

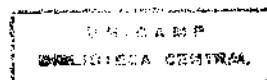
MARIA CRISTINA FERRAZ DE MELLO

***AVALIAÇÃO DA DENSIDADE
MINERAL ÓSSEA NA
ESPONDILITE ANQUILOSANTE***

*Dissertação de Mestrado apresentada ao
Curso de Pós - Graduação em Clínica
Médica da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do título de
Mestre em Medicina, área de Clínica
Médica.*

Orientador: Prof. Dr. João Francisco Marques Neto

***Campinas
1998***



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	
V.	
N.º	33777
DATA	395/98
	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	12/05/98
N.º	

CM-00110227-1

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

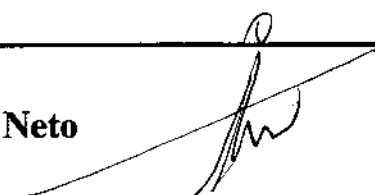
M489a Mello, Maria Cristina Ferraz de
Avaliação da densidade mineral óssea na espondilite anquilosante /
Maria Cristina Ferraz de Mello. Campinas, SP : [s.n.], 1998.

Orientador : João Francisco Marques Neto
Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Densitometria. 2. Osteoporose. I. João Francisco Marques
Neto. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências
Médicas. III. Título.

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador: João Francisco Marques Neto



Membros:

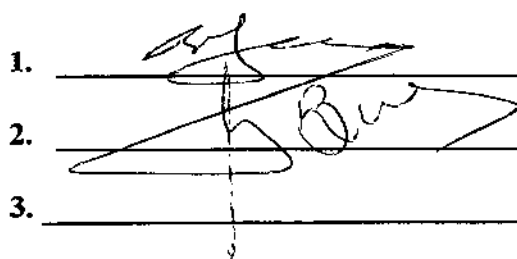
1.

2.

3.

4.

5.



Curso de Pós-Graduação em Medicina, área Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data:

Aos meus pais, pedra fundamental.

Ao meu marido e meu filho, presentes que a vida me deu.

À Medicina, esse mar imenso, onde ousei mergulhar.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. João Francisco Marques Neto, pela acolhida e confiança.

À Dra. Arlete Maria Valente Coimbra, pelo imprescindível auxílio no trabalho estatístico.

À Prof. Dra. Sandra Regina M. Fernandes, pela orientação inicial.

Ao Prof. Dr. Percival D. Sampaio Barros, pelo incentivo e auxílio na coleta de dados.

À Dra. Silvana Filardi, colega de pós-graduação, pelo incentivo e exemplo de dedicação.

Aos meus irmãos, Carlos Eduardo Ferraz de Mello e João Eurico Ferraz de Mello, pelos importantes ensinamentos na área de informática.

À Dra. Maria de Lourdes Paiva dos Anjos, pelo auxílio na confecção dos gráficos.

Aos Laboratórios de Patologia Clínica e Imunogenética, Departamentos de Radiologia e Medicina Nuclear e ao Setor de Apoio Didático e Científico da FCM, pelos serviços prestados.

Aos colegas, residentes e secretárias da Disciplina de Reumatologia, pela colaboração durante todo o trabalho.

Aos pacientes, que nos emprestam seus corpos e suas histórias.

Oração de Maimônides (1135-1204)

“Ó Senhor, Vós criastes o corpo humano com infinita bondade; unistes nele forças inumeráveis para preservar na íntegra este belo edifício que contém sua alma imortal, e estas forças agem na mais completa ordem, união e harmonia imagináveis.

Se médicos mais sábios do que eu querem aconselhar-me, inspirai-me confiança e obediência em relação a seus conhecimentos, pois grandioso é o estudo da Ciência.

Não é dada a um único homem a faculdade de ver tudo o que os outros vêem.

Seja eu moderado em tudo, menos no conhecimento dessa Ciência e, quanto a ela, seja eu insaciável.

Concedei-me energia e oportunidade para sempre corrigir o que adquirir, pois o conhecimento é infinito e a mente do homem pode ampliar-se ilimitadamente e enriquecer-se cada dia com novas aquisições.

Hoje pode-se descobrir os erros de ontem e, amanhã, obter-se talvez nova luz sobre aquilo que se pensa ter certeza.”

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Avaliação da DMO na Espondilite Anquilosante.

Caracterização da casuística: história clínica e HLA B27..... 29

Quadro 2 Avaliação da DMO na Espondilite Anquilosante.

Caracterização da casuística: classe funcional e quadro clínico..... 30

Quadro 3 Avaliação da DMO na Espondilite Anquilosante.

Caracterização da casuística: aspectos radiológicos..... 31

Quadro 4 Avaliação da DMO na Espondilite Anquilosante.

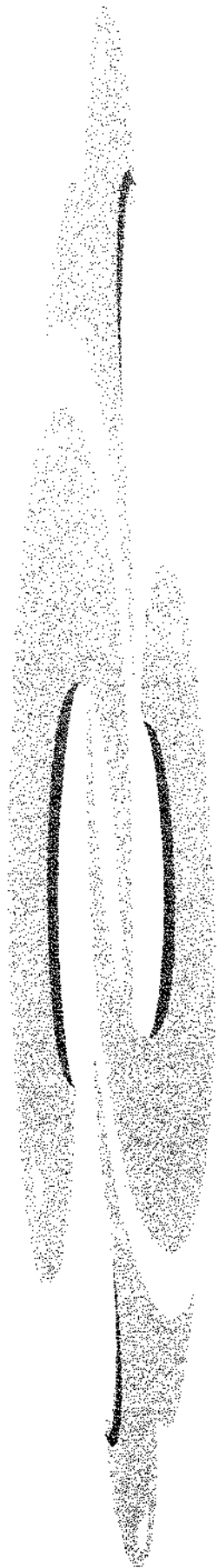
Caracterização da casuística: valores da densitometria óssea..... 32

LISTA DE TABELAS

Tabela I	Avaliação da DMO na Espondilite Anquilosante. DMO (T score) e tempo de doença.....	33
Tabela Ia	Avaliação da DMO na Espondilite Anquilosante. DMO (T score) e tempo de doença - estudo de correlação.....	33
Tabela II	Avaliação da DMO na Espondilite Anquilosante. DMO (T score) e idade de início.....	34
Tabela III	Avaliação da DMO na Espondilite Anquilosante. DMO (T score) e HLA - B27.....	34
Tabela IV	Avaliação da DMO na Espondilite Anquilosante. DMO (T score) e capacidade funcional.....	35
Tabela V	Avaliação da DMO na Espondilite Anquilosante. DMO (T score) e tipo de acometimento articular.....	35
Tabela VI	Avaliação da DMO na Espondilite Anquilosante. DMO (T score) e teste de Schöber.....	35
Tabela VIa	Avaliação da DMO na Espondilite Anquilosante. DMO (T score) e teste de Schöber - estudo de correlação.....	36
Tabela VII	Avaliação da DMO na Espondilite Anquilosante. DMO (T score) e sacroileíte.....	36
Tabela VIII	Avaliação da DMO na Espondilite Anquilosante. DMO (T score) e alterações radiológicas da coluna.....	37
Tabela IX	Avaliação da DMO na Espondilite Anquilosante. DMO (T score) e alterações radiológicas de coxofemoral.....	37

