras de lesão articular e de risco de fraturas (122).

Murphy e cols. sugeriram que DXA pode ser um método recomendável para medir a densidade óssea justa-articular, após estudo em pacientes com artrite onde concluíram que a patela e o fêmur distal são as melhores áreas para estudo (123).

Alguns outros métodos, como a ressonância magnética das mãos tem sido sugerida para diagnóstico precoce da AR, pela alta sensibilidade, mas os achados não são específicos (124).

O bloqueio precoce e eficaz do processo inflamatório na AR é uma das principais condutas para a prevenção e interrupção dos mecanismos de perda óssea e destruição articular. Esse objetivo pode ser atingido com a utilização de medicamentos, especialmente GC, metotrexate, inibidores de osteoclastos, inibidores dos receptores de interleucina 1 e outros (125).

4. GLICOCORTICÓIDES (GC)

Desde a síntese em laboratório do primeiro glicocorticóide por Hench em 1948, que lhe conferiu o prêmio Nobel, seu emprego na medicina tem sido intenso e de fundamental importância. Ao descrever as manifestações clínicas da doença que leva seu nome, em 1932, Cushing já destacava a fratura por redução de massa óssea (126). A ação do GC sobre a massa óssea assume destaque, tendo em vista a importância do uso do medicamento no tratamento de várias doenças, especialmente a AR.

A grande maioria dos pacientes expostos ao GC, especialmente em altas doses, sofre significativa e rápida perda óssea. A perda é mais acelerada no início do tratamento, no período de três a seis meses, podendo atingir índices de até 20% na coluna e de 3% no fêmur, no primeiro ano (44). Seu efeito no osso é dose dependente. Nas doenças reumáticas, é considerado o principal agente causador de perda óssea (127-130). É a causa mais comum de osteoporose secundária.

A fratura por osteoporose é um dos mais sérios problemas provocados pelo GC. É considerado como a terceira causa de fraturas por osteoporose após a osteoporose da pós-menopausa e senil (131). Cerca de 30% a 50% dos pacientes em uso de GC por tempo prolongado sofre fraturas, a maioria mulheres na pós-menopausa. A fratura vertebral pode ocorrer em aproximadamente 30% a 35% dos pacientes que usam GC. Em seis meses de uso do medicamento, registram-se fraturas vertebrais em 28% dos pacientes. O risco aumenta quando os pacientes apresentam massa óssea reduzida no início do tratamento com GC. Verificou-se que nesses pacientes, para cada desvio padrão a menos na BMD da coluna lombar medida pela densitometria, o risco de fratura aumentou em até seis vezes (132). Em relação às mulheres que usam GC, o risco de fratura aumenta significativamente após os 50 anos. Os registros indicam que a incidência aos 85 anos pode atingir 4,5 fraturas/100 mulheres/ano (132).

Atualmente, essas fraturas podem ser prevenidas. Um expressivo número de estudos randomizados e controlados tem demonstrado preservação e, em alguns casos, até aumento da massa óssea com o tratamento apropriado com medicamentos. Alguns têm demonstrado redução do risco de fratura. Portanto, é extremamente importante que os médicos considerem o alto risco de fratura vertebral, particularmente em mulheres na pós-menopausa, em uso de GC (133).

van Staa e cols. avaliaram o risco de fratura e sua relação com dose diária e cumulativa de GC oral em 244.235 usuários do medicamento comparados a 244.235 controles. Observaram que pacientes usando dose diária acima de 7,5 mg de prednisolona ou equivalente tiveram risco aumentado de fratura não vertebral (RR = 1,44), fratura de quadril (RR = 2,21) e fratura vertebral (RR = 2,83) em relação a pacientes usando doses menores de 2,5 mg. O elevado risco de fratura registrado em pacientes com dose cumulativa elevada, não se sustentou após ajuste da dose diária, idade, sexo e outros fatores de confusão. Concluíram que o efeito deletério do GC ocorre rapidamente e está associado à dose diária e não à cumulativa. O nível de exposição prévia ao GC não foi um forte determinante de risco de fratura (4).

O Colégio Americano de Reumatologia (ACR) em 2001 (7) e o Grupo de Consenso do Reino Unido, em 1998 (6) e em 2002 (5), preocupados com o grande número de fraturas provocadas pelo uso de GC, publicaram boletins com recomendações para prevenção da osteoporose induzida pelo GC. Nessas recomendações estão a realização de densitometria óssea e conduta preventiva em todo paciente recebendo dose equivalente a 7,5 mg/dia ou mais de prednisolona por mais de seis meses. Suplementação de cálcio e vitamina D, exercícios e reposição hormonal ou como segunda opção os bisfosfonatos são as medidas propostas.

Na prática, apesar da importância desses dois órgãos internacionais, ainda não se observa uma conduta da classe médica compatível com a magnitude do problema. Há pequeno número de trabalhos com levantamento de dados epidemiológicos e reduzido

número de pacientes fazendo profilaxia. No Reino Unido, provavelmente mais de 250 mil pessoas usam GC oral continuamente e a maioria não faz qualquer profilaxia para osteoporose (134).

Na Austrália, um estudo retrospectivo de 212 pacientes recebendo GC, quase 1/3 estava usando 7,5 mg/dia por mais de seis meses, dos quais 17% tinham AR. Somente 21% de todos e 31% dos que usavam GC oral por mais de um ano estavam fazendo prevenção para osteoporose. Apenas 15% das mulheres acima de 45 anos, usando GC, estavam fazendo reposição hormonal (135).

É evidente que as medidas de prevenção não se constituem consenso. Através de cálculos matemáticos, Solomon e col. sugerem que estas medidas são dispendiosas e não recomendáveis (136).

Existem vários mecanismos de ação do GC em provocar redução da BMD. Observa-se hiperparatireoidismo secundário a hipocalcemia provocada pela diminuição da absorção intestinal e pelo aumento da excreção renal do cálcio. Há redução na produção dos esteróides sexuais femininos e masculinos, por provável inibição hipotálamo-hipofisária das gonadotrofinas. Na célula óssea, inibe a produção de citocinas e fatores de crescimento e a expressão de seus receptores, diminuindo a formação óssea e estimula a resorção, por maior recrutamento dos osteoclastos (137-140).

O mecanismo primário de perda óssea causada pelo GC é induzir a apoptose dos osteoblastos, que ocorre desde o início do uso da droga. Também promove a supressão da osteoblastogênese e da osteoclastogênese (141). O GC atua sobre o fator de diferenciação dos osteoclastos (RANKL) e sobre a osteoprotegerina (OPG), provocando um desequilíbrio entre eles, favorecendo aumento da resorção e conseqüente maior perda óssea (142).

A imobilização e a redução da massa muscular têm significativa participação como fatores no risco de queda em pacientes em uso de GC, com RR = 2,8 (60).

A AR é certamente uma das doenças onde mais se utiliza cronicamente o GC. Tem grande importância no controle da dor na artrite e melhora de forma significativa a qualidade

de vida dos pacientes (143). Emery considera que por suprimir as citocinas, atua como DMARD, devendo ser avaliado como tal (144). Alguns estudos prospectivos controlados com placebo demonstraram que o GC tem papel de modificador de doença na AR. O uso de baixas doses de GC reduz a progressão das erosões, especialmente na AR de recente começo. A prevenção da osteoporose induzida pelo GC permite otimizar o uso de GC no tratamento da AR (145). No entanto, as recomendações são evitar uso prolongado de GC em AR (3).

Em pacientes com AR de recente começo, o uso de GC, na dose de 7,5 mg/dia associado a outras medicações por dois anos, promoveu melhora significativa da progressão radiológica da doença (146).

Também foi observado menor progressão radiológica em um ano, no grupo que usou GC e sulfasalazina em comparação com o grupo que usou somente sulfasalazina, sem GC (147).

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

Sambrook não conseguiu demonstrar estatisticamente que o uso de GC em AR está associado com pequena perda óssea, além da perda relacionada à doença (8). Geralmente ocorre recuperação da massa óssea após a parada da droga, mas de forma incompleta. O risco de fratura permanece pelo resto da vida (148).

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

4.1. Evidências de não redução da massa óssea pelo GC

A maioria dos estudos de terapia com baixas doses de GC, geralmente definidos como menores de 10 mg/dia de prednisona, tem sido de delineamento transversal e apesar das tentativas de parear os controles para atividade e duração da doença, essa variável é de avaliação problemática, porque presumivelmente a maior razão para se usar GC na maioria dos pacientes é o não controle da atividade da AR por outras medidas. Estudos onde a BMD foi o desfecho demonstraram que a osteoporose secundária à AR ocorre independente do GC (149, 150).

Em 109 pacientes com AR se observou osteoporose em 18,6% e osteopenia em 28,8% na coluna lombar e em 19,5% com osteoporose e 29,6% com osteopenia no colo do fêmur. A combinação de DMARDS e GC teve influência positiva no controle da atividade da doença e na BMD (93, 151).

Em 51 pacientes com AR, dos quais 55% estavam usando GC (10 mg/dia por 5 a 6 anos), a perda óssea em 18 meses foi maior no colo femural: 3,1%, que na coluna: 2,1%, especialmente nas mulheres na pós-menopausa: 5,3%. Não houve diferença entre usuários e não usuários de GC (14).

A freqüência de osteoporose foi semelhante em um estudo comparativo entre usuários e não usuários de metotrexate. GC foi fator independente de perda óssea nesses pacientes (152).

Pacientes com AR não apresentaram diferença na BMD da coluna lombar quando comparados com controles sem AR. O mesmo foi constatado na comparação entre os pacientes usuários de GC (dose média de 8,9 mg/dia) e não usuários de GC. No entanto, a incidência de fraturas de 16,3% no grupo em uso de GC foi maior que no grupo que não usava GC, cuja incidência foi de 3,6% (153).

Trinta e dois pacientes com AR, usando 10 mg/dia de prednisona, apresentaram menor BMD e mais fraturas vertebrais quando comparados a 34 pacientes que não usavam GC. No entanto, após um ano, não houve diferença da BMD entre os dois grupos (154).

Em 16 mulheres com AR entre 20 e 40 anos com classe funcional I e II, não houve diferença significativa da BMD entre as que usavam dose menor ou igual a 10 mg/dia de prednisona e as que não usavam GC, no momento inicial. No entanto, 17 meses depois, houve redução da BMD na coluna lombar nas pacientes usuárias de GC. Por provável controle da doença, se observou aumento da BMD no fêmur das pacientes que usavam GC (155).

Em um estudo de seguimento de 148 pacientes com AR de recente começo, a perda óssea se associou com indicativos de atividade da doença, como elevação da proteína C reativa e aumento dos índices de incapacidade. Nos pacientes que evoluíram com melhora ou remissão da doença houve aumento de massa óssea. Ocorreu mais perda óssea nos pacientes que utilizaram doses de 1 a 5 mg/dia de prednisona do que naqueles que utilizaram doses maiores de 5 mg/dia. Os autores relacionam esse resultado ao pior controle da atividade da doença nos pacientes que utilizaram baixas doses de GC, nos quais os índices de atividade foram mais altos (156).

Não foi observado efeito do GC sobre a BMD de pacientes em uso de baixas doses de GC. Por outro lado, a atividade inflamatória da AR e a inatividade física se associaram a significativa redução da BMD no fêmur, rádio e calcâneo, mas não na coluna lombar (157).

Um estudo que avaliou 470 mulheres na pós-menopausa com AR, usando menos de 5 mg/dia de prednisona e sem metotrexate, demonstrou menor BMD do antebraço quando se comparou com 305 pacientes com osteoartrite de joelhos e 369 controles sadios. Os fatores relacionados à menor BMD foram alterações radiológicas nos punhos e classe funcional mais elevada, sugerindo agressão inflamatória local e incapacidade funcional como possíveis determinantes de perda óssea nessas pacientes (158).

Em 47 mulheres na pré-menopausa com AR, a prevalência de osteopenia foi 31% na coluna lombar, 34% no fêmur e 16% no rádio. Osteoporose na coluna foi identificada em 2,1% dos casos e no fêmur em 4,2%. Classe funcional elevada foi fator de risco para osteoporose nas três regiões, com razão de chances de 5,43 na coluna; 13 no fêmur e 36,15 no rádio (91).

4.2. Evidências de redução da massa óssea pelo GC

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

O uso de prednisona por mais de cinco anos se associou à alta taxa de fratura (33%). No entanto, os pacientes que não usavam GC apresentaram mais altos índices de incapacidade do que os que usavam. O grupo que apresentou maior taxa de fraturas (37%), teve como fatores de risco: diminuição da força de preensão, alto índice de sedentarismo e baixa massa corporal (159).

A BMD de pacientes em uso de baixas doses de GC foi 3,4% menor na coluna lombar e 7,4% no quadril em relação aos pacientes que não usavam GC. No entanto, as diferenças podem ser explicadas, pelo menos em parte, pelo longo tempo de duração da doença e pelos altos índices de atividade inflamatória no grupo que usava GC (61).

Em um estudo de seguimento por 26 semanas após início de terapia com 10 mg/dia de prednisona, ocorreu redução de 9,5% da massa óssea. No entanto, apenas metade dos pacientes perderam massa óssea, sugerindo que existem marcadas diferenças individuais predisponentes à perda óssea provocada pelo GC, ou pela doença (160).

Após 20 semanas de acompanhamento, pacientes que usavam 10 mg/ dia de prednisona perderam 9,5% da BMD na coluna, medida por QCT, em relação aos que não usavam GC. Esses pacientes recuperaram 5,3% da BMD em seis meses após a interrupção do GC. Não houve alteração significativa no grupo que não usava GC (161).

Em 139 pacientes, a redução da BMD no fêmur se relacionou a maior tempo de doença, pior estágio ao estudo radiológico e pior escore no HAQ. A redução da BMD na coluna se relacionou com doses superiores a 5 mg/dia de prednisona. O grupo que usava baixa dose, 1-4 mg/dia, não mostrou diferença quando comparado ao grupo não usuário de GC (162).

Em editorial de 1995, Cortet construiu as seguintes assertivas: “pacientes com AR têm menor BMD que controles; GC mesmo em doses menores que 10 mg/dia de prednisona por seis meses reduz a BMD em cerca de 10%; pacientes com AR têm duas vezes mais risco de fratura; e os fatores de risco para perda óssea na AR seriam inatividade física, sexo feminino e uso de GC” (163).

O mesmo autor comparou 85 pacientes, dos quais 60% usavam GC. Houve redução de 11% da BMD na coluna e de 10% no fêmur nos pacientes em uso de GC. Nos que não usavam GC, houve 8% de redução da BMD no fêmur. A perda da BMD na coluna se relacionou com GC e escore do HAQ, e no fêmur se relacionou à atividade da doença, idade avançada e menor BMD no início do estudo (164).

No seguimento de pacientes por dezoito meses, se observou que a perda óssea ocorreu mais na região do fêmur proximal, independente do GC, e pareceu ser influenciada por marcadores bioquímicos de remodelamento ósseo e de atividade inflamatória da doença (14).

Um estudo multicêntrico italiano avaliou 925 mulheres com AR em 21 centros, identificando osteoporose na coluna lombar em 28,8% dos casos e no colo do fêmur em 36,2%, através do DXA. Menores índices de massa corporal, classe funcional mais elevada, idade avançada, maior duração da doença, escore do HAQ elevado, uso de GC e maior tempo de pós-menopausa foram fatores independentes para redução da BMD. O uso de GC apresentou RR de 1,5 para osteoporose e de 1,03 para fratura com dose cumulativa de 1 g de prednisona (13).

Em 111 mulheres na pós-menopausa, usando baixas doses de GC, 47% apresentavam osteoporose, com redução da BMD na coluna e no fêmur (165).

Em uma amostra de 394 mulheres com AR de uma população de 721 mulheres na faixa etária entre 20 e 70 anos, a redução da BMD no colo do fêmur ocorreu em 4,2% das pacientes entre 50-59 anos e em 5% entre 60-70 anos. A redução no fêmur total foi registrada em 3,7% entre 50-59 anos e em 6% entre 60-70 anos. Não houve redução da BMD na coluna lombar nessa população estudada e se observou que houve aumento de até duas vezes na frequência de osteoporose em pacientes com AR em todos os subgrupos etários avaliados. Idade superior a 60 anos, baixo peso, uso corrente de GC, baixa atividade física e escore do HAQ elevado foram fatores preditivos de redução da BMD em todas as regiões analisadas. No colo do fêmur, fator reumatóide positivo também foi fator preditivo de baixa BMD (166,167).

Alguns pesquisadores já convencidos da perda óssea induzida pela AR, recomendam medidas profiláticas e terapêuticas desde a prática de exercícios com carga (81), até o uso de drogas anti-ressortivas, calcitonina e alendronato combinados (168) e terapia de reposição hormonal ou bisfosfonatos (97). Todas efetivas comparadas a nenhuma medida.

Alguns trabalhos se preocuparam em avaliar medidas preventivas medicamentosas que pudessem minimizar a perda óssea provocada pelo GC em AR.