SUMÁRIO

RESUMO	i
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Estado da massa óssea na Espondilite Anquilosante: conhecimentos atuais..	3
1.2. Determinantes das alterações da massa óssea na EA: inflamação crônica.....	11
1.3. Determinantes das alterações da massa óssea na EA: outros mecanismos.....	15
2. OBJETIVOS	20
3. PACIENTES E MÉTODOS	22
3.1. Avaliação clínica.....	23
3.2. Avaliação laboratorial.....	25
3.3. Avaliação radiológica.....	25
3.4. Avaliação da densidade mineral óssea.....	26
3.5. Avaliação estatística.....	27
4. CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA E RESULTADOS	28
4.1. Caracterização da casuística.....	29
4.2. Resultados: avaliação da DMO.....	32
4.3. Resultados: comparação entre as médias de densidade mineral óssea e as diversas variáveis.....	33
5. DISCUSSÃO	38
6. CONCLUSÕES	51
7. SUMMARY	53
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
9. ANEXOS	71



RESUMO

A densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar (L2-L4) e colo de fêmur foi medida em 42 pacientes do sexo masculino, acometidos por Espondilite Anquilosante (EA), através de densitometria com fonte duoenergética de raio X (DEXA). A média de idade dos pacientes foi de 36 anos e de início da doença de 23,4 anos, com duração média de 12,6 anos. O HLA-B27 esteve presente em 76,2%.

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica (teste de Schöber, índice funcional e tipo de acometimento articular) e radiológica (grau de sacroileíte, grau de alteração espondilítica na coluna e presença de alteração de articulação coxo-femoral). A influência dessas variáveis sobre a DMO foi avaliada.

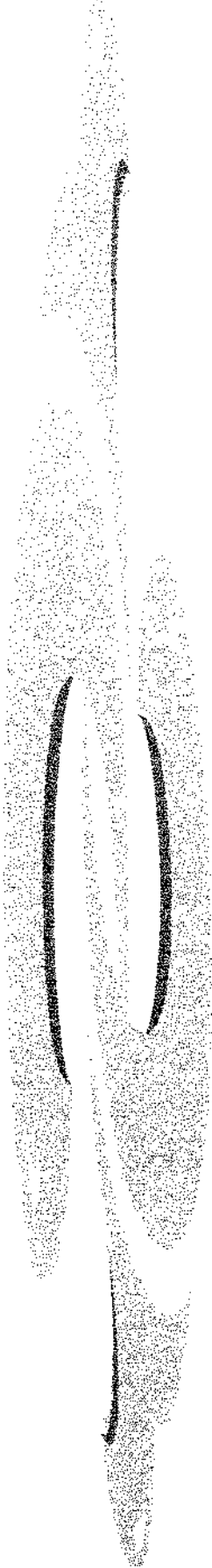
Em coluna lombar, osteopenia esteve presente em 40,5% dos pacientes e osteoporose em 26,2%. No colo do fêmur esses valores foram respectivamente 45% e 22,5%.

Positividade do HLA-B27 esteve relacionada a uma menor DMO em coluna lombar, enquanto que presença de envolvimento radiológico do quadril foi acompanhada por uma DMO lombar significativamente superior. A idade de início e a presença de artropatia apendicular não influenciaram a DMO.

A progressão da sacroileíte esteve relacionada a um aumento significativo da DMO em coluna lombar, e a uma diminuição significativa em colo femoral.

Indicadores clínicos e radiológicos de cronicidade de doença (maior tempo de doença, pior índice funcional, menor mobilidade lombar, progressão da sacroileíte e das alterações radiológicas na coluna) foram acompanhados por uma perda progressiva e significativa da DMO em colo de fêmur.

Concluindo, a EA pode ser considerada um fator de risco independente para a perda de massa óssea e o colo do fêmur se mostrou o local mais adequado para avaliação seriada da DMO através da DEXA, pois é sensível a mudanças clínicas e radiológicas do curso da doença e não provoca erros de interpretação causados por neoformação óssea, ao contrário do que ocorre na coluna.



1. INTRODUÇÃO

O campo de estudos das doenças ósteo-metabólicas tem recebido crescente atenção devido ao aumento progressivo na ocorrência da osteoporose. Uma vez que essa enfermidade resulta em altas taxas de incapacidade física e custos socio-econômicos elevados, esforços têm se direcionado na tentativa de identificar indivíduos com risco de desenvolver e aqueles que já apresentam doença estabelecida, possibilitando abordagens profiláticas e/ou terapêuticas.

Atualmente a osteoporose é considerada síndrome, de causa multifatorial, definida como um estado, onde a massa óssea reduzida proporciona um maior risco de fratura.

Vários fatores de risco para o desenvolvimento de osteoporose já estão estabelecidos e podem ser reconhecidos como: fatores genéticos, constitucionais e etários incluindo história familiar de fraturas, biotipo (estatura e peso baixos), cor branca, sexo feminino, estado hormonal (hipoestrogenismo) e idade avançada; fatores nutricionais e hábitos de vida como deficiência na ingestão de cálcio ou vitamina D, alcoolismo, tabagismo e sedentarismo; fatores médicos como o uso crônico de drogas (corticosteróides, anticonvulsivantes, heparina, antiácidos contendo alumínio), diabetes mellitus, distúrbios da tireóide, hepatopatias, nefropatias, síndromes disabsortivas gastrointestinais e doenças inflamatórias crônicas, incluindo as doenças reumáticas crônicas.

Todos esses fatores atuam sobre o indivíduo, determinando um maior ou menor pico de massa óssea e da velocidade de perda óssea, já que são capazes de interferir com a dinâmica celular da remodelação.

A estrutura óssea depende do equilíbrio entre as fases do processo de remodelação: a formação e a reabsorção ósseas obedecem a uma sequência programada de eventos interligados, que ocorrem em regiões chamadas de unidades remodeladoras. Partindo de uma superfície latente, os osteoclastos são ativados e iniciam a absorção óssea, sendo em seguida substituídos por osteoblastos que refazem a arquitetura inicial. “A regulação dos processos de reabsorção e neoformação óssea, compondo a

remodelação óssea, desenvolve-se pela atuação de um macrossistema (hormônios circulantes) integrado a um microssistema local (fatores locais de crescimento, citocinas e prostanoídes). No microssistema, as citocinas são peptídeos usados por células do tecido conjuntivo como forma de comunicação entre si e controle do microambiente onde operam, e para tanto, estabelecem sinais capazes de controlar diferentes atividades de crescimento, diferenciação e comportamento de uma grande variedade de células” (MARQUES NETO et al.,1992). A melhor compreensão desses processos inter e intracelulares, permitirão um avanço no conhecimento da patogênese da osteoporose.

1.1. ESTADO DA MASSA ÓSSEA NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE: CONHECIMENTOS ATUAIS

Parece paradoxal que a perda de massa óssea acompanhe uma doença reumática, caracterizada pela calcificação excessiva e formação óssea no tecido ligamentar. As alterações radiológicas de sacroileíte e sindesmofitose em pacientes acometidos pela Espondilite Anquilosante (EA), desviaram por muito tempo a atenção sobre a desmineralização simultânea e insidiosa nessas mesmas vértebras.

A EA é caracterizada por inflamação das enteses na coluna e esqueleto apendicular, podendo levar à erosão local ou osteopenia justa-insercional nas fases iniciais da doença, com a subsequente neoformação óssea e anquilose da coluna .

Em 1932, BUCKLEY* propôs que na EA..." a alteração radiológica mais precoce é a rarefação óssea nos corpos vertebrais" e que "esta é responsável pelos vícios de curvatura que irão se desenvolver". Ele também citou que , em 1877, FAGGE descreveu acentuado amolecimento das vértebras na autópsia de um paciente com EA.

* BUCKLEY, C.H. apud HANSON, C.A.; SHAGRIN, J.W.; DUNCAN, H. - Vertebral osteoporosis in ankylosing spondylitis. Clin. Orthop., 74:56-64, 1971.

Na EA grave, pacientes podem desenvolver acentuação da cifose dorsal (CALIN,1989). A avaliação radiológica desses pacientes revela encunhamento anterior nas vértebras dorsais, assim como presença de vértebras com conformação bicôncava que indicam maior perda de massa e a arquitetura óssea (RESNICK & NIWAYAMA,1988).

HANSON et al. (1971) utilizando critérios radiológicos , encontraram 29 pacientes com osteoporose vertebral de moderada a grave intensidade, em uma série de 50 espondilíticos. Apenas 2 indivíduos apresentavam fratura por compressão. O desenvolvimento de osteoporose esteve relacionado com a duração e gravidade da doença e não com a idade ou sexo do paciente. A biópsia de costela em 5 desses pacientes mostrou diminuição de espessura cortical e retardo de formação óssea, sugerindo que essa alteração deveria estar relacionada à própria EA e/ou ao esquema terapêutico, uma vez que a reação inflamatória localizada nas vértebras não agiria sobre os arcos costais.

Poderia se admitir que a formação de sindesmófitos proteja a coluna rígida do espondilítico contra fraturas, já que WILKINSON & BYWATERS (1958) encontraram apenas 3 pacientes com fraturas vertebrais em um estudo de 212 pacientes espondilíticos. Porém, RALSTON et al. (1990) estudaram 111 pacientes com EA para determinar a prevalência dessa complicação. Quinze pacientes com fraturas por compressão e cinco com fraturas bicôncavas foram avaliados e comparados com os demais. Pacientes com fraturas por compressão tinham maior formação de sindesmófitos na coluna lombar, enquanto que com fraturas bicôncavas apresentavam esse aumento por toda coluna. Além disso, pacientes com fraturas por compressão também apresentavam maior grau de deformidade torácica, menor mobilidade da coluna e expansão torácica reduzida. Concluíram que as fraturas vertebrais por compressão, devido a osteoporose, são uma complicação comum, porém frequentemente não reconhecida na EA, podendo contribuir para a patogenia da deformidade e dor.

O diagnóstico de fratura vertebral pode não ser considerado diante da natureza mínima do trauma desencadeante. E uma vez considerada, a fratura pode passar despercebida pela dificuldade de visualização radiológica das mesmas (HUNTER et al., 1978 e 1983; TRENT et al., 1985). Se não tratada a fratura vertebral pode curar espontaneamente ou mais provavelmente progredir e causar lesão neurológica ou destrutiva do disco intervertebral (HUNTER et al., 1983).

SPENCER et al. (1979) correlacionaram alterações radiológicas, aspectos clínicos e presença do HLA-B27 em 200 pacientes acometidos por EA. Osteoporose foi encontrada em 1/3 dos pacientes. Pacientes de ambos os sexos com evidência radiológica de osteoporose apresentaram uma prevalência significativamente maior de sindesmófitos, lesões erosivas na superfície vertebral (sinal de Romanus) e fusão cervical. Além disso, esses pacientes também apresentaram de forma significativa : maior duração da doença, maior idade e maior comprometimento radiológico das articulações periféricas. Nesse estudo, a osteoporose ocorreu mais frequentemente em pacientes possuidores do HLA-B27, embora não tendo atingido significado estatístico.

Com o aparecimento de recursos diagnósticos mais avançados, vários estudos passaram a avaliar a densidade mineral óssea na EA, porém a alta incidência de calcificações extra-ósseas em tecidos para-espinhais, torna difícil a interpretação dos resultados.

REID et al. (1986) estudaram 20 pacientes com EA, tendo medido o cálcio corporal total por ativação de neutrons, e a densidade mineral óssea da coluna lombar através de densitometria óssea de dupla emissão. A medida do cálcio corporal total esteve reduzida em 5,3 % quando comparada com os controles, sugerindo um pequeno aumento do “turnover” ósseo na EA. A densidade mineral óssea de coluna lombar esteve aumentada em 8 pacientes, o que poderia ser explicado pela formação de sindesmófitos.

WILL et al. (1989) estudaram a densidade mineral óssea da coluna lombar, fêmur e carpo em 25 homens com doença espondilítica precoce e que apresentavam mobilidade vertebral normal. Esses pacientes apresentaram diminuição significativa da densidade mineral óssea na coluna lombar e fêmur ao comparar-se com o grupo controle,

o que não se verificou no carpo. Isso indica perda precoce de osso trabecular na EA, que não se atribuiu à imobilização ou rigidez da coluna. Portanto, a osteoporose na EA, não seria meramente uma complicação secundária, porém pode representar um evento primário importante, possivelmente de causa sistêmica.

Posteriormente esses mesmos autores (1990a) estudaram pacientes com EA mais avançada (teste de Schöber < 5,0 cm) , e com tempo de doença prolongado (média de 20,3 anos). A densitometria óssea de dupla emissão da coluna lombar e fêmur revelou densidade mineral óssea significativamente diminuída em colo femural nesses pacientes, porém na coluna lombar os resultados foram semelhantes aos do grupo controle. Esses achados sugerem que a progressão da doença é acompanhada por perda óssea contínua em algumas áreas do esqueleto, enquanto que a neoformação e depósito ósseo ocorrem em outras áreas, predominantemente na coluna, no sítio das enteses.

Em outro estudo, esse grupo confirmou a redução da densidade mineral óssea de colo femoral em pacientes com EA quando comparados com irmãos do mesmo sexo, saudáveis e com níveis de atividade física semelhantes, sugerindo que a densidade mineral óssea reduzida seria uma consequência da EA e não devido a um menor pico de massa óssea em famílias de espondilíticos ou a níveis reduzidos de atividade física nos doentes (WILL et al., 1990b).