Em um grupo de 65 pacientes com AR em uso de GC, houve aumento da BMD nos que receberam carbonato de cálcio 1.000 mg/dia associado a vit D 500 UI/ dia em comparação aos que receberam placebo, nos quais ocorreu redução da BMD (169).

Ao longo de três anos de acompanhamento de 105 pacientes, se observou aumento da BMD na coluna e antebraço em pacientes tratados com pamidronato 300mg/dia e redução da BMD no grupo placebo (170).

Em dois grupos de 32 mulheres, usando baixas doses de GC, o grupo que recebeu placebo reduziu a BMD na coluna e nas regiões do fêmur proximal em relação ao grupo que

recebeu calcitonina intranasal 100 UI/dia e carbonato de cálcio 500 mg/dia por um ano (171).

Em 38 mulheres, houve aumento da BMD na coluna nas que foram tratadas com fluoreto de sódio 40 mg/dia por 18 meses, enquanto no grupo placebo houve redução da BMD. Não houve alteração nas regiões do fêmur (172).

Risedronato usado por dois anos preveniu a perda óssea, principalmente na coluna, de mulheres na pós-menopausa que usavam GC há longo tempo. No grupo placebo, houve redução de 1,6% da BMD na coluna; 4% no trocanter e 3,6% no fêmur total (173).

Dois grupos de 13 mulheres na pós-menopausa com AR, usando 7,5 mg/semana de metotrexate e 7,5 mg/dia de prednisolona, foram comparados a um grupo controle de mulheres saudáveis na pós-menopausa. Um dos grupos de pacientes com AR e o grupo controle, que receberam alendronato 10 mg/dia e carbonato de cálcio 1.000 mg/dia por seis meses, apresentaram aumento da BMD, principalmente na coluna. O outro grupo de pacientes com AR, que recebeu apenas cálcio apresentou redução da BMD. O grupo controle apresentou aumento da BMD em todas as regiões de forma mais expressiva que as pacientes com AR (174).

A teriparatida (PTH intermitente) é um novo medicamento que parece corrigir o desequilíbrio entre RANKL e OPG provocado pelo GC. Também se cogita que possa atuar na redução de apoptose dos osteoblastos induzida pelo GC. Há registros de aumento da BMD de até 35% na coluna no primeiro ano e mais 5% nos anos seguintes, com o uso da teriparatida (175, 176).

5. METOTREXATE

O efeito adverso potencial do metotrexate sobre o osso foi inicialmente descrito em crianças com leucemia, em uso de altas doses do medicamento. Os autores relataram dor óssea e fratura por stress (177). Estudos histomorfométricos em ratas submetidas ao uso de metotrexate mostraram redução da formação e aumento da resorção óssea. Constataram redução do conteúdo de cálcio, mas não da BMD avaliada pela densitometria óssea (178).

Em estudo transversal de pacientes com AR, com e sem uso de metotrexate, não foram identificadas diferenças das BMD nas regiões analisadas entre os grupos (179). Também não houve diferença da BMD anual ao longo de três anos em um grupo de 95 pacientes com AR, quando se comparou pacientes que usavam metotrexate com os que não usavam. A redução da BMD na coluna lombar foi registrada no grupo de pacientes que usava metotrexate associado ao GC (180).

Não existem, atualmente, evidências científicas convincentes de que o uso de baixas doses de metotrexate resulte em perda óssea (180, 181). Não foi encontrado efeito negativo de baixas doses de metotrexate em pacientes com AR (152).

A BMD da coluna lombar foi maior nos pacientes tratados com metotrexate que nos controles, sugerindo que essa medicação não tem efeito deletério ao osso cortical nem ao osso trabecular e que pacientes tratados evoluem melhor quanto à manutenção da massa óssea que os não tratados (182). Em pacientes acompanhados por um ano, em uso de baixas doses de metotrexate, não ocorreu redução significativa na BMD da coluna lombar (16).

HIPÓTESE

Mulheres na pré-menopausa com Artrite Reumatóide perdem mais massa óssea que mulheres sem AR na mesma faixa etária, ao longo de dois anos, com maior possibilidade de desenvolver osteopenia.

OBJETIVOS

Geral

Comparar perda óssea e influência da atividade física entre mulheres na pré-menopausa com Artrite Reumatóide (AR) e sem AR ao longo de dois anos.

Específicos

- 1- Identificar outros possíveis fatores que contribuem para a perda óssea nessas pacientes, controlando para fatores de confusão.
- 2- Avaliar atividade física em pacientes com AR.
- 3- Estimar a incidência de osteopenia nessas pacientes.
- 4- Estimar medidas de associação de osteopenia e AR.
- 5- Avaliar o efeito da atividade inflamatória da AR na perda óssea.
- 6- Avaliar o efeito do uso e dose do glicocorticóide na perda óssea.
- 7- Avaliar a contribuição do fumo na perda óssea das pacientes estudadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kelley W, in Text Book of Rheumatology, WBS Company, Editor. 2005: Philadelphia.
2. Njeh CF and Genant HK, Bone loss. Quantitative imaging techniques for assessing bone mass in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*, 2000. 2(6): p. 446-50.
3. Michel BA, et al., Fractures in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors. *J Rheumatol*, 1993. 20(10): p. 1666-9.
4. van Staa TP, et al., Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)*, 2000. 39(12): p. 1383-9.
5. Royal College of Physicians. National Osteoporosis Society. Bone and Tooth Society of Great Britain. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis-Guidelines for Prevention and Treatment. 2002.
6. Eastell R, et al., A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med*, 1998. 244(4): p. 271-92.
7. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum*, 2001. 44(7): p. 1496-503.
8. Sambrook P, et al., Osteoporosis with low dose corticosteroids: contribution of underlying disease effects and discriminatory ability of ultrasound versus bone densitometry. *J Rheumatol*, 2001. 28(5): p. 1063-7.
9. Zochling J and March L, First do no harm--a bone of contention in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2002. 29(9): p. 1818-20.
10. Goldring SR and Gravallese EM, Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: diagnosis and therapeutic implications. *Arthritis Res*, 2000. 2(1): p. 33-7.
11. Goldring SR, Bone-Synovium Interaction. *Clin Orthop*, 2004(427 Suppl): p. S27-36.

12. Orstavik RE, et al., Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population-based controls. *Arch Intern Med*, 2004. 164(4): p. 420-5.
13. Sinigaglia L et al, A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. *Italian Study on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol*, 2000. 27(11): p. 2582-9.
14. Cortet B, et al., Factors influencing bone loss in rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol*, 2000. 18(6): p. 683-90.
15. Kalla AA, et al., Trabecular bone density in premenopausal rheumatoid arthritis patients. *S Afr Med J*, 2002. 92(1): p. 62-8.
16. Karatay S, The relationship between body composition and regional bone mineral density in premenopausal women with rheumatoid arthritis. in *IOF World Congress on Osteoporosis*. 2004. Rio de Janeiro, Brazil.
17. Tourinho T et al, Artrite Reumatóide: evidência de perda óssea em mulheres na menacme com e sem uso de glicocorticóides, in *Programa de pós graduação Clínica Médica*. 2001, Universidade Federal do Rio Grande do Sul: Porto Alegre-RS.
18. Harris Jr. ED , in *Rheumatoid Arthritis*, WBS COMPANY, Editor. 1997.: Philadelphia, Pennsylvania. p. 52-53.
19. Buisson-Legendre N, Smith S, March L, Jackson C, Elevation of activated protein C in synovial joints in rheumatoid arthritis and its correlation with metalloproteinase 2. *Arthritis Rheumatism*, 2004. 50(7): p. 2151-2156.
20. Arend WP, The pathophysiology and treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1997. 40(4): p. 595-7.
21. Wolfe F, et al., The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1994. 37(4): p. 481-94.
22. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Jama*, 2001. 285(6): p. 785-95.
23. Tourinho T, Prevenção da osteoporoze, in *Medicina Interna*, A Brandão, Editor. 1998, Revinter: Rio de Janeiro. p. 277-84.

24. Grady D, et al., Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med*, 1992. 117(12): p. 1016-37.
25. Eastell R, et al., Secondary prevention of osteoporosis: when should a non-vertebral fracture be a trigger for action? *Qjm*, 2001. 94(11): p. 575-97.
26. Smith R, Investigation of osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1996. 44(4): p. 371-4.
27. Genant HK, et al., Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res*, 1996. 11(6): p. 707-30.
28. Lu Y, et al., Dual X-ray absorptiometry quality control: comparison of visual examination and process-control charts. *J Bone Miner Res*, 1996. 11(5): p. 626-37.
29. Falasca GF and Alexandre C, Practical use of bone densitometry. *Rev Rhum Engl Ed*, 1997. 64(6 Suppl): p. 26S-30S.
30. Kanis JA, Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int*, 1994. 4(6): p. 368-81.
31. Ragi S, *DEXA Problemas e Soluções*, ed. CEDOES. 1998, Vitória- ES Brasil,.
32. Position statement: executive summary. The Writing Group for the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) Position Development Conference. *J Clin Densitom*, 2004. 7(1): p. 7-12.
33. Viana de Queiróz M, Biomarcadores da Remodelação óssea na Osteoporose. *Comitê Iberoamericano de Reumatologia: Boletim*, 1998 sep-dec. VIII (3): p. 99-102.
34. Bikle DD, Biochemical markers in the assessment of bone disease. *Am J Med*, 1997. 103(5): p. 427-36.
35. Delmas PD, et al., The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*, 2000. 11 Suppl 6: p. S2-17.

36. Vieira J, O papel dos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo no diagnóstico e seguimento laboratorial das doenças ósteo-metabólicas. *Brás Clín Terap*, 1998 mar. 24 (2): p. 73-6.
37. Garnero P, et al., Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994. 79(6): p. 1693-700.
38. Khosla S, Kleerekoper M, Biomechanical Markers of Bone Turnover, in *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, Favus MJ, Editor. 1999., Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pennsylvania, USA. p. 129.
39. Nakanishi M, et al., Clinical usefulness of serum tartrate-resistant fluoride-sensitive acid phosphatase activity in evaluating bone turnover. *J Bone Miner Metab*, 1999. 17(2): p. 125-30.
40. Lems WF, et al., Effect of low-dose prednisone (with calcium and calcitriol supplementation) on calcium and bone metabolism in healthy volunteers. *Br J Rheumatol*, 1998. 37(1): p. 27-33.
41. Barwell R, *Diseases of the Joints*. 1865, London: Hardwicke.
42. Brook A, Radiographic changes in early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis*, 1977. 36: p. 71-3.
43. Kennedy A, Bone involvement in rheumatoid arthritis. *Clin Rheum Dis*, 1977. 3: p. 403-20.
44. Braun J and Sieper J, Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Orthopade*, 2001. 30(7): p. 444-50.
45. Cooper C, Rheumatoid Arthritis, corticosteroid therapy, and hip fracture. in 2nd. *International Conference on Osteoporosis*. 1990: Programs and abstracts.
46. Saville P, Osteoporosis of Rheumatoid Arthritis; influence of age, sex and corticoids. *Arthritis Rheum*, 1967. 10: p. 423-30.

47. Kennedy A, Generalized and localized bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 1974. 4: p. 209-15.
48. Reid D, Total body calcium in rheumatoid arthritis: effects of disease activity and corticosteroid treatment. *Br Med J [Clin Res]*, 1982. 285: p. 330-2.
49. Als O, Are disease duration and degree of functional impairment determinants of bone loss in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 1985. 44: p. 406-11.
50. Sambrook P, Osteoporosis in rheumatoid arthritis: safety of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis*, 1986. 45: p. 950-3.
51. Sambrook P, Measurement of lumbar spine bone mineral: comparison of dual photon absorptiometry and computed tomography. *Br J Radiol*, 1985. 58: p. 621-4.
52. O'Malley M, Axial bone density in rheumatoid arthritis: comparison of dual energy projection absorptiometry. *radiology*, 1989. 70: p. 501-5.
53. Laan R, Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity. *Ann Rheum Dis*, 1993. 52: p. 21-6.
54. Hooyman J, Fractures after Rheumatoid Arthritis: A population based study. *Arthritis Rheum*, 1984. 27: p. 1353-61.
55. Spector T, Risk of vertebral fracture in women with rheumatoid arthritis. *BMD (Bone Mineral Journal)*, 1993. 306: p. 558.
56. Lems W, Vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis treated with corticosteroids. *Clin Exp Rheumatol*, 1995. 13: p. 293-7.
57. Cooper C, Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis*, 1995. 54: p. 49-52.
58. Saag K, Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med*, 1994. 96: p. 115-23.

59. Bijlsma J, Hormonal preservation of bone in rheumatoid arthritis. *Neuroendocrine Mechanisms in Rheumatic Diseases.*, ed. BJWJ Masi A. T., Cutolo M., Chikanza I. C. (Eds). 2000, Philadelphia,: W. B. Saunders Company.
60. Kazkaz H, Johnson D, Kerry S, Chinappen U, Twwed K, Patel S, Fall-related risk factors and osteoporosis in women with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2004. 43(10): p. 1267-1271.
61. Gonzales G, Osteoporosis and Rheumatoid Arthritis incidence of fractures. in IOF World Congress on Osteoporosis. 2004. Rio de Janeiro Brazil.
62. Harris Jr. ED, in *Rheumatoid Arthritis.*, WBS COMPANY, Editor. 1997: Philadelphia,. p. 273-8.
63. Seriola B, et al., Serum osteocalcin levels in premenopausal rheumatoid arthritis patients. *Ann N Y Acad Sci*, 2002. 966: p. 502-7.
64. Sambrook PN, The skeleton in rheumatoid arthritis: common mechanisms for bone erosion and osteoporosis? *J Rheumatol*, 2000. 27(11): p. 2541-2.
65. Green MJ and Deodhar AA, Bone changes in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2001. 15(1): p. 105-23.
66. Geussens P, Risk factors for bone loss in women with early active rheumatoid arthritis: a prospective study in the COBRA trial. in IOF World Congress on Osteoprosis. 2004. Rio de Janeiro Brasilj.
67. Forslind K, et al., Reduced bone mineral density in early rheumatoid arthritis is associated with radiological joint damage at baseline and after 2 years in women. *J Rheumatol*, 2003. 30(12): p. 2590-6.
68. Savickiene A and Baranauskaite A, Changes of bone mineral density in rheumatoid arthritis. *Medicina (Kaunas)*, 2003. 39(5): p. 464-8.
69. Njeh CF, et al., Evaluation of finger ultrasound in the assessment of bone status with application of rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*, 1999. 9(1): p. 82-90.

70. Masi AT, et al., Neuroendocrine, immunologic, and microvascular systems interactions in rheumatoid arthritis: physiopathogenetic and therapeutic perspectives. *Semin Arthritis Rheum*, 1999. 29(2): p. 65-81.
71. Harris Jr. ED, *Rheumatoid Arthritis*. 1997, Philadelphia: W. B. SAUNDERS COMPANY. 24.
72. Verstraeten A, Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*, 1986. 45: p. 852-7.
73. Sambrook PN, Sex hormone status and osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1985. 28: p. 369-75.
74. Compston J, US and UK guidelines for glucocorticoid-induced osteoporosis: similarities and differences. *Curr Rheumatol Rep*, 2004. 6(1): p. 66-9. 89.
75. Macadams MR, Reduction of testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med*, 1986. 104: p. 648-51.
76. Martens HF, et al., Decreased testosterone levels in men with rheumatoid arthritis: effect of low dose prednisone therapy. *J Rheumatol*, 1994. 21(8): p. 1427-31.
77. Gourlay ML and Brown SA, Clinical considerations in premenopausal osteoporosis. *Arch Intern Med*, 2004. 164(6): p. 603-14.
78. Sambrook PN, Osteoporosis in rheumatoid arthritis: A monozygotic co-twin control study. *Arthritis Rheum*, 1994. 38: p. 806-9.
79. Strand V and Kavanaugh AF, The role of interleukin-1 in bone resorption in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2004. 43(Suppl_3): p. III10-III16.
80. Van Der Wiel H, Intranasal calcitonin suppresses increased bone resorption during short-term immobilization: a double-blind study of the effects of intranasal calcitonin on biochemical parameters of bone turnover. *J Bone Min Res*, 1993. 8: p. 1449-65.