A presença de osteopenia foi corroborada por DEVOGELAER et al. (1992). A massa óssea foi medida em 70 pacientes com EA, através de radiografias simples da coluna, densitometria de emissão única do rádio, densitometria óssea de dupla emissão da coluna lombar e por tomografia computadorizada quantitativa da coluna lombar. Os resultados obtidos permitiram concluir que pacientes do sexo masculino acometidos por EA apresentam osteopenia axial. Naqueles com doença grave e neoformação óssea, a densitometria de dupla emissão demonstrou valores normais, enquanto que a tomografia computadorizada quantitativa mostrou osteopenia vertebral central. Ou seja, a calcificação periférica e a osteopenia central transformariam a estrutura dos corpos vertebrais, assemelhando-a à dos ossos longos, o que modificaria a resistência mecânica da coluna e contribuiria para as fraturas na EA.

DONNELLY et al. (1994) examinaram a relação entre gravidade da doença (baseada no teste de Schöber) e densidade mineral óssea (medida através de densitometria óssea de coluna lombar e fêmur); bem como o risco de fratura vertebral, em 87 pacientes acometidos por EA. Encontraram diminuição significativa da densidade mineral óssea do colo do fêmur, havendo correlação com a gravidade e duração da doença. A densidade mineral óssea de coluna lombar também esteve diminuída em pacientes com doença precoce, porém consideravelmente aumentada naqueles com evolução prolongada. Foram identificadas 9 fraturas vertebrais (10,3%), o que foi considerado uma taxa alta quando comparado com população controle. Pacientes com EA exibindo fraturas eram significativamente mais idosos, predominantemente do sexo masculino, com maior duração de doença e menor mobilidade vertebral, porém, curiosamente, a densidade mineral óssea não se mostrou significativamente diminuída no grupo com fraturas. Concluíram que as fraturas vertebrais resultantes de osteoporose são uma característica da EA de longa evolução, porém a densitometria óssea de coluna lombar na EA avançada não se mostra eficiente para predizer o risco de fraturas, provavelmente pela formação sindesmofitária. Locais alternativos, como colo do fêmur deveriam então ser usados para avaliação sequencial da massa óssea na EA.

MULLAJI et al. (1994) estudaram 33 pacientes com EA, através de densitômetro com fonte de Rx (DEXA), divididos em dois grupos de acordo com a gravidade da doença (leve ou avançada) baseada na presença de sindesmófitos na coluna lombar. A densidade mineral óssea da coluna lombar esteve significativamente diminuída no grupo com doença leve e aumentada naquele com doença avançada. Nesse estudo, a densidade mineral óssea do esqueleto apendicular embora alterada, não mostrou diferenças significativas nos pacientes com EA.

Estudos com populações brasileiras também foram realizados. SZEJNFELD & ATRA (1991a) mediram a densidade mineral óssea em 16 homens com EA, através de densitometria óssea da coluna lombar e fêmur. Encontraram valores significativamente inferiores aos controles na coluna lombar e fêmur, sendo que houve correlação negativa entre as alterações radiológicas das articulações sacroilíacas e a densidade mineral óssea da região proximal do fêmur.

Esses mesmos autores (1991b), utilizando o mesmo grupo de 16 pacientes, estudaram os aspectos anatomopatológicos do tecido ósseo, através de biópsia óssea de crista ilíaca. Catorze pacientes apresentaram osteopenia em graus variáveis, em dez foi detectado defeito de mineralização e em três, osteomalácia. Houve correlação positiva significativa entre o tempo de evolução da doença e o volume osteóide absoluto e relativo, sugerindo que a duração da doença seja um fator importante na determinação da osteopenia e do defeito de mineralização.

MEIRELLES (1996) investigou 30 pacientes acometidos por EA, através de densitometria óssea (DEXA), comparando a densidade óssea com variáveis clínicas, laboratoriais e radiológicas. Osteopenia ou osteoporose de coluna lombar estiveram presentes em 50% dos pacientes enquanto que no fêmur esse percentual foi de 86%. Não houve influência da idade de início, atividade clínica e gravidade da doença na densidade mineral óssea da coluna lombar e colo do fêmur, porém a duração da doença exerceu influência significativa no aumento da densidade mineral óssea da coluna lombar, atribuída a calcificações paravertebrais que falsamente hipervalorizam a massa óssea dessa região.

Estudos para a avaliação do estado de remodelação óssea, através de marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo, têm sido realizados em pacientes com EA.

Já foi relatado aumento dos níveis circulantes tanto da fração imunogênica como da biologicamente ativa do paratormônio na EA (FAIRNEY et al., 1975 ; DUNHAM et al., 1982). Porém pela ausência de sinais evidentes de hiperparatireoidismo, ambos estudos sugerem que um distúrbio na responsividade do órgão alvo ao paratormônio (provavelmente pela presença de um antagonista) poderia ser responsável por essa alteração bioquímica.

A osteocalcina é a principal proteína não colágena do tecido ósseo e é considerada um marcador específico da formação óssea. EKENSTAM et al. (1986) dosaram a osteocalcina sérica em 23 pacientes com Artrite Reumatóide (AR) e em 36

portadores de espondiloartropatias soronegativas. Esta proteína esteve diminuída em ambos os grupos, em relação com os controles. Não foi verificada correlação entre os níveis de osteocalcina sérica e a duração da doença ou atividade inflamatória nos pacientes sem tratamento medicamentoso. O tratamento com corticóide reduziu os níveis de osteocalcina, com recuperação após sua suspensão. Os antiinflamatórios não hormonais não influenciaram os níveis de osteocalcina, porém o tratamento com cloroquina ou penicilamina aumentou significativamente a osteocalcina circulante, concomitante com a redução dos reagentes de fase aguda.

WILL et al. (1989), medindo índices bioquímicos do metabolismo ósseo em 25 pacientes acometidos por EA (cálcio, fósforo, albumina, fosfatase alcalina e gama glutamiltransferase séricos e cálcio urinário) não encontraram alterações significativas entre os valores dos pacientes e dos controles.

REED et al. (1990) estudaram prospectivamente o metabolismo ósseo em 113 crianças com doenças reumáticas crônicas, divididas em 3 grupos: com doença ativa, com doença inativa e doença em remissão. Os níveis de osteocalcina sérica estiveram diminuídos no grupo de crianças com doença ativa mesmo antes da introdução de corticoterapia e normais nos demais grupos, independente do uso de corticóides. Não houve alteração dos níveis de cálcio, 25-hidroxivitamina D, 1-25 dihidroxidovitamina D e paratormônio séricos neste estudo.

SZENJNFELD & ATRA. (1991a) dosaram cálcio sérico e urinário, bem como fósforo, fosfatase alcalina e creatinina séricos em 16 homens espondilíticos e observaram valores normais, exceto em 4 pacientes que apresentaram fosfatase alcalina aumentada e 2 com hipercalcúria. Esses achados laboratoriais não permitiram concluir sobre o estado de remodelação óssea desses pacientes.

WENDLING & DUMOULIN (1991) estudaram o metabolismo ósseo em 30 pacientes espondilíticos através de diversos parâmetros: cálcio, fósforo, paratormônio, 25-OH vitamina D e osteocalcina séricos e cálcio urinário. Este trabalho não demonstrou modificações desses indicadores bioquímicos e hormonais em relação ao grupo controle.