81. de Jong Z, et al., Slowing of bone loss in patients with rheumatoid arthritis by long-term high-intensity exercise: results of a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2004. 50(4): p. 1066-76.
82. Kelly PJ, Bone turnover indices in female twins: Evidence for a genetic effect on bone formation. *J Bone Miner Res*, 1990. 5 (suppl 2): p. 110.
83. Christian JC, Williams CJ, Jonhston CC, Bone density: Evidence for gene interactions. *J Bone Miner res*, 1990. 5 (suppl 2): p. 207.
84. Pocock NA, Hopper JL, Genetic determinants of bone mass in adults: A twin study. *J Clin Invest*, 1987. 80: p. 706.
85. Koay MA, et al., Influence of LRP5 polymorphisms on normal variation in BMD. *J Bone Miner Res*, 2004. 19(10): p. 1619-27.
86. Morrison NA, et al., Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*, 1994. 367(6460): p. 284-7.
87. Batista de Souza B, Correa PHS, Carlquist I, Associação entre o polimorfismo gênico do receptor de vitamina D e osteopenia na Artrite Reumatóide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 1999. 39 (6): p. 317-24.
88. Ho YV, et al., Polymorphism of the vitamin D receptor gene and corticosteroid-related osteoporosis. *Osteoporos Int*, 1999. 9(2): p. 134-8.
89. Takagi H, et al., Genetic association between rheumatoid arthritis and estrogen receptor microsatellite polymorphism. *J Rheumatol*, 2000. 27(7): p. 1638-42.
90. Perez-Edo L, et al., Bone metabolism and histomorphometric changes in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 2002. 31(5): p. 285-90.
91. Karatay S, The relationship between body composition and regional bone mineral density in premenopausal women with rheumatoid arthritis. in *IOF World Congress on Osteoporosis*, 2004. Rio de Janeiro, Brazil.

92. d'Elia Forsblad H, Larsen A, et al., Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis*, 2003. 62: p. 617-623.
93. Olas J, Calcium loss in urine in the course of Rheumatoid Arthritis. in IOF World Congress on Osteoporosis. 2004. Rio de Janeiro, Brazil.
94. Dolan AL, Moniz C, Abraha H, Pitt P, Does active treatment of rheumatoid arthritis limit disease-associated bone loss? *Rheumatology (Oxford)*, 2002. 41(9): p. 1047-51.
95. Oz gocmen S et al., Longitudinal assesment of hand and axial bone mineral density in rheumatoid arthritis: a comparison of bone mineral density changes in early versus late disease. in IOF World Congress on Osteoporosis. 2004. Rio de Janeiro, Brazil.
96. Miossec P, Early RA treatment impact on long term disability. *Arthritis Reum*, 2001. 44: p. 1033-42.
97. Haugeberg G, et al., Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum*, 2002. 46(7): p. 1720-8.
98. Okada Y and Tanaka Y, Immune signals in the context of secondary osteoporosis. *Histol Histopathol*, 2004. 19(3): p. 863-6.
99. Chu CQ, et al., Detection of cytokines at the cartilage/pannus junction in patients with rheumatoid arthritis: implications for the role of cytokines in cartilage destruction and repair. *Br J Rheumatol*, 1992. 31(10): p. 653-61.
100. Goldring SR, Bone-Synovium Interaction. in IOF World Congress on Osteoporosis. 2004. Rio de Janeiro, Brazil.
101. Rocha FAC, Aspectos Moleculares da Osteoporose. in Proceedings of the XXIII Brazilian Congress of Rheumatology. 2000. São Paulo, Brasil.
102. Harris Jr. ED , in Rheumatoid Arthritis, WBS COMPANY, Editor. 1997: Philadelphia, Pennsylvania. p. 162.

103. Pettit AR, et al., TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis. *Am J Pathol*, 2001. 159(5): p. 1689-99.
104. Romas E, et al., Osteoprotegerin reduces osteoclast numbers and prevents bone erosion in collagen-induced arthritis. *Am J Pathol*, 2002. 161(4): p. 1419-27.
105. Mizel SB, et al., Stimulation of rheumatoid synovial cell collagenase and prostaglandin production by partially purified lymphocyte-activating factor (interleukin 1). *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1981. 78(4): p. 2474-7.
106. Daver JM, Krane SM, Mergenhagen SE, Stimulation of rheumatoid synovial cell collagenase and prostaglandin production by purified lymphocyte activating factor (interleucine 1). *Proc Natl Acad Sci USA*, 1981. 78: p. 2475-7.
107. Manolagas SC and Jilka RL, Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med*, 1995. 332(5): p. 305-11.
108. O'Gradaigh D and Compston JE, T-cell involvement in osteoclast biology: implications for rheumatoid bone erosion. *Rheumatology (Oxford)*, 2004. 43(2): p. 122-30.
109. O'Gradaigh D, et al., Joint erosion in rheumatoid arthritis: interactions between tumour necrosis factor alpha, interleukin 1, and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) regulate osteoclasts. *Ann Rheum Dis*, 2004. 63(4): p. 354-9.
110. Hofbauer LC and Schoppet M, Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *Jama*, 2004. 292(4): p. 490-5.
111. Peel NFA, Colver SE, Bax DE, Eastell R, Rheumatoid Arthritis: Early Changes in the Hand. retracted in *LUNAR NEWS USA*, Feb 1994.
112. Jung WW, Kang M, Kim B, Ahn K, Chang D, Choi N, Expression of osteoclast differentiation factor and osteoprotegerin by primary culture synoviocytes from

- rheumatoid arthritis patients and its regulation by pro inflammatory mediators. *Arthritis Rheum*, sep 2000. 43(9 supplement): p. pp S 158.
113. Bord S, et al., Synthesis of osteoprotegerin and RANKL by megakaryocytes is modulated by oestrogen. *Br J Haematol*, 2004. 126(2): p. 244-51.
 114. Tanaka I, Oshima H, Tagushi H, Takeda Y, Miyama H, Nagai T, et al., Prevention from vertebral fracture due to osteoporosis by a vitamin K analog (menatetrenone) in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, sep 2000. 43(9) supplement: p. pp S 204.
 115. Goldring SR and Gravallesse EM, Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2000. 12(3): p. 195-9.
 116. Devlin J, Gough A, Lilley J, Eyre S, Emery P, High loss of bone mass documented in hands of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Reum*, 1993: p. S 214.
 117. Toyoda T, et al., Bone loss of the radius in rheumatoid arthritis. Comparison between 34 patients and 40 controls. *Acta Orthop Scand*, 1996. 67(3): p. 269-73.
 118. Towheed TE, et al., Osteoporosis in rheumatoid arthritis: findings in the metacarpal, spine, and hip and a study of the determinants of both localized and generalized osteopenia. *J Rheumatol*, 1995. 22(3): p. 440-3.
 119. Deodhar AA, et al., Longitudinal study of hand bone densitometry in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1995. 38(9): p. 1204-10.
 120. Deodhar AA, et al., Measurement of hand bone mineral content by dual energy x-ray absorptiometry: development of the method, and its application in normal volunteers and in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 1994. 53(10): p. 685-90.
 121. Alenfeld FE, Brezger M, Harsch C, Sieper J, Felsenberg D, Braun J, Radiology and Internal Medicine, Osteoporosis and Arthritis Research Group, Berlim, Germany., Detailed hand bone mineral density analyses in rheumatoid arthritis. *J Bone and Min Res (JBMR)*, 2000. 15 (suppl 1): p. pp S 400.

122. Haugeberg G, et al., Hand cortical bone mass and its associations with radiographic joint damage and fractures in 50-70 year old female patients with rheumatoid arthritis: cross sectional Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) collaborative study. *Ann Rheum Dis*, 2004. 63(10): p. 1331-4.
123. Murphy E, Bresnihan B and FitzGerald O, Validated measurement of periarticular bone mineral density at the knee joint by dual energy x ray absorptiometry. *Ann Rheum Dis*, 2001. 60(1): p. 8-13.
124. Platkajis A, Early bone lesion detection with resonance diagnostics of rheumatoid arthritis. in IOF World Congress on Osteoporosis. 2004. Rio de Janeiro, Brazil.
125. Cunnane G, et al., The effects of treatment with interleukin-1 receptor antagonist on the inflamed synovial membrane in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2001. 40(1): p. 62-9.
126. Cushing H, The basophil adenomas of the pituitary and their clinical manifestations. *Bull Hopkins Hosp*, 1932. 50: p. 37-195.
127. Lindsay R, Cosman F, Prevention of Osteoporosis, in *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, Favus MJ, Editor. 1999., Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pennsylvania, USA. pp 264-70.
128. Peat ID, et al., Steroid induced osteoporosis: an opportunity for prevention? *Ann Rheum Dis*, 1995. 54(1): p. 66-8.
129. Sambrook P, et al., Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med*, 1993. 328(24): p. 1747-52.
130. Nishimura J and Ikuyama S, Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *J Bone Miner Metab*, 2000. 18(6): p. 350-2.
131. Fitzpatrick L, Glucocorticoid-induced osteoporosis, in *Osteoporosis*, R Marcus, Editor. 1994, blackwell: Boston. p. 202-26.
132. Van Staa TP, et al., Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*, 2000. 15(6): p. 993-1000.

133. Gudbjornsson B, Juliusson UI and Gudjonsson FV, Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis*, 2002. 61(1): p. 32-6.
134. Walsh LJ, et al., Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *Bmj*, 1996. 313(7053): p. 344-6.
135. Hougardy DM, et al., Is enough attention being given to the adverse effects of corticosteroid therapy? *J Clin Pharm Ther*, 2000. 25(3): p. 227-34.
136. Solomon DH and Kuntz KM, Should postmenopausal women with rheumatoid arthritis who are starting corticosteroid treatment be screened for osteoporosis? A cost-effectiveness analysis. *Arthritis Rheum*, 2000. 43(9): p. 1967-75.
137. Gennari C, Differential effect of glucocorticoids on calcium absorption and bone mass. *Br J Rheumatol*, 1993. 32 Suppl 2: p. 11-4.
138. Sambrook PN and Jones G, Corticosteroid osteoporosis. *Br J Rheumatol*, 1995. 34(1): p. 8-12.
139. Gulko PS and Mulloy AL, Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment. *Clin Exp Rheumatol*, 1996. 14(2): p. 199-206.
140. Benvenuti S and Brandi ML, Corticosteroid-induced osteoporosis: pathogenesis and prevention. *Clin Exp Rheumatol*, 2000. 18(4 Suppl 20): p. S64-6.
141. Mazzantini M, Lane NE, Rheumatic diseases, glucocorticoid treatment and bone mass: Recent developments. *Clin Exp Rheumatol*, 2000. 18 (5) (suppl 21): p. s2-s4.
142. Hofbauer LC, et al., Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology*, 1999. 140(10): p. 4382-9.
143. Laan RF, Jansen TL and van Riel PL, Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 1999. 38(1): p. 6-12.

144. Emery P, Rheumatoid arthritis: not yet curable with early intensive therapy. *Lancet*, 1997. 350(9074): p. 304-5.
145. Bijlsma JW, et al., Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: effects on erosions and bone. *Ann N Y Acad Sci*, 2002. 966: p. 82-90.
146. Kirwan JR, The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med*, 1995. 333(3): p. 142-6.
147. Boers M, et al., Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1997. 350(9074): p. 309-18.
148. Henderson NK and Sambrook PN, Relationship between osteoporosis and arthritis and effect of corticosteroids and other drugs on bone. *Curr Opin Rheumatol*, 1996. 8(4): p. 365-9.
149. Buckley LM, Clinical and diagnostic features of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Exp Rheumatol*, 2000. 18 (5) (suppl 21): p. s41-s43.
150. Gough AK, et al., Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1994. 344(8914): p. 23-7.
151. Taukumova L, DMARDS treatment and bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis. in *IOF World Congress on Osteoporosis*. 2004. Rio de Janeiro, Brazil.
152. di Munno O, et al., Effect of low dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: results from a multicenter cross-sectional study. *J Rheumatol*, 2004. 31(7): p. 1305-9.
153. Verstraeten A and Dequeker J, Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis: effect of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis*, 1986. 45(10): p. 852-7.

154. Edo LP, Maymó JJ, Rotés D, Lafont A, Condemines J, Carbonell J, Efecto de los esteroides a dosis bajas em la masa ósea de pacientes com arthritis reumatoide. *Revista Española de Enfermedades Metabolicas Oseas*, 1993. 2 (6): p. 179-85.
155. Batista de Souza BD, Russo Filho FS, Correa PHS, Carlquist I, Avaliação seriada da massa ósea em pacientes com artrite reumatóide: efeito da doença e do corticóide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 1993. 33 (3): p. 95-100.
156. Gough AKS, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P, Generalised bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1994. 344: p. 23-7.
157. Martin JC, et al., Effects of disease and corticosteroids on appendicular bone mass in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: comparison with axial measurements. *Br J Rheumatol*, 1997. 36(1): p. 43-9.
158. Lodder MC, et al., Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis*, 2004. 63(12): p. 1576-80.
159. Michel AB, Bloch DA, Fries JFI, Fractures in Rheumatoid Arthritis: an evaluation of associated risk factors. *J Rheumatol*, 1993. 20: p. 1666-9
160. Sambrook PN, et al., Effects of low dose corticosteroids on bone mass in rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis*, 1989. 48(7): p. 535-8.
161. Laan RF, et al., Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med*, 1993. 119(10): p. 963-8.
162. Buckley LM, et al., Effects of low dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 1995. 22(6): p. 1055-9.
163. Cortet B, Flipo RM, Pigny P, Duquesnoy B, Racadot A, Boersma A, How useful are bone turnover markers in rheumatoid arthritis? Influence of disease activity and corticosteroid therapy. *Rev Rhum Engl Ed*, 1997. 64 (3): p. 153-9.

164. Cortet B, et al., Bone tissue in rheumatoid arthritis (1). Bone mineral density and fracture risk. *Rev Rhum Engl Ed*, 1995. 62(3): p. 197-204.
165. Nolla JM, et al., Study of bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis treated with low dose glucocorticoids. *Med Clin (Barc)*, 2000. 114(12): p. 452-3.
166. Haugeberg G, et al., Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum*, 2000. 43(3): p. 522-30.
167. Kvien TK, et al., Data driven attempt to create a clinical algorithm for identification of women with rheumatoid arthritis at high risk of osteoporosis. *Ann Rheum Dis*, 2000. 59(10): p. 805-11.
168. Yildirim M, Özorun K, Önder M, Calcitonin and alendronate combined therapy in patients with rheumatoid arthritis. in *IOF World Congress on Osteoporosis*. 2004. Rio de Janeiro Brazil.
169. Buckley LM, et al., 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(12): p. 961-8.
170. Eggemeijer F, et al., Increased bone mass with pamidronate treatment in rheumatoid arthritis. Results of a three-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum*, 1996. 39(3): p. 396-402.
171. Kotaniemi A, et al., Is continuous intranasal salmon calcitonin effective in treating axial bone loss in patients with active rheumatoid arthritis receiving low dose glucocorticoid therapy? *J Rheumatol*, 1996. 23(11): p. 1875-9.
172. Adachi JD, et al., Fluoride therapy in prevention of rheumatoid arthritis induced bone loss. *J Rheumatol*, 1997. 24(12): p. 2308-13.

173. Eastell R, et al., Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int*, 2000. 11(4): p. 331-7.
174. Yilmaz L, et al., Alendronate in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate and glucocorticoids. *Rheumatol Int*, 2001. 20(2): p. 65-9.
175. Buxton EC, Yao W, and Lane NE, Changes in serum receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand, osteoprotegerin, and interleukin-6 levels in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with human parathyroid hormone (1-34). *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(7): p. 3332-6.
176. Rubin MR and Bilezikian JP, The potential of parathyroid hormone as a therapy for osteoporosis. *Int J Fertil Womens Med*, 2002. 47(3): p. 103-15.
177. Weissbrod JM, Jain RK, and Sirotnak FM, Pharmacokinetics of methotrexate in leukemia cells: effect of dose and mode of injection. *J Pharmacokinet Biopharm*, 1978. 6(6): p. 487-503.
178. May KP, et al., The effect of low-dose methotrexate on bone metabolism and histomorphometry in rats. *Arthritis Rheum*, 1994. 37(2): p. 201-6.
179. Katz JN, LeBoff MS, Wade JP, Effect of methotrexate on bone density and calcium homeostasis in rheumatoid arthritis. *Clin Res*, 1989. 37: p. 509 A.
180. Buckley LM, et al., Effects of low dose methotrexate on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 1997. 24(8): p. 1489-94.
181. Mazzantini M, Di Munno O, Methotrexate and bone mass. *Clin Exp Rheumatol*, 2000. 18 (5) (suppl 21): p. s87-92.
182. Cranney AB, et al., The effect of low dose methotrexate on bone density. *J Rheumatol*, 2001. 28(11): p. 2395-9.

**PHYSICAL ACTIVITY PREVENTS BONE LOSS IN PREMENOPAUSAL WOMEN WITH
RHEUMATOID ARTHRITIS: A COHORT STUDY**

Tourinho T F*, Brenol JCT**, Stein A***

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

** Adjunct Professor of the Discipline of Rheumatology, Department of Internal Medicine of the Medical School of the Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

*** Full professor of the discipline of Epidemiology, Department of Preventive Medicine, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre and Professor of Pos Graduation Course in Coletive Healthy of ULBRA, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

.

Mailing address of author in charge:

Tatiana Freitas Tourinho.

Av Eduardo Prado, n. 695, casa 29. Cavalhada, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

ZIP= 91751-000

E-mail: tatianft@yahoo.com.br

ABSTRACT

Aim: To compare bone loss and influence of physical activity between premenopausal women with Rheumatoid Arthritis (RA) and healthy women for two years.