FRANCK e KECK (1993) dosaram a osteocalcina sérica em 38 pacientes com EA, bem como outros marcadores do metabolismo ósseo (fosfatase alcalina, paratormônio, e 1-25 dihidroxivitamina D séricos), para avaliar a taxa de formação óssea nesses indivíduos. A osteocalcina sérica estava significativamente reduzida nesses pacientes em comparação com o grupo controle. A remodelação óssea em pacientes espondilíticos seria caracterizada por uma baixa taxa de formação óssea, na presença de níveis normais de hormônios reguladores do cálcio.

MARHOFFER et al. (1995) estudaram as alterações do metabolismo ósseo na EA, através da medida de marcadores de formação óssea (osteocalcina sérica, fosfatase alcalina total e sua fração óssea séricas) e da excreção urinária de piridolina (PID) e desoxipiridinolina (DPD) como possíveis marcadores de degradação óssea e cartilaginosa. Encontraram níveis normais de osteocalcina, assim como de fosfatase alcalina e de sua isoenzima óssea. Porém, os níveis urinários de PID e DPD estiveram significativamente aumentados quando comparados com os controles. Além disso, houve uma correlação positiva entre atividade de doença (velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa) e excreção urinária de PID e DPD. Concluíram que o metabolismo ósseo em pacientes com EA, seria caracterizado por uma taxa de formação óssea normal, e degradação cartilagem/osso aumentada, sugerindo que a disfunção do “turnover” ósseo se acentua na doença ativa.

Ainda persistem dúvidas acerca das alterações da remodelação óssea nas doenças reumáticas e existe no momento uma crescente pesquisa por marcadores do metabolismo mineral ósseo em condições normais e nas doenças inflamatórias, que possam identificar os indivíduos com risco para o desenvolvimento de osteoporose e com isso intervir precocemente, prevenindo as complicações secundárias.

1.2. DETERMINANTES DAS ALTERAÇÕES DA MASSA ÓSSEA NA EA: INFLAMAÇÃO CRÔNICA

A EA é considerada o modelo de inflamação crônica das enteses. Da mesma maneira, a Artrite Reumatóide (AR) é o modelo de inflamação crônica do tecido sinovial.

Tem-se verificado denominadores comuns entre a sinovite periférica da EA e da AR (CRWICKSHANK, 1951.; REVELL et al.,1982). Diferenças histológicas entre as duas parece ser mais quantitativa que qualitativa. Exames histológicos não são capazes de distinguir entre biópsias obtidas de pacientes com EA ou de pacientes com AR. Não há diferença histológica entre lesões axiais e periféricas na EA. Biópsias de ambos os locais mostram presença de inflamação inespecífica tendendo ao acúmulo perivascular de células inflamatórias e eventual deposição de tecido fibroso (BALL,1980).

Esse paralelismo permite, frente ao atual estado de conhecimento dos mecanismos indutores de osteopenia, aceitar uma superposição de determinantes causais da perda de massa óssea na EA e AR.

Nessas doenças inflamatórias crônicas, diversos mecanismos humorais e celulares, regidos por intensa participação de citocinas, resultam em inflamação, destruição sinovial e desmineralização óssea.

Embora a osteoporose da EA tenha sido atribuída à anquilose óssea e à imobilização (SPENCER et al.,1979.; RUBINSTEIN ,1991), já existem evidências da presença de osteoporose em uma fase precoce da doença, quando não haveria alteração da mobilidade axial (WILL et al.,1989). Essas observações permitem especular que assim como na AR, fatores sistêmicos relacionados com o processo inflamatório possam contribuir para o desenvolvimento da osteoporose. Os achados de níveis séricos elevados do fator de necrose tumoral (SAXNE et al.,1988), interferon (SAXNE et al.,1988.; DEGRE et al.,1988), interleucina 2 (WILKINS et al.,1983.; NOURI et al.,1984) e interleucina 6 (HOUSIAU et al.,1988) em pacientes com AR em atividade, assim como produção aumentada de interleucina 2 por linfócitos periféricos de pacientes com AR ativa, sugerem a participação sistêmica dos níveis elevados das citocinas (McKENNA et al.,1986.).

GRATACÓS et al. (1994) demonstraram que os níveis séricos das citocinas derivadas de macrófagos , interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α (TNF- α) , encontram-se aumentados em pacientes com EA, e que a IL-6 correlacionou-se com a atividade de doença.

TUTUNCU et al. (1994) também relataram níveis circulantes de IL-6 aumentados em pacientes espondilíticos, porém não encontraram correlação com variáveis clínicas ou com os níveis dos reagentes de fase aguda.

Uma observação interessante é o achado de um aumento significativo da produção e liberação espontânea de interleucina 1 por monócitos circulantes em pacientes com osteoporose, com taxa de remodelação óssea alta (PACIFICI et al.,1987).

O estudo da patogênese da osteopenia localizada da AR permitiu o conhecimento do efeito das citocinas sobre a remodelação óssea. (JOFFE & EPSTEIN,1990) . Vários fatores locais e sistêmicos de crescimento , provavelmente seriam os principais reguladores da destruição e reparação ósseas na AR, uma vez que participam do processo inflamatório crônico e da remodelação óssea (CANALIS et al.,1988).

Já foi demonstrado que a prostaglandina E_2 está envolvida na estimulação da reabsorção óssea por osteoclastos e é produzida em grandes quantidades pela sinóvia reumatóide (ROBINSON et al.,1975). A interleucina 1 possui uma potente atividade de reabsorção óssea in vitro (DEWHIRST et al.,1985., MIZEL et al.,1981.; GILMAN et al.,1988); e a regulação dos receptores de interleucina 1 nas células ósseas pode ser um mecanismo importante no controle da remodelação óssea (SHEN et al.,1990.). A atividade da interleucina 1 liberada a partir de cultura de sinóvia de pacientes reumatóides, apresenta correlação positiva com os achados inflamatórios de artroscopia e com alterações articulares detectadas em radiografias, incluindo a rarefação óssea (MIYASAKA et al.,1988). O fator de necrose tumoral alfa parece ser o indutor dominante da produção de interleucina 1 nas articulações reumatóides (BRENNAN et al.,1989). Esses achados reforçam o papel da interleucina 1 e do fator de necrose tumoral alfa na

indução da osteoporose localizada na artrite crônica. O interferon gama ativa macrófagos e aumenta a produção de interleucina 1 e do fator de necrose tumoral alfa por essas células (LIPSKY,1989).

A presença simultânea dessas citocinas no líquido sinovial na AR, sugere uma interação entre elas , contribuindo para a osteoporose localizada (SAXNE et al.,1988). O fator de necrose tumoral alfa e o interferon gama também exercem efeitos diretos na proliferação e função dos osteoblastos do osso trabecular humano, in vitro (GOWEN et al.,1988.). Produtos de mastócitos podem estimular a produção de prostaglandina E₂ por células sinoviais reumatóides em cultura (YOFFE et al.,1984). Os mastócitos estão em grande número na sinóvia e líquido sinovial na AR em atividade (MALONE et al.,1986; GRUBER et al.,1986), e mastocitose sistêmica está relacionada com osteopenia (KORENBLAT et al.,1984).