Patients: Premenopausal women with the criteria of the American College of Rheumatology for RA. Exclusion: situations causative of osteoporosis, except for glucocorticoid (GC) and smoking. *Methods:* Questionnaire on RA and risk factors for osteoporosis, physical examination, laboratory exams and DXA of spine (L2-L4) and femur were obtained at the beginning of the study and 1 and 2 years later. The patients named a healthy family member for control. Statistical analysis: Fischer, Mann-Whitney, and Kruskal-Wallis tests, Chi-square test and Pearson and Spearman's coefficient, regression analysis, and ANOVA of repeated measures. *Results:* 71 patients and 29 healthy women were evaluated, 85% Caucasian, aged 38 ± 6.6 years and duration of disease of 88 ± 50 months. 48 (71.8%) used GC, mean daily dose, 7.3 ± 3.5 mg. There was a reduction of the T-score in the femoral neck ($p=0.04$) and in the Ward region ($p=0.05$) in RA. ANOVA of repeated measures identified risk factors for osteopenia 1) L2-L4: sedentarianism and low weight; 2) femoral neck: low weight; 3) Ward: smoking and mean dose of GC; 4) Trochanter: sedentarianism, low weight, high DAS and high pain score. Through logistic regression, sedentarianism was a risk factor for osteopenia in RA, with relative risk of 1.6 (IC=1.238-1.734). Moderate physical activity reduced the risk of osteopenia by 50%.

Conclusion: Premenopausal women with RA lose more bone mass than healthy women in two years, especially in proximal femur. Sedentarianism and low weight were the main factors associated with loss. Physical activity reduces bone loss. Early preventive and therapeutic conducts must be encouraged.

KEY WORDS: Rheumatoid Arthritis, Bone Densitometry, Osteoporosis, Glucocorticoid.

INTRODUCTION

Rheumatoid Arthritis (RA) is a disease that affects about 1% of the general population. It affects preferentially women after the fourth decade of life, its incidence increasing after 50 years of age, age bracket in which involuntal bone loss occurs, especially in women in the post-menopausal period (1). RA is a multisystemic disease compromising bone metabolism. Patients with RA have less bone mass as compared with healthy individuals; major loss occurs early after the onset of the disease. The best method for this evaluation is through the measure of bone mineral density (BMD) by X-ray densitometry (DXA) (2).

Michel et al (3) noted in a large database of RA patients that previous presence of osteoporosis in this population was an important risk factor for fracture, regardless of glucocorticoid use (GC). GC decreases BMD, and this reduction is dose-dependent (4). Based on this information, the English committee (5) and the American College of Rheumatology (ACR) (6) published guidelines for the prevention and treatment of GC-induced osteoporosis. Some studies show bone loss with low doses of GC, while others suggest that the control of the disease with the use of GC may attenuate bone loss (6, 7). The ACR recommends the use of vitamin D and calcium in all patients with RA using GC to prevent corticoid-induced osteoporosis (6). In practice, however, this is not observed as routine, a matter of concern to the scientific community, which suggests that clinicians, and especially rheumatologists, must take preventive measures against bone loss in RA (8).

In RA, three forms of bone loss are acknowledged. *Focal*: affecting the underlying subcondral bone and the bone of the articular borders; *periarticular*: affecting the swollen joints; and *generalized*: involving the axial and appendicular skeleton (9). The

histopathological analysis of articular tissues of patients with RA indicates that the osteoclasts take part in the pathogenesis of focal erosions (10). Alpha TNF (tumoral necrosis factor), IL-1 (interleukin 1), RANKL (osteoclasts differentiating factor), and a number of other products of activated T lymphocytes, macrophages and synovial fibroblasts are factors involved in local and systemic bone loss (10). Contributing factors include loss of physical mobility and associated muscular strength, use of GC, and hormonal changes of the postmenopausal period. Physically disabled people tend to be more sedentary, causing a deregulation of bone remodeling (11). Bone loss occurs more frequently in the proximal region of the femur, is independent of GC use, and seems to be influenced by biochemical markers of bone remodeling and the inflammatory activity of the disease (12).

In an Italian multicenter study which performed bone densitometry in 925 women with RA, the frequency of osteoporosis was 28.8% in spine and 36.2% in femur, showing the femur as the most vulnerable site to the disease. Risk factors were: age, functional class, health assessment questionnaire (HAQ), BMI (body mass index), disease duration, menopause, and GC use. The use of GC was associated with BMD reduction in spine and femur. Fractures were identified in 8% of cases, with age and cumulative doses of GC as risk factors (13).

Early identification of bone loss is of paramount importance owing to the association with risk of fractures. Patients with RA, besides the morbidity and mortality risks of the disease itself, in case of fracture are at increased risk of disability and dependence.

There are few works in literature investigating bone loss in premenopausal women with RA (14, 15). In our cross-sectional study, we found statistically significant differences between women with RA and healthy controls (16). In this follow-up study, we followed the two groups of women for two years, evaluating the disease, physical activity and bone density as well as bone loss and related risk factors.

METHODS

This is a cohort research work conducted in the Rheumatology Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) from March 1994 to May 2000.

Premenopausal women who fulfilled the criteria for Rheumatoid Arthritis, according to the American College of Rheumatology (17) as a positive rheumatoid factor, were included. The patients, aged 18-46 years, were referred to the study when they visited the clinical wards of Rheumatology and Internal Medicine of the HCPA, Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre, Hospital São Lucas (PUC), health centers and a few private offices in the city of Porto Alegre. Healthy women were indicated for patients with RA, in preferential order: sisters and cousins, in the same age bracket, trying to match the two groups in terms of genetic and ethnic features.

Women with situations previously defined as determinant of bone loss or increase were excluded: diseases (diabetes mellitus, hyperthyroidism, hyperparathyroidism, Cushing's syndrome, hypogonadism, precocious menopause, poor absorption syndrome or chronic diarrheas and renal failure) or chronic use of medical drugs (anticoagulants, anticonvulsivants, bisphosphonates, and calcitonin) (18).

The two groups were evaluated by a single examiner, the author. The patients with RA were evaluated at entry, and one and two years later, and the healthy women at entry and two years later. They were informed of the risks and benefits and signed a consent form. This study was approved by ethical research committee of the HCPA.

The independent variables were evaluated as follows:

1. Questionnaire, for clinical and gynecological evaluation (regularity of menses, age of menarche, nulliparity, number of gestations, and use of oral contraceptives [OCC]), habits (smoking, drinking, daily intake of calcium) and history of self fractures and family (19).

2. Body weight and height checked on the day of performance of bone densitometry, in the same previously calibrated scales.
3. Physical activity, according to Telama and Wilson (20, 21), according to sympathetic response: daily activities: light, moderate and intense, and leisure activities.
4. RA severity criteria: age at onset of disease, disease duration, and presentation mode (sudden or insidious), course of disease (progressive or intermittent), extra-articular manifestations (ocular, nodules, serositis, respiratory, cardiovascular, vasculitis, amyloidosis, adenopathies, neurological and others) and Steinbrocker' functional classification (22). The radiological evaluation of hands and feet for staging was according to Larsen (23), and of cervical spine for evaluation of atlantoaxial subluxation. X-rays were analyzed by the radiologists' team of HCPA, without previous knowledge of the patients' BMD. The laboratory evaluation included the antinuclear factor by the method of human epithelioma cell culture (HEP-2) (24) and the Rheumatoid Factor, titration, by the method of nephelometry (25).
5. Inflammatory activity of RA criteria: fatigue, anorexia, unplanned weight loss, fever, adenomegaly, time of morning stiffness in the last three days, and number of painful and swollen joints, according to ACR 66 recommendations (26, 27), evaluation of the patient concerning pain and general evaluation by the patient and by the physician of arthritis activity, through a visual analogical scale (VAS), with scores from 0 to 10. Laboratory evaluation: blood count for anaemia, blood sedimentation speed (BSS), and Reactive-C Protein (28). The criterion of disease activity developed by the EULAR

(European League Against Rheumatism) was used through calculation of DAS (Disease Activity Score) (29) as follows:

$$DAS = 0.54(\sqrt{RAI}) + 0.065(Sw + s) + 0.033(VSG) + 0.0072(GH)$$

, where RAI is the articular index of Ritchie, (Sw+s) is the number of swollen joints, and GH is pain score by VAS, from 0 to 10. The following ranges were used: $DAS \leq 2.4$ little activity; $2.4 < DAS \leq 3.7$ moderate activity and $DAS > 3.7$ high activity.

6. Glucocorticoid and disease modifying drugs: phosphate and hydroxichloroquine, metotrexate, gold salts, azathioprine and sulfasalazine, with regard to time of use in months, mean dose for the last six months (mg/day), and time of discontinuation in months. As to GC, total cumulative dose was also noted.

7. Bone remodeling: serum calcium, phosphorus, parathormone (PTH), alkaline phosphatase, osteoclastin, tartrate-resistant acid phosphatase, and urinary calcium in 24h.

The dependent variable, bone mineral density (BMD) was evaluated through dual energy or dual-photon X-rays absorptionmetry (DXA) of the lumbar spine, femoral neck, Ward region, and trochanter. The World Health Organization (WHO) criteria for classification of BMD (30) were used: NORMAL: T-score up to -1 Standard Deviation (SD); OSTEOPENIA: T-score between -1 and -2.5 SD; OSTEOPOROSIS: T-score below -2.5 SD. In order to evaluate significant changes in BMD, leading to osteopenia in the four sites analyzed over one to two years, the difference in the T-score value in these areas was calculated at three moments for RA (beginning, end of 1st year, and end of 2nd year) and at two moments for healthy women (beginning and end of 2nd year). In this study, all exams were performed in the same equipment (DPX-ALPHA #8035 LUNAR) run by the same operator. Daily calibration test was performed and the precision was checked through the *phantom* of lumbar spine twice a week. The *phantom* ranged from 1.250 to 1.292, with mean of 1.2, standard deviation 0.073,

and variability coefficient (VC) 0.005 at the beginning. Two years later, variation was from 1.248 to 1.291, mean 1.273, standard deviation 0.0112 and VC 0.009. The *in vivo* precision was assessed in short term (one week) in 5 volunteers and in long term (two years) in the same volunteers. It presented the following CVs: 0.15 in lumbar spine and 2.78 in femoral neck; in the long term: 1.03 in lumbar spine and 1.448 in femoral neck. All of the exams were analyzed and interpreted by the same physician.

Statistical Analysis

Fischer's exact test was used to evaluate BMD alterations over two years between healthy women and RA patients. Mann-Whitney test was used to evaluate alterations in non-parametric variables between the two groups. Student's t-test was used to compare BMD means between the groups two years later. Chi-square test was used to analyze the variation of the T-scores in the four sites analyzed from the beginning to the second moment (two years later) and considering the shift from the normal category to osteopenia and vice-versa. Kruskal-Wallis test was used to analyze the difference between T-scores in the four areas in isolation. In order to evaluate associations between the dependent variable, variation or not of BMD, and independent variables, physical activity and groups RA and healthy women, logistic regression was used. Also, Pearson's and Spearman's correlation tests were performed between smoking score, glass of milk and weight and the difference of initial and final BMD in the four sites analyzed. Analysis of variance of repeated measures was used to compare T-score variation in the four areas analyzed at the three moments, followed by Tukey's test of multiple comparisons, identifying possible risk factors. Level of significance adopted was 0.05.

RESULTS

Seventy-one patients with RA and 29 healthy women were studied. No statistically significant differences were observed between the groups concerning the general variables analyzed: age, race, weight, height and gynecological history, except for daily intake of calcium, in which RA patients drank more glasses of milk daily than healthy women (Table 1). Loss of 7 patients (9%) was recorded in the RA group and of 9 women (24%) in the healthy group during the two years of study.

Physical activity (Table 1): It has been observed that 17.3% of RA patients were working outside the home. In healthy women group, only one did not work outside the home, with a significant difference between the groups ($p=0.044$). Sedentarianism was associated with osteopenia ($p= 0.044$). The performance of light tasks was not different in the two groups. Moderate intensity tasks were more frequent in healthy women group, with 65% in this group and 25% in RA group ($p=0.004$). Moderate activity was a factor in the maintenance of normal bone mass. There was 50% reduction of relative risk for osteopenia in RA who had moderate activity (Table 2). As regards the practice of leisure activities, there was no difference between the groups. Over two years, there was no variation in these categories evaluated within each group.

Fracture: there was no report of fracture in the two groups during the two years of the study.

Drugs with potential effect on bone mass: in RA group, 6.4% used thiazides, 80% of these for less than one year; 5% used calcium carbonate for 11 ± 8.7 months, at doses of 150 ± 190 mg/day. None of the healthy women used this medication. The percentage of RA patients and healthy women using OCC was 80% and 87%, respectively, without significant difference. In neither of the groups these variables were related to T-score variation.

Glucocorticoids: Forty-eight (71.8%) patients used prednisone, 20 (28.5%) did not use any GC, and 2 (2.9%) used deflazacort. Time of use varied from 1 to 102 months, with mean of 16.54 ± 27.64 months. Daily dose varied from 1 to 15 mg, with mean of 7.27 ± 3.51 mg/day. Total cumulative dose varied from 600 to 74,500, with mean of $12,793 \pm 14,022$ mg. In comparison between patients using GC with those that did not, there was a difference only in number of painful joints ($p < 0.001$). T-scores variations were compared between the three groups, patients using GC, those who did not, and healthy women. In lumbar spine, healthy women's BMD was greater than in those who used GC ($p = 0.024$); in trochanter, BMD of women who did not use GC was greater than that of women who used it ($p = 0.037$). Dose of corticoid was risk factor for osteopenia only in Ward region ($p = 0.05$).

Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs): Thirty nine (55%) patients used methotrexate at a mean dose of 13.53 ± 3.84 mg/week, and mean time of use was 30.31 ± 17.88 months. T-scores variations were compared between the three groups, patients using methotrexate, those who did not, and healthy women. No significant differences were found.

Activity and severity of disease (Table 3): The mean DAS for all of patients was 18.79 ± 16.24 . 92.3% of the patients had DAS above 3.7. Pain score through VAS was 4.97 ± 3.16 . These variables were not significantly different between the initial and final moments. There was a direct relation between time of disease and T-score reduction in lumbar spine and trochanter. There was an inverse relation between body weight and T-score reduction in all regions tested, except for Ward region. RA and weight were not related, the relative risk was 2.0; IC [0.81-7.10]. By ANOVA of repeated measures, weight was risk factor for osteopenia in lumbar spine ($p = 0.014$), femoral neck ($p = 0.046$), and trochanter ($p = 0.048$). Patients weighing less than 50 kg had risk for osteopenia in lumbar spine ($p = 0.02$). When T-score variation between the initial and final moments was analyzed, a high DAS ($p = 0.46$) and a

high medical evaluation score ($p=0.036$) were identified as risk factors for osteopenia in trochanter. There was no record of atlantoaxial subluxation during the two years.

Markers of bone remodeling: all of the patients had results within the normal range, with no variation along two years.

Mineral bone density: Along the two years, RA patients showed T-score reduction, presenting osteopenia ($p=0.054$). Of the 71 patients, 15 presented osteopenia in at least one of the analyzed sites; while among the 29 healthy women, only 2 presented osteopenia. The incidence of osteopenia was 21% for RA patients and 7% for healthy women (0.068). The relative risk was 3.06; IC [0.75-12.56].

Two years later, mean BMD in lumbar spine ($p=0.006$) and femoral neck ($p,0.033$) were smaller in RA patients than in healthy women (Table 4).

RA patients had significant reduction in the femoral neck's T-score ($p=0.045$) and Ward region ($p=0.05$) along two years as compared to healthy women, who presented a significant increase in Ward's T-score (Figure 1).

As T-score variation was analyzed at the four sites in isolation along two years, it was apparent that sedentarianism caused osteopenia in lumbar spine ($p=0.006$) and trochanter ($p=0.017$); the same individuals lost bone mass in the two regions (Figure 2).

Through logistic regression, and controlling for independent variables, sedentarianism was risk factor for osteopenia ($p=0.01$), with relative risk of 1.6 IC[1.24-1.73]. Sedentary patients predominated in RA group ($p=0.044$).

When T-score variation was compared at the three moments in RA group, using variance analysis of repeated measures, a significant reduction was observed in femoral neck ($p=0.04$) and Ward region ($p=0.03$). There was no difference in trochanter ($p=0.94$) and

lumbar spine, where reduction of the mean was observed, but there was also a variation in standard deviation, suggesting progressive bone loss, although mild, without significance ($p=0.16$) (Figure 3).

Variance analysis for repeated measures identified the following risk factors for osteopenia in four regions analyzed (Table 5):

Lumbar spine: as the three moments were compared, only body weight was found to be risk factor ($p=0.014$), identifying as group of risk patients with body weight below 50 Kg ($p=0.02$). As we compared the beginning of the study and the end of year 2, sedentarianism ($p=0.036$) and continuous weight ($p=0.037$) were identified as risk factors.

Femoral neck: only continuous weight was identified as risk factor ($p=0.046$); categorization of weight $>$ or $<$ 50kg was not significant.

Ward region: smoking score ($p=0.015$), mean dose of corticoid ($p=0.05$) and RA group ($p=0.054$) were identified as risk factors as the initial and final moments were compared.

Trochanter: continuous weight ($p=0.048$) was identified as risk factor; categorization of weight $>$ or $<$ 50 kg was not significant in analyzing the three moments. When only the initial and final moments were compared, sedentarianism ($p=0.006$), high DAS ($p=0.046$) and high score in medical evaluation ($p=0.036$) were identified as risk factors. When we exclusively focused RA patients who progressed from normal bone mass to osteopenia (15 patients), it was found that all of them had active disease at the beginning of the study, remaining so for two years, without any change in GC dose, body weight or physical activity. In RA patients who progressed from osteopenia to normal bone mass (3 patients), the opposite was observed, and all presented mild and controlled disease, with or without GC.

DISCUSSION

In this study, RA women suffered progressive bone loss, progressing to osteopenia, even in premenopausal period, as compared to healthy women. This suggests that RA induces bone loss regardless of estrogen deficiency.

It was demonstrated that RA patient had smaller bone density than healthy women in proximal femur at the time of the first evaluation (16). The femur must be used as an indicator of bone loss induced by RA because it is the most vulnerable site to the disease (12, 13). In comparing BMD between the initial and final moments, bone mass loss in proximal femur was shown to be progressive.

Low weight was risk factor for osteopenia in all regions except Ward. Weight below 50 kg was a threshold of risk in lumbar spine, which had already been found in the cross-sectional study (16). Weight is not only a constitutional factor but also a disease activity factor (28), indicating contribution of inflammatory process in reduction of BMD in RA patients. Most of the patients presented parameters for disease activity, especially those that progressed from normal bone mass to osteopenia. However, this participation appears to be mild relevant, as the variables which determine severity and activity of disease were risk factors for osteopenia only in trochanter.

GC use influenced bone mass only in Ward region, where there is a predominance of trabecular bone, as in lumbar spine, the site most affected by GC-induced osteoporosis (4, 31). In lumbar spine, patients using GC reduced T-score as compared to healthy women, thus confirming the finding of the cross-sectional study and showing that GC was an independent factor of bone mass in these regions. The patients who came to present normal bone mass had the disease under control, independently of being using GC. As the patients using and those who did not use GC were compared, there was a T-score reduction in those using GC only in trochanter. Therefore, despite inducing bone loss in regions that are richer

in trabecular bone, such as lumbar spine and Ward region, use of GC was not a determinant factor of bone loss in RA patients.

The most significant economic consequence of RA is reduction in ability to sustain and perform a professional activity, because of functional disability secondary to disease, i.e. stop working due to disease. The prevalence ranges from 13% in six months to 60 % after 15 years (32), reaching 90% after 30 years of disease (33). In United Kingdom, RA patients are 32 times more likely to stop working than healthy controls (34). However, in this study, the opposite was found: in two years, RA patients worked more outside home. There was a predominance of healthy women in moderate activity and this was a protective factor of bone loss. In RA patients who had moderate activity, there was a reduction in risk for osteopenia in 50% of patients, showing that physical activity prevents bone loss.

RA patients exercise less (11, 35). The predominance of sedentarianism was confirmed in RA group. It was related to osteopenia in all regions analyzed. Sedentary women with RA are 1.6 more likely to develop osteopenia than healthy women. It is clear that bone mass in RA has sedentarianism as one of its main causes, imposed through the functional disability secondary to disease.

RA women drank more milk than healthy ones, but this was not a protective factor in this population, probably because this is still an inadequate daily intake and has little influence in bone remodeling.

Smoking was associated with osteopenia only in Ward region, and thus does not represent a major risk factor in this population.

The population studied was mostly white race, as this is the predominant race in the population of Rio Grande do Sul. The age bracket was adequate to the aim of the study, as it included women in bone mass peak, before the beginning of involutinal bone mass or

secondary to estrogenic deficiency. An effort was made to maintain genetic homogeneity in two groups, since inheritance determines 70 % of bone mass (36), and thus healthy women were from the same family of the patient, either a sister or a first cousin. Not all patients had a relative to indicate, and that is why the number of healthy women was smaller than in RA group. RA patients kept in touch with the care and follow-up centers, making it easier to locate and monitor their measures at one and two years.

CONCLUSION

RA is associated with osteopenia in premenopausal women, with an incidence of 1/5 women. The site of osteopenia was the proximal femur. RA patients are more sedentary, and sedentarianism increased the risk of osteopenia by 1.6 times. Moderate physical activity was an independent protective factor for osteopenia. Low weight was also an important risk factor. Inflammatory activity and severity of disease had influence on bone loss just in trochanter area during two years. GC was an independent risk factor for bone loss in lumbar spine and in Ward region. Smoking did not appear to be a risk factor in this population. RA patients must be stimulated to engage in moderate physical activity and to control weight loss, controlling disease activity. These measures can help the prevention of osteoporosis and fractures, thus improving quality of life of these patients.

REFERENCES

1. Kelley W, in Text Book of Rheumatology, WBS Company, Editor. 2005: Philadelphia.
2. Njeh CF and Genant HK, Bone loss. Quantitative imaging techniques for assessing bone mass in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*, 2000. 2(6): p. 446-50.
3. Michel BA, et al., Fractures in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors. *J Rheumatol*, 1993. 20(10): p. 1666-9.
4. van Staa TP, et al., Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)*, 2000. 39(12): p. 1383-9.
5. Eastell R, et al., A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med*, 1998. 244(4): p. 271-92.
6. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum*, 2001. 44(7): p. 1496-503.
7. Sambrook P, et al., Osteoporosis with low dose corticosteroids: contribution of underlying disease effects and discriminatory ability of ultrasound versus bone densitometry. *J Rheumatol*, 2001. 28(5): p. 1063-7. Zochling J and L March, First do no harm--a bone of contention in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2002. 29(9): p. 1818-20.
8. Goldring SR and Gravallesse EM, Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: diagnosis and therapeutic implications. *Arthritis Res*, 2000. 2(1): p. 33-7.
10. Goldring SR, Bone-Synovium Interaction. *Clin Orthop*, 2004(427 Suppl): p. S27-36.
11. Orstavik RE, et al., Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population-based controls. *Arch Intern Med*, 2004. 164(4): p. 420-5.

12. Cortet B, et al., Factors influencing bone loss in rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol*, 2000. 18(6): p. 683-90.
13. Sinigaglia L et al, A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*, 2000. 27(11): p. 2582-9.
- 14- Kalla AA, et al., Trabecular bone density in premenopausal rheumatoid arthritis patients. *S Afr Med J*, 2002. 92(1): p. 62-8.
15. Gourlay ML and Brown SA, Clinical considerations in premenopausal osteoporosis. *Arch Intern Med*, 2004. 164(6): p. 603-14.
16. Tourinho TF et al, Artrite Reumatóide: evidência de perda óssea em mulheres na menacme com e sem uso de glicocorticóides, in Programa de pós graduação Clínica Médica. 2001, Universidade Federal do Rio Grande do Sul: Porto Alegre-RS.
17. Arnett FC, et al., The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1988. 31(3): p. 315-24.
18. Tourinho TF, Prevenção da osteoporose, in Medicina Interna, A Brandão, Editor. 1998, Revinter: Rio de Janeiro. p. 277-84.
19. Lems WF, et al., Methods to score vertebral deformities in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*, 1997. 36(2): p. 220-4.
20. Telama R, et al., Atherosclerosis precursors in Finnish children and adolescents. X. Leisure-time physical activity. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 1985. 318: p. 169-80.
21. Wilson PW, et al., Assessment methods for physical activity and physical fitness in population studies: report of a NHLBI workshop. *Am Heart J*, 1986. 111(6): p. 1177-92.
22. Steinbrocker OCT, and Batterman RC, Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA*, 1949. 140: p. 659-62.
23. Kaye JJ, Radiographic assessment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 1995. 21(2): p. 395-406.

24. Fritzler MikWea, Immunofluorescent antinuclear antibody test, in Text Book of Rheumatology, W Company, Editor. 2005: Philadelphia.
25. Smolen JS, Rheumatoid Arthritis, in Manual of Biological Markers of Disease, van Venrooy W, Maini RN, Editor. 1996, Kluwer Academic Publishers. p. 1-18.
26. Smolen JS, et al., Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum*, 1995. 38(1): p. 38-43.
27. Felson DT, et al., The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum*, 1993. 36(6): p. 729-40.
28. Harris Jr. ED, in Rheumatoid Arthritis, WS COMPANY, Editor. 1997: Philadelphia, Pennsylvania. p. 281.
29. van Riel PL, van Gestel AM, and van de Putte LB, Development and validation of response criteria in rheumatoid arthritis: steps towards an international consensus on prognostic markers. *Br J Rheumatol*, 1996. 35 Suppl 2: p. 4-7.
30. Kanis JA, Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int*, 1994. 4(6): p. 368-81.
31. Nishimura J and Ikuyama S, Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *J Bone Miner Metab*, 2000. 18(6): p. 350-2.
32. Makisara GL and Makisara P, Prognosis of functional capacity and work capacity in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 1982. 1(2): p. 117-25.
33. Yelin E, Henke C, and Epstein W, The work dynamics of the person with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1987. 30(5): p. 507-12.
34. Verstappen SM, et al., Overview of work disability in rheumatoid arthritis patients as observed in cross-sectional and longitudinal surveys. *Arthritis Rheum*, 2004. 51(3): p. 488-97.

35. Kazkaz H, Johnson D, Kerry S, Chinappen U, Twwed K, Patel S, Fall-related risk factors and osteoporosis in women with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2004. 43(10): p. 1267-1271.
36. Pocock NA, Hopper JL, Genetic determinants of bone mass in adults: A twin study. *J Clin Invest*, 1987. 80: p. 706.

Table 1: Comparison between RA patients and healthy women

Evaluated characteristics	RA (n=71)	Healthy (n=29)	p
Age (years: mean \pm SD)	38.10 \pm 6.62	38.29 \pm 6.25	0.877
Caucasian (%)	85.4	81.6	0.802
Weight (kg \pm SD)	62.68 \pm 12.56	65.50 \pm 16.37	0.395
Height (m \pm SD)	1.57 \pm 0.14	1.55 \pm 0.08	0.686
Calcium intake (glasses of milk \pm SD)	1.96 \pm 1.10	1.45 \pm 1.14	0.048*
Smokers (%)	21.7	23.2	0.981
Ex-smoker (%)	17.4	15.9	
Smoking Score (mean \pm SD)	3.44 \pm 6.25	9.25 \pm 8.13	0.203
Use of OCC (%)	80	87	0.384
Family history of fractures (%)	21.9	25.9	0.623
Physical activity: (%)			
Sedentarianism	17.3	3.4	0.044*
Mild	57.7	35	
Moderate	25	65	0.004*
Intense	0	0	
Does not exercise in leisure time (%)	74	66.7	

*p < 0.05

Table 2: Physical activity in RA patients and healthy women

	RA (n=71)	Healthy (n=29)	RR	IC
Sedentarianism	12	1	1	
Mild work	40	9	0.8	[0.7-1.07]
Moderate work	18	19	0.53	[0.37-0.76]*

*IC=95%

Table 3: Characteristics of disease (RA) in the patients studied

Characteristics of disease	
Age at onset (years \pm SD)	30 \pm 7,3
Time of disease (years \pm SD)	88 \pm 50
Painful joints \geq 2	58,8%
Swollen Joints \geq 1	60%
BSS \geq 20	42.7%
C-Reactive Protein \geq 6	80%
Functional class \geq I	30%
Morning stiffness \geq 15 minutes	35%
DAS \geq 3.7	92,3%
Hands X-rays \geq stage I	49%
Feet X-rays \geq stage I	42%
Pain Score by VAS	4.97 \pm 3.16

Table 4: Comparison between the BMD in RA patients and healthy women two years later

	RA	Healthy	
Region	BMD	BMD	P
L2-L4	1,135 \pm 0.125	1,216 \pm 0.149	0.006*
Femoral neck	0.919 \pm 0.136	0.987 \pm 0.151	>0.033*
Ward	0.838 \pm 0.170	0.924 \pm 0.188	0.097
Trochanter	0.755 \pm 0.115	0.808 \pm 0.143	0.140

*p< 0.05

Table 5: Risk factors for osteopenia through ANOVA of repeated measures, in RA

	Initial T-score	Final T-score	p
Osteopenia L2-L4			
Sedentary	-0.08 ± 1.02	-0.56 ± 1.02	0.036
Mild work	-0.15 ± 0.93	-0.29 ± 1.04	
<i>Continuous weight</i>			0.014
Weight ≤ 50.00	-0.84 ± 1.16	-0.70 ± 1.37	0.02
Weight > 50.00	-0.14 ± 1.07	-0.34 ± 1.22	
Osteopenia Neck			
<i>Continuous weight</i>			0.046
Osteopenia Ward			
<i>Smoking score</i>			0.015
<i>Mean dose of GC</i>			0.05
Osteopenia Trochanter			
Sedentary	-0.81 ± 1.28	-1.15 ± 1.40	0.006
Mild work	-0.19 ± 0.92	-0.14 ± 0.87	
Moderate work	0.38 ± 1.22	0.46 ± 1.24	
<i>Continuous weight</i>			0.048
Weight ≤ 50,00	-1.11 ± 0.77	-0.74 ± 0.87	
Weight > 50,00	-0.00 ± 0.96	-0.05 ± 1.06	
<i>High DAS</i>			0.046
<i>High pain score (VAS)</i>			0.036

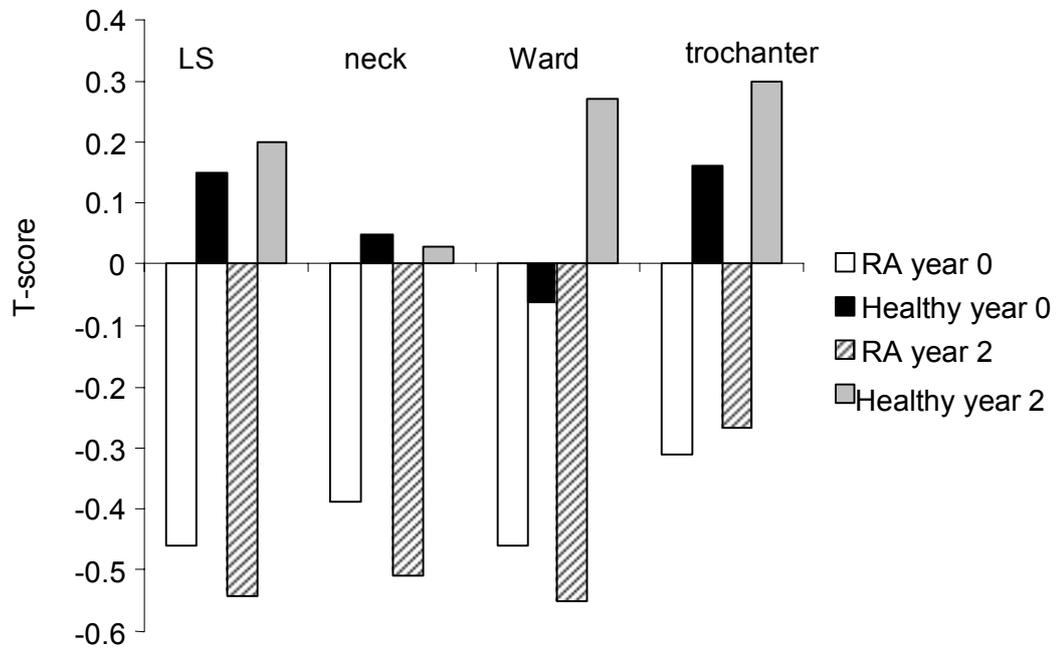


FIGURE 1: Comparison of T-score variation between RA patients and healthy women for two years