HOUSSEAU et al.(1988), demonstraram que a atividade da interleucina 6, que habitualmente é estimulada pela interleucina 1 e pelo fator de necrose tumoral, apresentava-se aumentada também no líquido sinovial de pacientes com EA.

FUJIKAWA et al. (1996) demonstraram que monócitos isolados do sangue periférico e macrófagos sinoviais de pacientes com AR, são capazes de diferenciar-se em células multinucleadas com perfil citoquímico e funcional idêntico ao de osteoclastos maduros. Essa diferenciação sinovial macrófago-osteoclasto pode representar um mecanismo celular importante na destruição óssea relacionada com a AR.

Portanto,mecanismos patogênicos da destruição e reparação ósseas na artrite crônica envolvem interações entre células intrínsecas do tecido ósseo e células do infiltrado inflamatório. A ação das células inflamatórias sobre o osso podem incluir : modificação na liberação de mediadores derivados das células ósseas; alteração da resposta da célula óssea aos hormônios locais e sistêmicos; produção de mediadores com ação sobre as células ósseas e efeito direto sobre a matriz óssea. (DEQUEKER & GEUSENS,1990).

Há cerca de 25 anos BREWERTON et al. (1973) e SCHLOSSTEIN et al.(1973) registraram a associação entre o antígeno de histocompatibilidade (HLA)-B27 e a EA, ampliando o conhecimento da etiologia da doença, que é multifatorial, contando com a participação de mecanismos genéticos, imunológicos e ambientais.

A resposta inflamatória tem sido estudada em indivíduos com HLA-B27. Uma resposta quimiotática aumentada em células polimorfonucleares B27 positivas, foi confirmada em pacientes com EA (PEASE et al.,1984), e estudos in vivo mostraram quimiotaxia aumentada também em polimorfonucleares de indivíduos B27 positivos saudáveis (KOIVURANTA et al.,1984.).

Pacientes apresentando HLA-B27 , com prévio quadro de artrite por Yersinia, exibiram aumento da produção de superóxidos pelos polimorfonucleares, assim como da migração dos neutrófilos durante a doença aguda (KOIVURANTA et al.,1987) e aumento da produção de superóxidos naqueles que desenvolveram sequelas inflamatórias posteriores, durante acompanhamento por um período de oito anos (REPO et al.,1988).

A ativação de soros HLA-B27 positivos resultou em uma maior produção de componentes do sistema complemento, quando comparado com soros negativos para o HLA-B27 (MERI et al.,1988).

Quando estimulados, monócitos de indivíduos HLA-B27 positivos produziram maiores quantidades de interleucina 1 e fator de necrose tumoral que os controles HLA-B27 negativos (REPO et al.,1988).

O fator de necrose tumoral pode contribuir para a inflamação de várias maneiras: na indução da quimiotaxia de polimorfonucleares, na produção de radicais livres, na aderência a células endoteliais, na estimulação de crescimento de fibroblastos e na formação de anticorpos dependentes de célula T. Além disso a participação desta citocina na gênese da osteopenia já foi citada anteriormente nesse capítulo. Cabe ressaltar a interessante associação entre a regulação da produção do fator de necrose tumoral e as espondiloartropatias, uma vez que o gen que codifica a produção deste fator se localiza no braço curto do cromossomo 6 , próximo ao locus HLA B (SPEIS et al.,1988).

Foi proposto um mecanismo para a doença relacionada ao HLA-B27 (REPO et al.,1983): células polimorfonucleares hiperativas poderiam desencadear um ciclo de eventos levando à inflamação e lesão tecidual. Inicialmente, a atividade quimiotática aumentada dessas células resultaria no acúmulo de polimorfonucleares adicionais no sítio da inflamação. Essas células iriam então liberar grandes quantidades de prostaglandinas, causando hiperemia e agregação de mais células inflamatórias, capazes de liberar enzimas destrutivas, produtos vasoativos e fatores quimiotáticos.

ESCALANTE & BEARDMORE (1993) sugeriram que a presença do HLA-B27 poderia agravar a osteoporose, ao medirem a DMO em uma família na qual a osteopenia foi mais intensa nos membros possuidores deste marcador genético.

1.3. DETERMINANTES DAS ALTERAÇÕES DA MASSA ÓSSEA NA EA: OUTROS MECANISMOS

Considerando o caráter multifatorial da patogênese da osteopenia na EA, outros prováveis contribuintes para a desmineralização óssea nesta doença, não diretamente relacionados ao processo inflamatório em si, merecem ser mencionados.

É genericamente aceito que o exercício tem uma influência positiva sobre a massa óssea. Radiografias do úmero de jogadores de tênis saudáveis mostraram acentuada hipertrofia óssea no membro superior utilizado na atividade esportiva (JONES et al.,1977). Estudos subsequentes utilizando indicadores mais sensíveis da densidade mineral óssea, ampliaram essa observação para diferentes grupos populacionais (ALOIA et al.,1978; KROLNER et al.,1983; POCOCK et al.,1986; COLLETTI et al.,1989) .

Sabe-se que a imobilização prolongada resulta em hipercalcúria (CLAUS-WALKER et al.,1977). Mecanismos possíveis para a osteoporose do desuso incluem a supressão do eixo paratormônio- 1,25- dihidroxivitamina D, resultando em aumento da excreção renal do cálcio e do limiar renal para o fósforo (STEWART et al.,1982).

Trabalhos realizados com macacos submetidos à imobilização , mostraram desmineralização rápida nos locais de inserção ligamentar e redução do número de trabéculas do corpo vertebral (KAZARIAN et al.,1969).

RUBINSTEIN (1991) utilizou a lei de Wolf para justificar a osteopenia da EA: as forças gravitacionais e mecânicas seriam absorvidas pelos sindesmófitos e calcificações ligamentares da coluna espondilítica e não pelas trabéculas vertebrais. Isso resultaria em diminuição da densidade trabecular, seja pela reabsorção aumentada, pela aposição diminuída ou ambas. Esse mecanismo portanto seria similar, embora mais insidioso, ao da osteoporose da imobilização prolongada ou de vôos espaciais. Essa mesma alteração também é encontrada nos pacientes submetidos à fusão cirúrgica da coluna lombar (SCHOFFERMAN et al.,1990).

Pacientes com EA apresentando intensa atividade inflamatória entesopática, evoluem com manifestações clínicas de miopatia que podem incluir dor, fraqueza e atrofia musculares, podendo inclusive resultar em importante limitação funcional (WATTIAUX et al.,1985; FAUS-RIERA et al.,1991). Segundo DEVOGELAER et al.(1992) essas alterações musculares poderiam contribuir para a instalação da osteoporose.

O estudo histomorfométrico da biópsia óssea de crista ilíaca de pacientes com EA, mostrou presença de osteopenia em graus variáveis, defeito de mineralização e osteomalácia (SZEJNFELD & ATRA,1991b). Dentre as causas relacionadas ao defeito de mineralização óssea encontram-se as síndromes de má absorção (MALLUCHE et al.,1986).