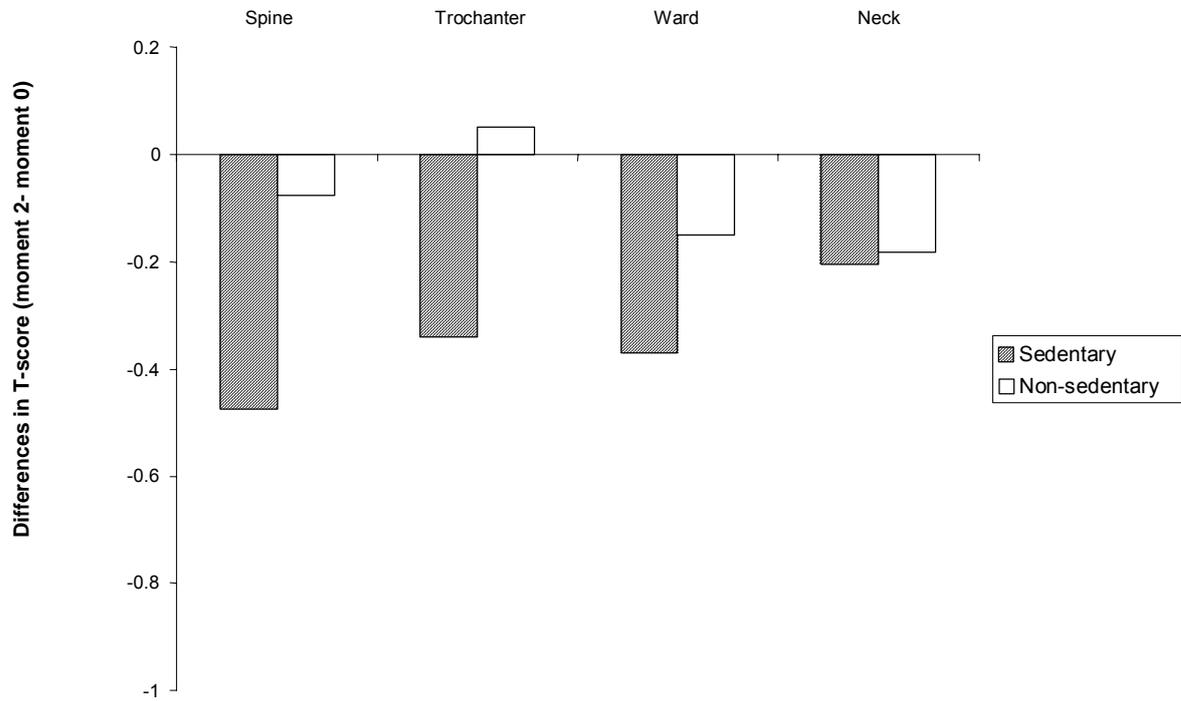


FIGURE 2: T-score variation in the four regions in sedentary and non-sedentary RA patients (OSTEOPENIA X SEDENTARIANISM)

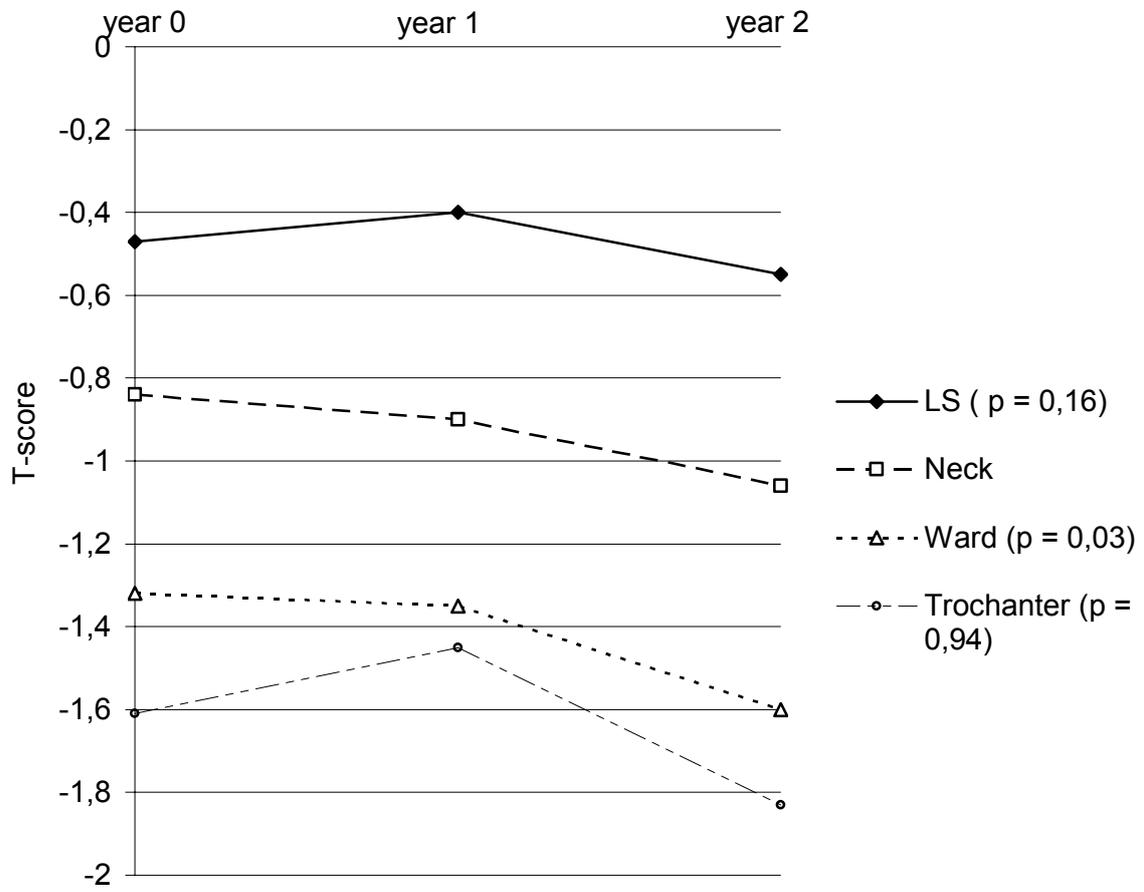


FIGURE 3: T-score variation at the three times evaluated in RA patients

ATIVIDADE FÍSICA PREVINE PERDA ÓSSEA EM MULHERES NA PRÉ-MENOPAUSA COM ARTRITE REUMATÓIDE: ESTUDO DE COORTE

Tourinho TF*, Brenol JCT**, Stein A***

* Professora assistente da disciplina de Reumatologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

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

*** Professor titular da disciplina de Epidemiologia, departamento de Medicina Preventiva da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre e Professor do Curso de Pós Graduação em Saúde Coletiva da ULBRA, Porto Alegre, Rio Grande do sul, Brasil

Endereço para correspondência da autora responsável: Tatiana Freitas Tourinho.

Av Eduardo Prado, n. 695, casa 29. Cavalhada, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

CEP: 91751-000

E-mail: tatianft@yahoo.com.br

RESUMO

Objetivo: Comparar perda óssea e influência da atividade física entre mulheres na pré-menopausa com Artrite Reumatóide (AR) e sem AR ao longo de dois anos. *Pacientes:* Foram incluídas mulheres na pré-menopausa com critérios do Colégio Americano de Reumatologia para AR. Excluídas situações causadoras de osteoporose, exceto glicocorticóide (GC) e fumo. *Métodos:* Estudo de coorte, no qual foram obtidos no início, um e dois anos depois, dados sobre AR e fatores de risco para osteoporose, exame físico, exames complementares e DXA de coluna e fêmur. As pacientes indicaram uma familiar sem exposição à AR para controle. Análise estatística: teste de Fischer, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, Chi quadrado, coeficiente de Pearson e Spearman, regressão logística e ANOVA de medidas repetidas. *Resultados:* Avaliou-se 29 mulheres sem AR e 71 pacientes, 85% caucasóides, com $38 \pm 6,6$ anos, duração da doença: 88 ± 50 meses. 71,8% usavam GC, dose diária: $7,3 \pm 3,5$ mg. Houve redução do T-score no colo do fêmur ($p=0,04$) e na região de Ward ($p=0,05$) nas pacientes com AR com incidência de 21% de osteopenia. ANOVA de medidas repetidas identificou fatores de risco para osteopenia: 1) Coluna: sedentarismo e baixo peso; 2) Colo do fêmur: baixo peso; 3) Ward: fumo e dose média do GC; 4) Trocanter: sedentarismo, baixo peso, DAS elevado e nota para dor elevada. Sedentarismo determinou risco relativo de 1,6 (IC=1,24-1,73) para osteopenia em AR, e atividade física moderada reduziu esse risco em 50%. *Conclusão:* Mulheres na pré-menopausa com AR perderam mais massa óssea que mulheres sem AR em dois anos, especialmente no fêmur proximal. Sedentarismo e baixo peso foram os principais fatores associados à perda. Atividade física reduziu perda óssea. Condutas terapêuticas e preventivas precoces devem ser estimuladas.

PALAVRAS CHAVE: Artrite Reumatóide, Densitometria óssea, Osteoporose, Glicocorticóide.

INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença que acomete cerca de 1% da população geral. Atinge preferencialmente mulheres a partir da quarta década de vida, aumentando a incidência após 50 anos, faixa etária na qual ocorre perda óssea involucional, especialmente em mulheres na pós-menopausa (1). Pacientes com AR têm menor massa óssea quando comparados a pessoas saudáveis e essa perda ocorre precocemente após início da doença. O melhor método para essa avaliação é através da medida da densidade mineral óssea (*bone mineral density*, BMD) pela densitometria com raios X ou DXA (2).

Michel e cols. (3) observaram que a existência prévia de osteoporose em pacientes com AR era importante fator de risco para fratura, independente do uso de glicocorticóide (GC). Alguns estudos mostram perda óssea com baixas doses de GC e outros sugerem que o controle da doença devido ao uso do GC pode amenizar a perda óssea (4). No entanto, é consenso que GC induz perda óssea, e essa perda depende da dose diária (5). Baseando-se nessa informação, o comitê inglês (6) e o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) (7) publicaram recomendações para prevenção e tratamento da osteoporose induzida pelo GC. O ACR recomenda o uso de vitamina D e cálcio em todos os pacientes com AR em uso de GC (7). Na prática, não se observa essa conduta como rotina, o que preocupa a comunidade científica que sugere aos clínicos e principalmente aos reumatologistas que tomem atitudes preventivas para a perda óssea em AR (8).

Três formas de perda óssea são identificadas na AR: *focal*, que afeta o osso subcondral subjacente; *periarticular* às articulações inflamadas, o osso das margens articulares; e *generalizada*, envolvendo o esqueleto axial e apendicular (9). A histopatologia da sinóvia de pacientes com AR indica que os osteoclastos participam da patogênese das erosões focais (10). TNF alfa (fator de necrose tumoral alfa), IL-1 (interleucina 1), RANKL (fator diferenciador de osteoclastos) e uma série de outros produtos dos linfócitos T ativados, macrófagos e fibroblastos sinoviais são fatores implicados na perda óssea local e sistêmica (10). Fatores contribuintes incluem perda da mobilidade física e força muscular associadas, uso de GC e mudanças hormonais na pós-menopausa. Pessoas com incapacidade física apresentam maior tendência ao sedentarismo, causando um desajuste na remodelação óssea (11). A perda óssea ocorre mais na região do fêmur proximal, é independente do GC, e parece ser influenciada por marcadores bioquímicos de remodelamento ósseo e de atividade inflamatória da doença (12).

Em um estudo em que se analisou a BMD de 925 mulheres com AR, a frequência de osteoporose foi de 28,8% na coluna e de 36,2% no fêmur, demonstrando ser o fêmur o local mais vulnerável à doença. As fraturas foram identificadas em 8% dos casos, com idade e dose cumulativa do GC como fatores de risco (13).

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

Existem poucos trabalhos na literatura evidenciando perda óssea em mulheres na pré-menopausa com AR (14, 15). Em um estudo transversal, encontramos menor BMD em mulheres na pré-menopausa com AR quando comparadas às sem AR (16). Neste estudo de coorte, acompanhamos esses dois grupos de mulheres ao longo de dois anos, avaliando a

doença, atividade física e densidade óssea e identificando perda óssea e fatores de risco relacionados.

MÉTODOS

Estudo de coorte realizado no Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de março de 1994 a maio de 2000.

Foram incluídas mulheres na pré-menopausa, de 18 a 46 anos, que preenchiam critérios para AR, segundo o ACR (17), com fator reumatóide positivo. As pacientes foram encaminhadas para o estudo quando atendidas nos ambulatórios de Reumatologia e Medicina Interna do HCPA, Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre, Hospital São Lucas da PUC, postos de saúde e alguns consultórios privados, na cidade de Porto Alegre. As mulheres sem AR foram indicadas pelas pacientes com AR: irmãs ou primas, na mesma faixa etária, na tentativa de parear os dois grupos do ponto de vista etário e genético.

Foram excluídas mulheres com situações determinantes de perda ou ganho de massa óssea: doenças (diabetes melitus, hipertireoidismo, hiperparatireoidismo, síndrome de Cushing, hipogonadismo, menopausa precoce, síndrome de má absorção ou diarreias crônicas e insuficiência renal) ou uso crônico de medicamentos (anticoagulantes, anticonvulsivantes, bisfosfonados e calcitonina) (18). As mulheres sem AR não podiam estar em uso de GC.

As pacientes com AR foram avaliadas no momento inicial, um e dois anos depois e as mulheres sem AR no momento inicial e dois anos depois pelo mesmo examinador, a autora do trabalho. Todas foram informadas dos riscos e benefícios e assinaram termo de consentimento. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do HCPA.

As variáveis independentes foram avaliadas da seguinte maneira:

1- Questionário, para avaliação clínica, gineco-obstétrica (regularidade menstrual, idade da menarca, nuliparidade, número de gestações e uso de anticoncepcional oral [ACO]), hábitos (fumo, uso de álcool, ingestão diária de cálcio na dieta) e história própria e familiar de fraturas (19).

2- Peso corporal e altura, verificados no dia da realização da densitometria óssea, na mesma balança aferida previamente.

3- Atividade física, segundo Telama e Wilson (20, 21), de acordo com a resposta simpática: sedentarismo, leves, moderadas e intensas em tarefas diárias no lar ou fora do lar e atividades de lazer.

4- Critérios de gravidade da AR: idade de início, tempo de duração, modo de apresentação súbito ou insidioso, curso progressivo ou intermitente, manifestações extra-articulares (ocular, nódulos, serosite, respiratórios, cardio-vascular, vasculite, amiloidose, neurológicos e outros) e classificação funcional de Steinbrocker (22). Avaliação radiológica de mãos, pés e retopés, para estadiamento segundo Steinbrocker (22), e coluna cervical para identificar subluxação atlanto-axial. As radiografias foram analisadas pelo grupo de radiologistas do HCPA, sem conhecimento prévio da BMD das pacientes. Na avaliação laboratorial foi pesquisado FAN (fator antinuclear), pelo método de cultura de células de epiteloma humano (HEP-2) (24) e Fator Reumatóide, titulação, pelo método de nefelometria (25).

5- Critérios de atividade inflamatória da AR: fadiga, anorexia, emagrecimento não planejado, febre, adenomegalias, tempo de rigidez matinal nos últimos três dias e número de articulações dolorosas e com edema, segundo recomendação do ACR 66 (26, 27). Avaliação do paciente quanto à dor e avaliação global do paciente e do médico quanto à atividade da artrite, através de escala analógica visual (VAS) com nota de 0 a 10. Avaliação laboratorial: hemograma para registro de anemia, velocidade de sedimentação globular (VSG) e Proteína C Reativa (28). Foi utilizado o critério de atividade da doença desenvolvido

pela EULAR (*European League Against Rheumatism*), através do cálculo do DAS (*Disease Activity Score*) (29), cuja fórmula é a seguinte:

$$DAS = 0,54(\sqrt{RAI}) + 0,065(S_{wj} + s) + 0,033(VSG) + 0,0072(GH)$$

Onde RAI é índice articular de Ritchie, (Sw+s) é o número de articulações com edema e GH é a nota para dor pela VAS, de 0 a 10. Considera-se: $DAS \leq 2,4$ pouca atividade; $2,4 < DAS \leq 3,7$ moderada atividade, e $DAS > 3,7$ alta atividade.

6- Glicocorticóide (GC) e drogas modificadoras da doença (DMARDS): fosfato e hidroxiquina, metotrexate, sais de ouro, azatioprina e sulfasalazina, quanto ao tempo de uso em meses, dose média nos últimos seis meses em mg/dia e tempo de parada em meses. Quanto ao GC, também foi registrada a dose total cumulativa em mg.

7- Remodelamento ósseo: cálcio, fósforo, paratormônio (PTH), fosfatase alcalina, osteocalcina e fosfatase ácida tartarato resistente séricos e calciúria de 24 horas.

A variável dependente, densidade mineral óssea (BMD), foi avaliada por absorptiometria duo-energética ou duo-fotônica por raios X (DXA) da coluna lombar, colo do fêmur, região de Ward e trocanter. Seguiu-se a recomendação da OMS (Organização Mundial da Saúde) para os critérios de classificação da BMD (30): NORMAL: T-score até -1 Desvio Padrão (DP); OSTEOPENIA: T-score entre -1 e - 2,5 DP; OSTEOPOROSE: T-score abaixo de - 2,5 DP. Para avaliar mudança significativa da BMD, causando osteopenia nas quatro regiões analisadas, ao longo de um e dois anos, foi calculada a diferença do valor do T-score nessas regiões, nos três tempos medidos para AR (início, final do 1º ano, e final do 2º ano) e dois tempos para as mulheres sem AR (início e final do 2º ano). Todos os exames foram realizados no mesmo aparelho DPX-ALPHA #8035 LUNAR, pelo mesmo operador. Foi realizado teste de calibração diário e avaliada a precisão através do *phantom* da coluna lombar, duas vezes por semana. O *phantom* apresentou variação de 1,250 a 1,292; com

média de 1,2; desvio padrão de 0,073 e coeficiente de variabilidade (CV) de 0,005; no momento inicial. Dois anos após, a variação foi de 1,248 a 1,291; com média de 1,273; desvio padrão 0,012 e CV de 0,009. A precisão in vivo foi avaliada em curto prazo (uma semana) em 5 voluntários e em longo prazo (dois anos) nos mesmos voluntários. Apresentou os seguintes CV: em curto prazo: 0,15 na coluna lombar e 2,78 no colo do fêmur; em longo prazo: 1,03 na coluna lombar e 1,44 no colo do fêmur. Todos os exames foram analisados e interpretados pelo mesmo médico.

Análise estatística

Para avaliação da alteração do T-score ao longo de dois anos entre mulheres saudáveis e com AR foi realizado o teste exato de Fischer. Para avaliação das alterações das variáveis (não paramétricas) entre os dois grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para comparar as médias das BMD entre os dois grupos, dois anos depois, se utilizou o teste t de Student. Na análise da variação do T-score nos quatro sítios analisados do momento inicial para o momento final (dois anos depois) e considerando a mudança de categoria normal para osteopenia ou vice-versa, se utilizou o qui quadrado. Na análise da diferença entre os valores do T-score nos quatro sítios, isoladamente, se utilizou o teste de Kruskal-Wallis. Utilizou-se a regressão logística, para avaliar associações entre a variável dependente, alteração ou não da massa óssea, com as variáveis independentes, trabalho e os grupos AR e sem AR. Também foram realizados testes de correlação de Pearson e Spearman entre as variáveis: escore do fumo, copos de leite e peso com a diferença na massa óssea entre os momentos inicial e final nos quatro sítios analisados. Utilizou-se a análise de variância de medidas repetidas para a comparação da variação do T-score nas quatro regiões analisadas nos três momentos medidos, seguido do teste de comparações múltiplas de Tukey, identificando possíveis fatores de risco. O nível de significância adotado foi de 0,05.

RESULTADOS

Foram estudadas 71 pacientes com AR e 29 mulheres sem AR. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos quanto às variáveis gerais analisadas: idade, raça, peso, altura e história ginecológica, exceto na ingestão diária de cálcio, na qual as pacientes com AR tomavam mais copos de leite por dia que as mulheres sem AR (tabela 1). Na comparação entre pacientes com AR em uso de GC, AR sem GC e mulheres sem AR, nenhuma diferença foi encontrada quanto a essas variáveis.

Foi registrada perda de sete pacientes (9%) no grupo com AR e de nove mulheres (24%) no grupo de mulheres saudáveis, ao longo de dois anos.

Atividade física (tabela 1): Observou-se que 17,3% das pacientes com AR eram sedentárias e no grupo de mulheres sem AR apenas uma era sedentária. Foi significativa a diferença entre os grupos ($p=0,044$). A prática de tarefas leves não foi diferente nos dois grupos. A prática de tarefas moderadas foi mais frequente no grupo de mulheres sem AR, com 65% nesse grupo e 25% no grupo com AR ($p=0,004$). Sedentarismo se mostrou associado a osteopenia ($p=0,01$). Atividade de trabalho moderado foi fator de manutenção da massa óssea normal. Houve redução do risco relativo para osteopenia em 50% naquelas pacientes com AR que faziam atividade moderada (tabela 2), com redução do Risco Relativo = 0,47.

Quanto à prática de atividades de lazer, não houve diferença entre os grupos. Ao longo de dois anos, não houve diferença nessas categorias avaliadas, dentro de cada grupo.

Quando foram comparados os grupos AR em uso de GC, AR sem GC e sem AR, não houve diferença significativa entre eles quanto à prática de atividades físicas: $p = 0,115$.

Fratura: não houve relato de fratura, ao longo de dois anos, nos dois grupos.

Medicamentos com potencial efeito sobre a massa óssea: no grupo de pacientes com AR 6,4% usaram tiazídicos, 80% por tempo inferior a um ano; 5% usaram carbonato de cálcio, por $11 \pm 8,7$ meses, dose de 150 ± 190 mg/dia. Nenhuma mulher sem AR fez uso dessas medicações. O percentual de pacientes com AR e mulheres sem AR que usavam ACO foi de 80% e 87% respectivamente, sem diferença significativa. Em nenhum dos dois grupos essas variáveis se relacionaram com a variação do T-score.

Glicocorticóides: Quarenta e oito (67,6%) pacientes usavam prednisona, vinte (28,1%) não usavam GC e duas (2,8%) usavam deflazacort. O tempo de uso variou de 1 a 102 meses, com média de $16,54 \pm 27,64$ meses. A dose diária variou de 1 a 15 mg, com média de $7,27 \pm 3,51$ mg/dia. A dose total cumulativa variou de 600 a 74500, com média de 12793 ± 14022 mg. Na comparação entre as pacientes que usavam GC com as que não usavam, houve diferença apenas quanto ao número de articulações dolorosas ($p < 0,001$). Foram comparadas as variações do T-score dos três grupos entre si, as pacientes que usavam GC, as que não usavam e o grupo de mulheres sem AR. Na coluna lombar, a BMD das mulheres sem AR foi maior que das pacientes que usavam GC ($p = 0,024$); no trocanter, a BMD das pacientes que não usavam GC foi maior do que as que usavam GC ($p = 0,037$). Na região de Ward e do trocanter não houve diferença entre os grupos, com $p = 0,052$ e $0,054$ respectivamente. A dose média do GC foi fator de risco para osteopenia apenas na região de Ward ($p = 0,05$). Não houve associação entre GC e sedentarismo ($p = 0,115$).

Drogas modificadoras da doença (DMARDS): Trinta e nove (55%) pacientes faziam uso de metotrexate, com dose média de $13,53 \pm 3,84$ mg/semana, o tempo médio de uso foi de $30,31 \pm 17,88$ meses. Foram comparadas as variações do T-score dos três grupos entre si, pacientes que usavam metotrexate, pacientes que não usavam e mulheres sadias. Não foram encontradas diferenças significativas.

Atividade e gravidade da doença (tabela 3): A média do DAS para todas as pacientes foi $18,79 \pm 16,24$. 92,3 % das pacientes tiveram DAS acima de 3,7. O escore para dor pela VAS foi $4,97 \pm 3,16$. Essas variáveis não mostraram diferenças significativas entre o momento inicial e final. Houve relação direta entre o tempo de doença e redução do T-score nas regiões da coluna lombar e do trocanter. Houve relação inversa entre peso corporal e redução do T-score de todas as regiões analisadas, exceto Ward. AR e peso não demonstraram associação, o risco relativo foi 2,0; IC [0,81 - 7,10]. Na ANOVA de medidas repetidas, o peso foi fator de risco para osteopenia na coluna ($p=0,014$), no colo do fêmur ($p=0,046$) e no trocanter ($p=0,048$). Pacientes com peso abaixo de 50 kg tiveram risco de osteopenia na coluna lombar ($p=0,02$). Quando analisada a variação do T-score entre o momento inicial e o final, o DAS elevado ($p=0,046$) e a nota elevada da avaliação médica ($p=0,036$) foram identificados como fatores de risco para osteopenia no trocanter. Não houve registro de subluxação atlanto-axial, por dois anos.

Na comparação entre sedentárias e não sedentárias, a única variável de atividade que mostrou diferença quanto a osteopenia foi avaliação do médico, com $p= 0,049$.

Sedentarismo se associou com classe funcional, com $p= 0,035$, onde as sedentárias predominaram na classe III e as não sedentárias na classe I.

Marcadores do remodelamento ósseo: todas as pacientes apresentaram resultados dentro dos valores normais, sem variação por dois anos.

Densidade mineral óssea: Ao longo de dois anos, as pacientes com AR sofreram redução do T-score, apresentando osteopenia ($p=0,054$). Das setenta e uma pacientes, quinze apresentaram osteopenia em ao menos um dos quatro sítios analisados; enquanto das vinte e nove mulheres sem AR, apenas duas apresentaram osteopenia. A incidência de osteopenia foi de 21% para AR e de 7% para as sem AR ($p=0,068$). O risco relativo foi de 3,06; IC [0,75-12,56].

Dois anos após, as médias das BMD da coluna lombar ($p=0,006$) e do colo do fêmur ($p<0,033$) foram menores nas pacientes com AR que nas mulheres sem AR (Tabela 4).

As pacientes com AR mostraram redução significativa do T-score no colo femural ($p=0,045$) e na região de Ward ($p=0,05$) ao longo de dois anos em relação às mulheres sem AR, que mostraram aumento significativo do T-score na região de Ward (figura 1).

Na análise da variação do T-score nos quatros sítios isoladamente, ao longo de dois anos, foi evidente que sedentarismo se associou a osteopenia na coluna ($p=0,006$) e no trocanter ($p=0,017$); os mesmos indivíduos perderam massa óssea nas duas regiões (figura 2).

Através da regressão logística, sedentarismo foi fator de risco para osteopenia ($p=0,01$), com risco relativo de 1,6 IC [1,24 - 1,73], controlando para as variáveis independentes, trabalho e os grupos AR e sem AR. As sedentárias predominaram no grupo com AR ($p=0,044$) (figura 2).

Quando se comparou a variação do T-score nos três momentos, no grupo com AR, utilizando ANOVA de medidas repetidas, se observou redução significativa nas regiões do colo do fêmur ($p= 0,04$) e de Ward ($p= 0,03$). Não houve diferença no trocanter ($p= 0,94$) e na coluna lombar, onde se observou redução da média, mas também houve variação do desvio padrão, sugerindo perda óssea progressiva, mas leve, sem significância ($p=0,16$) (figura 3).

ANOVA de medidas repetidas identificou os seguintes fatores de risco para osteopenia nas quatro regiões analisadas (tabela 5): Na coluna lombar, quando foram comparados os três momentos, se observou apenas o peso corporal como fator de risco ($p=0,014$), identificando o grupo de risco, aqueles pacientes com peso abaixo de 50 kg ($p=0,02$). Ao se comparar o início e o final do 2º ano, se encontrou sedentarismo ($p=0,036$) e o peso contínuo ($p=0,037$) como fatores de risco.

No colo do fêmur, se observou apenas peso contínuo como fator de risco ($p=0,046$); a categorização de peso $>$ ou $<$ que 50 kg não foi significativa.

Na região de Ward, se observou: escore do fumo ($p=0,015$), média da dose de corticóide ($p=0,05$) e grupo AR ($p=0,054$) como fatores de risco, quando comparados os momentos inicial e final.

Na região do trocanter, na análise nos três tempos, se observou peso contínuo ($p=0,048$) como fator de risco; a categorização de peso $>$ ou $<$ que 50 kg não foi significativa; quando se comparou apenas o momento inicial e final, se observou sedentarismo ($p=0,006$), DAS elevado ($p=0,046$) e nota elevada da avaliação médica ($p=0,036$) como fatores de risco.

Quando se estudou exclusivamente, as pacientes com AR que evoluíram de massa óssea normal para osteopenia (quinze pacientes), se verificou que todas estavam com doença ativa no momento inicial, permanecendo assim por dois anos, sem mudança significativa na dose do corticóide, no peso ou na atividade física. Nas pacientes que evoluíram de osteopenia para massa óssea normal (três pacientes), se observou o oposto, todas apresentavam doença leve e controlada, com ou sem corticóide.

DISCUSSÃO

Neste estudo, mulheres com AR perderam massa óssea de forma progressiva, evoluindo para osteopenia, mesmo na pré-menopausa, quando comparadas a mulheres sem AR na mesma faixa etária. Isso sugere que AR induz perda óssea independente da deficiência estrogênica e da senilidade.

A perda óssea é mais marcante e progressiva no fêmur proximal. Já havia sido demonstrado que pacientes com AR apresentavam menor BMD que mulheres saudáveis no fêmur proximal no momento da primeira avaliação, no estudo transversal (16). O fêmur deve ser utilizado como sinalizador de perda óssea induzida pela AR por ser o local mais vulnerável à doença (12, 13).

Baixo peso foi fator de risco para osteopenia em todas as regiões, exceto Ward. Peso inferior a 50 kg foi limiar de risco na coluna lombar, confirmando o encontrado no estudo transversal (16). Peso corporal é um fator de risco conhecido, pois quanto menor a massa muscular menor a massa óssea.

O peso não é só fator constitucional como também fator de atividade de doença (28), indicando a participação do processo inflamatório na redução da BMD em pacientes com AR. A maioria das pacientes apresentava parâmetros para atividade da doença, especialmente aquelas que evoluíram de massa óssea normal para osteopenia. No entanto, as variáveis que determinam gravidade e atividade de doença (DAS elevado e nota elevada da avaliação médica) foram fatores de risco para osteopenia apenas na região do trocanter e tempo de doença se associou com perda óssea na coluna lombar e no trocanter.

GC influenciou na perda óssea apenas na região de Ward, onde há predomínio de osso trabecular como na coluna lombar, local mais acometido pela osteoporose induzida pelo GC (5, 31). Na coluna lombar, as pacientes que usavam GC sofreram redução do T-score em

relação às mulheres sem AR, confirmando o achado do estudo transversal (16) e demonstrando que GC foi determinante de perda óssea nessas regiões. As pacientes que passaram a apresentar massa óssea normal, apesar de serem em pequeno número, estavam com doença controlada, independente de estarem usando GC. Na comparação entre as pacientes que usavam com as que não usavam GC, houve redução do T-score naquelas que usavam GC, apenas na região do trocanter. Portanto, apesar de induzir perda óssea em regiões mais ricas em osso trabecular, como coluna lombar e região de Ward, o GC não foi o fator determinante de perda óssea em pacientes com AR, neste estudo.

A consequência econômica mais impactante da AR é a redução da habilidade em manter e realizar uma atividade profissional, por incapacidade funcional secundária à doença, ou seja, parar de trabalhar devido à doença. A prevalência varia de 13% em seis meses a 60% após quinze anos (32) e até 90% após trinta anos de doença (33). No Reino Unido, pacientes com AR têm 32 vezes mais chance de parar de trabalhar que controles saudáveis (34). Contudo, neste estudo se observou o contrário, em dois anos as pacientes com AR trabalhavam mais fora do lar. No entanto, houve predomínio de mulheres sem AR em atividades de trabalho moderado, que exige maior esforço físico, e este foi fator protetor de perda óssea. Nas pacientes com AR que faziam atividades moderadas, houve redução do risco de osteopenia em 50%, demonstrando que atividade física previne perda óssea.

Pacientes com AR fazem menos atividade física (11, 35). O predomínio de sedentárias foi maior no grupo com AR. Sedentarismo se relacionou com osteopenia em todas as regiões analisadas. Quanto mais sedentarismo, maior a perda óssea. Mulheres sedentárias com AR têm 1,6 vezes mais probabilidade de desenvolver osteopenia que mulheres sem AR. Portanto, o presente estudo evidenciou que a perda óssea em AR tem como uma das principais causas o sedentarismo, induzido pela incapacidade funcional secundária à doença.

As mulheres com AR tomavam mais leite que as sadias, mas esse não foi um fator protetor nessa população, provavelmente por ser uma ingestão diária ainda insuficiente e por ter fraca influência na alta remodelação óssea.

O fumo se associou a osteopenia apenas na região de Ward, não representando um fator de risco importante nessa população.

A população estudada foi na maioria de raça branca, devido esse ser o predominante na população do estado do Rio Grande do Sul. A faixa etária foi adequada ao objetivo do estudo, pois foram estudadas mulheres no pico de massa óssea, antes de iniciar a perda óssea involucional ou secundária à deficiência estrogênica. Houve a preocupação em manter os dois grupos homogêneos quanto à genética, que determina 70% da massa óssea (36), por isso as mulheres sem AR eram da mesma família da paciente com AR, irmã ou prima de primeiro grau. Nem todas as pacientes tinham familiares para indicar, por esse motivo, o grupo de mulheres sem AR foi menor que o grupo com AR. As pacientes com AR mantiveram vínculo com os centros de acompanhamento e tratamento, tendo sido mais fácil localizá-las e monitorizar as medidas em um e dois anos.