SMITH et al.(1985) estudaram a permeabilidade da mucosa intestinal em pacientes com EA, utilizando um polietileno-glicol de baixo peso molecular como marcador de permeabilidade, e encontraram um aumento significativo desta, quando comparados com controles.

MIELANTS et al. (1988) relataram alta incidência de lesões inflamatórias crônicas no intestino de pacientes com EA (57%) , especialmente naqueles com artrite periférica. Esse achado sugere que fatores exógenos causariam inflamação intestinal, levando a alterações de absorção da mucosa colônica ou a um defeito no sistema imunológico de defesa local, permitindo a entrada de antígenos na corrente sanguínea que iriam induzir inflamação articular e tendínea. Esses autores mostraram que essas alterações não foram acompanhadas de qualquer sintomatologia clínica abdominal (MIELANTS et al.,1989). Concluíram que alguns pacientes com espondiloartropatias sofreriam de uma forma subclínica da doença de Crohn na qual os sintomas osteoarticulares seriam a única manifestação clínica.

Síndrome de má absorção intestinal acompanhando essas alterações ileocolonoscópicas poderiam prejudicar a absorção de cálcio e vitamina D, provocando doença osteometabólica. Pode haver , inclusive, distúrbio do metabolismo ósseo, na ausência de sintomas da síndrome de má absorção de base (RAO,1990).

A deficiência de androgênios parece ser importante para a osteoporose em homens (FORESTA et al.,1985; FRANCIS et al.,1986). Ao contrário do que já foi descrito para homens com AR, pacientes espondilíticos não possuem níveis diminuídos de testosterona sérica (SPECTOR et al.,1989), porém foi descrita uma baixa reserva testicular de testosterona (TAPIA-SERRANO et al.,1991). Um nível hormonal diminuído poderia em parte explicar a redução de massa óssea encontrada em homens com EA.

A osteoporose induzida por corticóide está bem estabelecida (HAHN et al.,1974; JEE et al.,1981) Já em 1932, CUSHING descreveu a descalcificação esquelética secundária à secreção excessiva de corticosteróides. A patogênese da osteoporose induzida por corticóides foi revista por LUKERT et al. (1990), e se deve a numerosos efeitos sobre a homeostase do cálcio. Essas anormalidades incluem ações sobre a secreção gonadal de hormônios, absorção intestinal do cálcio e sua excreção renal, bem como efeitos diretos sobre o osso. Vários estudos (GLUCK et al.,1981; ALS et al.,1985; SAMBROOK et al.,1987) concluíram que a osteoporose induzida por esteróides é dose dependente, e que regimes terapêuticos utilizando baixas doses não mostraram efeitos

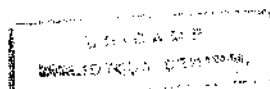
deletérios. Embora os corticóides sejam muito eficazes na redução da reação inflamatória, estes não controlam os sintomas da EA tão adequadamente quanto em outras doenças reumáticas, e portanto são pouco empregados no tratamento da EA.

Os anti-inflamatórios não hormonais (AINH) efetivamente suprimem a inflamação articular, porém não se sabe se são capazes de modificar o curso natural da destruição cartilaginosa e óssea na artropatia crônica. Existem abordagens teóricas sobre um efeito benéfico dessas drogas na osteoporose justa-articular, através da inibição da prostaglandina E₂ (ROBINSON et al.,1975). A perda localizada da densidade óssea na artrite induzida experimentalmente em ratos, foi significativamente reduzida com a utilização de AINH (ACKERMAN et al.,1979; SLOBODA et al.,1981). Estudos in vitro sugerem uma estimulação de osteoblastos pelos AINH (FUJIMORI et al.,1989). Essas drogas também já foram apontadas como uma possível causa de osteoporose (DUNCAN et al.,1967). LIDHOLM & TÖRNKVIST (1981) descreveram um efeito inibitório do ibuprofeno sobre a formação e calcificação óssea em ratos adultos, provavelmente por um efeito direto da droga sobre as células formadoras de osso, nas superfícies endosteais. Porém este tema ainda é controverso, necessitando futuras investigações.

HANDLER (1989) relatou três exemplos de resultados favoráveis utilizando metotrexato no tratamento de pacientes com EA. BOSI FERRAZ et al.(1991) também descreveram um caso bem sucedido de tratamento da EA com metotrexato.

SAMPAIO BARROS et al. (1992) realizaram um estudo piloto com o uso de metotrexato no tratamento da EA, com doses semanais de 12,5 mg da droga, via intramuscular. Após um ano de tratamento o metotrexato mostrou-se droga útil no tratamento da EA, com importante ação anti-inflamatória, auxiliando na redução da dose de AINH, sem efeitos colaterais significativos.

CREEMERS et al. (1995) também demonstraram bons resultados com o uso de metotrexato em pacientes com EA grave, utilizando 7,5 a 15 mg da droga, via oral, em um estudo aberto de 36 semanas.



Uma vez que o metotrexato pode tornar-se uma importante ferramenta terapêutica na EA, cabe aprofundar o conhecimento de sua influência sobre o tecido ósseo. Osteoporose e fraturas de estresse dolorosas foram associadas com o uso de altas doses de metotrexato no tratamento de crianças com leucemia aguda (RAGAB et al.,1970; NESBIT et al.,1976) A suspensão da droga levou à rápida reversão da osteoporose e cura das fraturas (NESBIT et al.,1976) Experimentos com animais usando altas doses de metotrexato, sugerem inibição da função dos osteoblastos (FRIEDLAENDER et al.,1984.) .

MAY et al. (1994) avaliaram o efeito de baixas doses de metotrexato sobre o osso através de estudo histomorfométrico em ratos. Concluíram que a administração prolongada de baixas doses da droga, em cobaias, provoca osteopenia significativa via supressão da atividade de osteoblastos e estimulação do recrutamento de osteoclastos, o que resulta em aumento da reabsorção óssea.

PRESTON et al.(1993) descreveram dois casos de osteopatia induzida por metotrexato no curso de tratamento utilizando baixas doses semanais da droga (um caso de AR e outro de psoríase). A histomorfometria óssea de biópsia de crista ilíaca mostrou diminuição da espessura oteóide, consistente com inibição dos osteoblastos. Concluíram que o uso de metotrexato por tempo prolongado, mesmo em baixas doses, pode trazer efeitos adversos sobre o osso, principalmente em mulheres pós-menopausa.