CONCLUSÃO

AR se associou a osteopenia em mulheres na pré-menopausa, com incidência de uma em cada cinco mulheres. O sítio de osteopenia foi o fêmur proximal. Pacientes com AR foram mais sedentárias, e o sedentarismo aumentou 1,6 vezes o risco de osteopenia. Atividade física moderada foi fator protetor independente, reduzindo 50% do risco de osteopenia em AR. Baixo peso também foi fator de risco importante. A atividade inflamatória e a gravidade da doença influenciaram a perda óssea apenas na região do trocanter, ao longo de dois anos. GC foi fator independente de perda óssea na coluna lombar e na região de Ward. Fumo não se destacou como fator de risco nessa população. Pacientes com AR devem ser estimuladas a fazer atividade física moderada e controlar a perda de peso, com controle adequado da atividade inflamatória da doença. Estas medidas podem auxiliar na prevenção de osteoporose e fraturas, melhorando assim a qualidade de vida destas pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kelley W, in Text Book of Rheumatology, WBS Company, Editor. 2005: Philadelphia.
2. Njeh CF and Genant HK, Bone loss. Quantitative imaging techniques for assessing bone mass in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*, 2000. 2(6): p. 446-50.
3. Michel BA, et al., Fractures in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors. *J Rheumatol*, 1993. 20(10): p. 1666-9.
4. Sambrook P, et al., Osteoporosis with low dose corticosteroids: contribution of underlying disease effects and discriminatory ability of ultrasound versus bone densitometry. *J Rheumatol*, 2001. 28(5): p. 1063-7
5. van Staa TP, et al., Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)*, 2000. 39(12): p. 1383-9.
6. Eastell R, et al., A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med*, 1998. 244(4): p. 271-92.
7. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum*, 2001. 44(7): p. 1496-503.
8. Zochling J and L March, First do no harm--a bone of contention in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2002. 29(9): p. 1818-20.
9. Goldring SR and Gravallesse EM, Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: diagnosis and therapeutic implications. *Arthritis Res*, 2000. 2(1): p. 33-7.
10. Goldring SR, Bone-Synovium Interaction. *Clin Orthop*, 2004(427 Suppl): p. S27-36.
11. Orstavik RE, et al., Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population-based controls. *Arch Intern Med*, 2004. 164(4): p. 420-5.

12. Cortet B, et al., Factors influencing bone loss in rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol*, 2000. 18(6): p. 683-90.
13. Sinigaglia L et al, A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*, 2000. 27(11): p. 2582-9.
- 14- Kalla AA, et al., Trabecular bone density in premenopausal rheumatoid arthritis patients. *S Afr Med J*, 2002. 92(1): p. 62-8.
15. Gourlay ML and Brown SA, Clinical considerations in premenopausal osteoporosis. *Arch Intern Med*, 2004. 164(6): p. 603-14.
16. Tourinho TF et al, Artrite Reumatóide: evidência de perda óssea em mulheres na menacme com e sem uso de glicocorticóides, in Programa de pós graduação Clínica Médica. 2001, Universidade Federal do Rio Grande do Sul: Porto Alegre-RS.
17. Arnett FC, et al., The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1988. 31(3): p. 315-24.
18. Tourinho TF, Prevenção da osteoporose, in Medicina Interna, A Brandão, Editor. 1998, Revinter: Rio de Janeiro. p. 277-84.
19. Lems WF, et al., Methods to score vertebral deformities in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*, 1997. 36(2): p. 220-4.
20. Telama R, et al., Atherosclerosis precursors in Finnish children and adolescents. X. Leisure-time physical activity. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 1985. 318: p. 169-80.
21. Wilson PW, et al., Assessment methods for physical activity and physical fitness in population studies: report of a NHLBI workshop. *Am Heart J*, 1986. 111(6): p. 1177-92.
22. Steinbrocker OCT, and Batterman RC, Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA*, 1949. 140: p. 659-62.
23. Kaye JJ, Radiographic assessment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 1995. 21(2): p. 395-406.

24. Fritzler MiKWea, Immunofluorescent antinuclear antibody test, in Text Book of Rheumatology, W Company, Editor. 2005: Philadelphia.
25. Smolen JS, Rheumatoid Arthritis, in Manual of Biological Markers of Disease, van Venrooy W, Maini RN, Editor. 1996, Kluwer Academic Publishers. p. 1-18.
26. Smolen JS, et al., Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum*, 1995. 38(1): p. 38-43.
27. Felson DT, et al., The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum*, 1993. 36(6): p. 729-40.
28. Harris Jr. ED, in Rheumatoid Arthritis, WS COMPANY, Editor. 1997: Philadelphia, Pennsylvania. p. 281.
29. van Riel PL, van Gestel AM, and van de Putte LB, Development and validation of response criteria in rheumatoid arthritis: steps towards an international consensus on prognostic markers. *Br J Rheumatol*, 1996. 35 Suppl 2: p. 4-7.
30. Kanis JA, Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int*, 1994. 4(6): p. 368-81.
31. Nishimura J and Ikuyama S, Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *J Bone Miner Metab*, 2000. 18(6): p. 350-2.
32. Makisara GL and Makisara P, Prognosis of functional capacity and work capacity in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 1982. 1(2): p. 117-25.
33. Yelin E, Henke C, and Epstein W, The work dynamics of the person with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1987. 30(5): p. 507-12.
34. Verstappen SM, et al., Overview of work disability in rheumatoid arthritis patients as observed in cross-sectional and longitudinal surveys. *Arthritis Rheum*, 2004. 51(3): p. 488-97.

35. Kazkaz H, Johnson D, Kerry S, Chinappen U, Twwed K, Patel S, Fall-related risk factors and osteoporosis in women with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2004. 43(10): p. 1267-1271.
36. Pocock NA, Hopper JL, Genetic determinants of bone mass in adults: A twin study. *J Clin Invest*, 1987. 80: p. 706.

Tabela 1: Comparação entre mulheres com AR e sem AR

Características Avaliadas	AR (n=71)	sem AR (n=29)	p
Idade (anos: média ± DP)	38,10 ± 6,62	38,29 ± 6,25	0,877
Caucasóides (%)	85,4	81,6	0,802
Peso (kg ± DP)	62,68 ± 12,56	65,50 ± 16,37	0,395
Altura (m ± DP)	1,57 ± 0,14	1,55 ± 0,08	0,686
Ingestão de cálcio (copos leite ± DP)	1,96 ± 1,10	1,45 ± 1,14	0,048*
Fumantes (%)	21,7	23,2	0,981
Ex-Fumantes (%)	17,4	15,9	
Escore do fumo (média ± DP)	3,44 ± 6,25	9,25 ± 8,13	0,203
Uso de ACO (%)	80	87	0,384
História familiar de fraturas (%)	21,9	25,9	0,623
Atividade física diária: (%)			
Sedentarismo	17,3	3,4	0,044*
Leve	57,7	35	
Moderado	25	65	0,004*
Intenso	0	0	
Não realiza atividade física de lazer (%)	74	66,7	

*p < 0,05

Tabela 2: Atividade física em mulheres com AR e sem AR

	AR (n=71)	sem AR (n=29)	RR	IC
Sedentarismo	13	1	1	
Trabalho leve	40	9	0,8	[0,7-1,07]
Trabalho moderado	18	19	0,53	[0,37-0,76]*

*IC=95%

Tabela 3: Características da doença (AR) nas pacientes estudadas

Características da Doença	
Idade de início (anos \pm DP)	30 \pm 7,3
Tempo de doença (meses \pm DP)	88 \pm 50
Articulações com dor \geq 2	58,8%
Articulações com edema \geq 1	60%
VSG \geq 20	42,7%
Proteína C Reativa \geq 6	80%
Classe funcional \geq I	30%
Rigidez Matinal \geq 15 minutos	35%
DAS \geq 3,7	92,3%
Raios X de mãos \geq estágio I	49%
Raios X de pés \geq estágio I	42%
Nota para dor pelo VAS	4,97 \pm 3,16

Tabela 4: Comparação entre as BMD de mulheres com AR e sem AR dois anos depois

Região	AR	sem AR	p
	BMD	BMD	
L2-L4	1,135 ± 0,125	1,216 ± 0,149	0,006*
Colo Fêmur	0,919±0,136	0,987±0,151	>0,033*
Ward	0,838±0,170	0,924±0,188	0,097
Trocanter	0,755±0,115	0,808±0,143	0,140

*p< 0,05

Tabela 5: Fatores de risco para osteopenia pela ANOVA de medidas repetidas, em AR

	T-score inicial	T-score final	p
Osteopenia L2-L4			
Sedentarismo	-0,08 ± 1,02	-0,56 ± 1,02	0,036
Trabalho Leve	-0,15 ± 0,93	-0,29 ± 1,04	
<i>Peso contínuo</i>			0,014
Peso ≤ 50,00	-0,84 ± 1,16	-0,70 ± 1,37	0,02
Peso > 50,00	-0,14 ± 1,07	-0,34 ± 1,22	
Osteopenia Colo			
<i>Peso contínuo</i>			0,046
Osteopenia Ward			
<i>Escore do fumo</i>			0,015
<i>Média da dose do GC</i>			0,05
Osteopenia Trocanter			
Sedentarismo	-0,81 ± 1,28	-1,15 ± 1,40	0,006
Trabalho Leve	-0,19 ± 0,92	-0,14 ± 0,87	
Trabalho Moderado	0,38 ± 1,22	0,46 ± 1,24	
<i>Peso contínuo</i>			0,048
Peso ≤ 50,00	-1,11 ± 0,77	-0,74 ± 0,87	
Peso > 50,00	-0,00 ± 0,96	-0,05 ± 1,06	
<i>DAS elevado</i>			0,046
<i>Nota para dor (VAS) elevada</i>			0,036

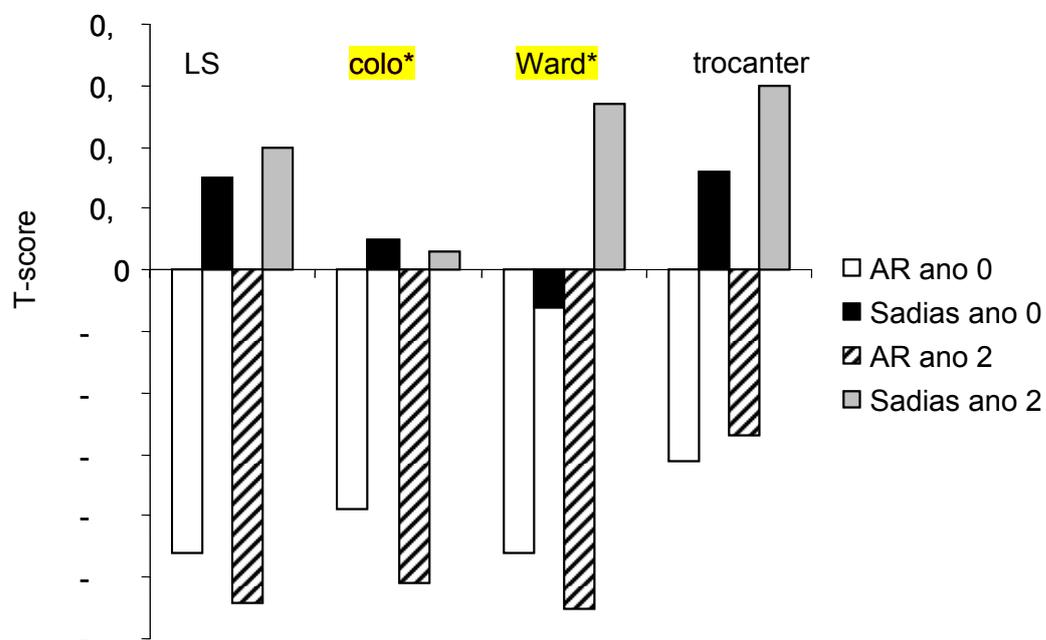


FIGURA 1: Comparação da variação do T-score entre AR e sem AR por dois anos

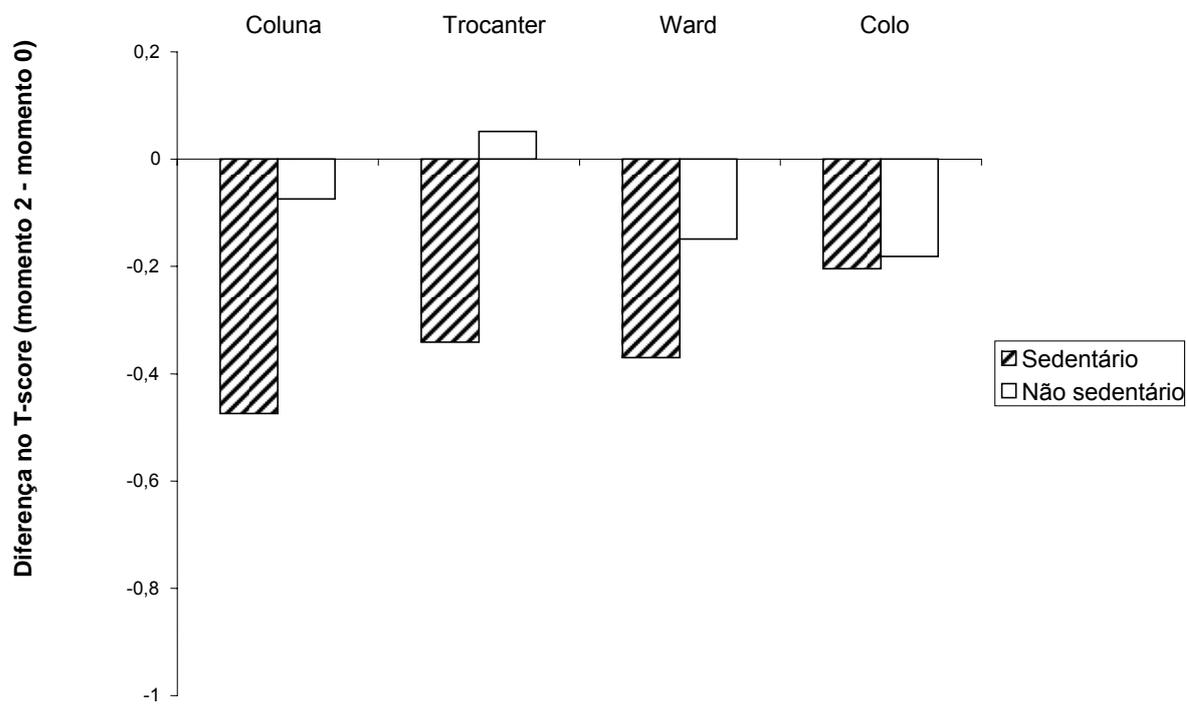


FIGURA 2: Variação do T-score nas quatro regiões nas pacientes com AR sedentárias e não sedentárias (OSTEOPENIA X SEDENTARISMO)

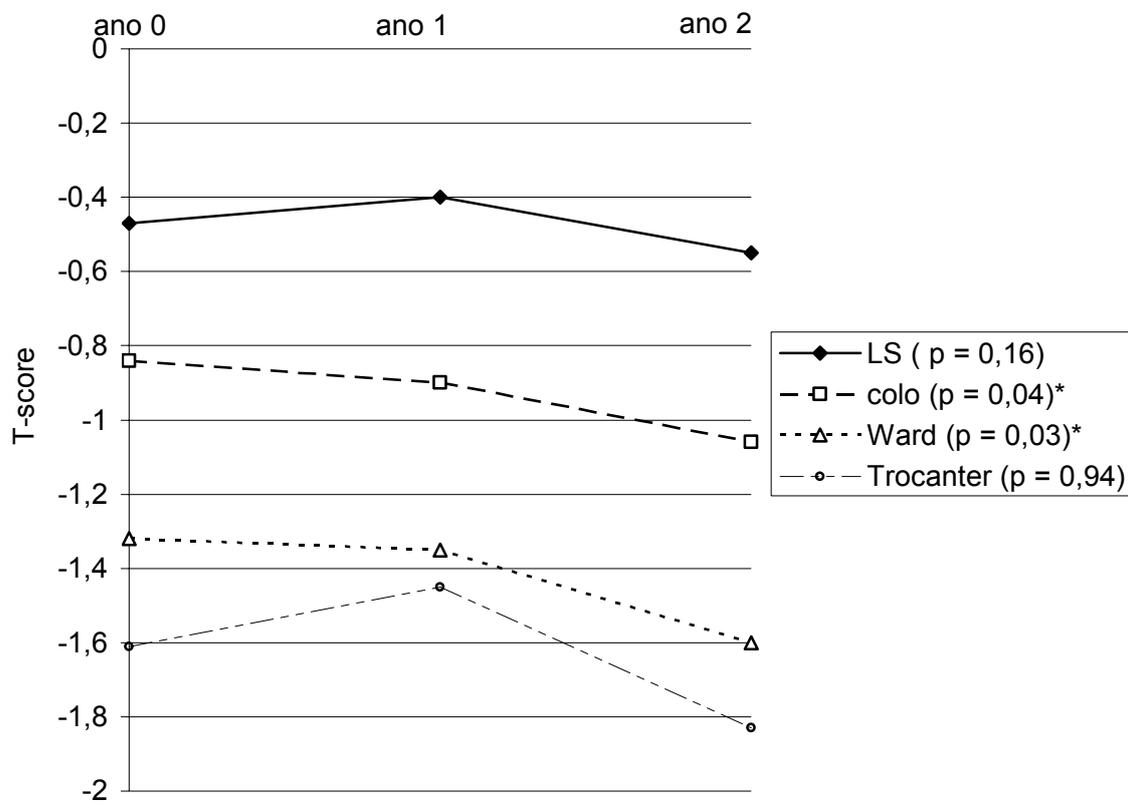


FIGURA 3: Variação do T-score nos três tempos medidos, nas pacientes com AR