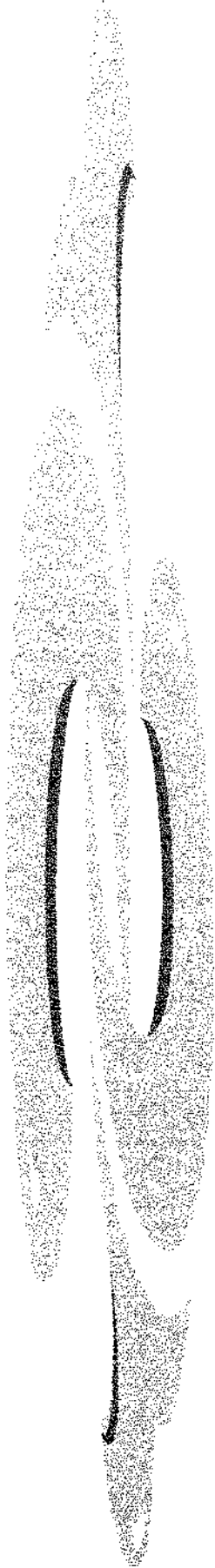
BUCKLEY et al. (1997) demonstraram que o uso de baixas doses de metotrexato por três anos, não esteve associado a alteração da DMO femoral ou lombar em pacientes reumatóides, que não estavam em corticoterapia. Porém, a associação do metotrexato com prednisona (≥ 5 mg/d) resultou em maior perda de DMO lombar , quando comparado ao uso isolado da prednisona.

2. OBJETIVOS

- 1) Verificar a densidade mineral óssea (DMO) em pacientes com EA.
- 2) Verificar se a densidade mineral óssea (DMO) em pacientes com EA é influenciada

por:

- variáveis clínicas:
 - tempo de doença
 - idade de início da doença
 - mobilidade de coluna lombar
 - capacidade funcional
 - tipo de acometimento articular
- variáveis radiológicas:
 - sacroileíte
 - alterações espondilíticas na coluna
 - alterações de articulação coxo-femoral
- presença do antígeno de histocompatibilidade B27



3. PACIENTES E MÉTODOS

Foram selecionados e estudados 42 pacientes acometidos por Espondilite Anquilosante em acompanhamento no ambulatório da Disciplina de Reumatologia do HC-FCM UNICAMP, no período de agosto de 1994 a junho de 1996.

Foram incluídos pacientes do sexo masculino que preenchessem os critérios diagnósticos de New York para Espondilite Anquilosante (BENNETT & WOOD, 1968).

Foram excluídos pacientes que apresentassem doenças hepáticas ou gastrintestinais, nefropatias, doenças da tireóide ou paratireóide, diabetes mellitus, que fizessem uso crônico de corticosteróides, anticonvulsivantes, heparina, antiácidos, cálcio e/ou metabólitos da vitamina D.

Os pacientes foram submetidos a protocolo adequadamente dirigido para cumprir os objetivos pretendidos (modelo no ANEXO 1), constando de avaliações clínica, laboratorial, radiológica, de medida de densidade mineral óssea, e posteriormente avaliados em sua significância estatística.

3.1. AVALIAÇÃO CLÍNICA

O desenvolvimento da anamnese constou da identificação do paciente quanto à sua idade, estabelecida em anos; e raça, classificada em caucasóide e não caucasóide. Foram considerados caucasóides, os pacientes com pelo menos duas gerações ascendentes imediatas da raça branca. A idade de início e duração da doença foram determinadas em anos.

Os pacientes foram analisados quanto a capacidade funcional de acordo com a classificação de STEINBROCKER (1949), revisada pelo Colégio Americano de Reumatologia (HOCHBERG et al., 1991) e agrupados como se segue:

- Classe I: Capacidade total: desempenho de todas as atividades habituais, sem dificuldades.
- Classe II: Capacidade Adequada: preservada para atividades de auto-cuidado e trabalho, mas limitação no lazer.
- Classe III: Capacidade Reduzida: preservada para o auto-cuidado, porém limitação no trabalho e lazer.
- Classe IV: Incapacidade total: paciente sem condições físicas para atividades mínimas ou para cuidar de si mesmo.

O exame físico foi direcionado para a aplicação do Teste de Schöber, cuja finalidade é medir a mobilidade da coluna lombar. Com o paciente em posição ortostática, uma linha horizontal é traçada no espaço intervertebral L5-S1, e outra 10 cm acima, paralela à primeira. Após flexão anterior máxima da coluna, a distância entre as duas linhas é medida em centímetros, e determinado o incremento em relação aos 10 cm iniciais.

Os pacientes foram divididos de acordo com o índice de Schöber em três grupos (DONNELLY et al., 1994):

- 0 a 1,9 cm (EA grave)
- 2 a 3,9 cm (EA moderada)
- ≥ 4 cm (EA leve)

O acometimento articular foi classificado de acordo com sua localização em axial ou axial + periférico. Foi considerado envolvimento articular periférico, a presença de inflamação, deformidade e/ou bloqueio funcional localizados em qualquer articulação fora da coluna vertebral, em algum momento da evolução da doença, desde que verificado e notificado por médico.

3.2. AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Para detectar eventuais condições mórvidas passíveis de exclusão do presente estudo, todos os pacientes realizaram os seguintes exames laboratoriais de rotina : hemograma, glicemia de jejum, uréia e creatinina séricas, eletroforese de proteínas séricas, calcemia, fosfatemia, fosfatase alcalina sérica, pesquisa do fator reumatóide (Látex) e urinálise (urina tipo I). Esses exames foram realizados no Laboratório de Patologia Clínica do HC-UNICAMP ,utilizando técnicas e valores de referência normatizados pelo serviço.

Em todos os pacientes, foi pesquisada a presença do antígeno de histocompatibilidade B27, através de exame realizado pelo Laboratório de Imunogenética do Departamento de Patologia Clínica do HC-UNICAMP , utilizando-se a técnica de microcitotoxicidade (YUNIS, 1992).

3.3. AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA

Todos os pacientes realizaram radiografias da coluna dorsal e lombar, nas incidências antero-posterior e perfil ; e panorâmica da bacia.

- a) As alterações das articulações sacroilíacas foram graduadas de acordo com os critérios de New York (BENNETT & WOOD, 1968):

Grau 0- normal

Grau 1- suspeita de sacroileíte

Grau 2- alterações mínimas: pequenas áreas com erosão ou esclerose, sem alargamento do espaço articular.

Grau 3- alteração evidente: sacroileíte moderada ou avançada com uma ou mais áreas com erosão ou esclerose, alargamento ou diminuição do espaço articular ou anquilose parcial

Grau 4- alteração grave : anquilose total.

- b) As alterações espondilíticas presentes na coluna receberam pontuação de 0 a 4, conforme a extensão do comprometimento vertebral e ligamentar (SZEJNFELD & ATRA, 1991a):

Grau 0 - normal

Grau I - leve: retificação da coluna lombar, com ou sem quadratura de vértebras

Grau II - moderada: retificação da coluna lombar, quadratura de vértebras, "ângulos brilhantes", sem sindesmófitos

Grau III - acentuada: presença de sindesmófitos, bem característicos em alguns locais da coluna

Grau IV - muito acentuada: fusão das articulações interapofisárias, sindesmófitos generalizados, ossificação discal, "coluna em bambu"

- c) As articulações coxo-femorais foram avaliadas de forma qualitativa e as alterações radiológicas classificadas em presentes ou ausentes, considerando-se: espaço articular, presença de cistos, erosões, osteofitos e/ou esclerose, deformidade das superfícies articulares, fusão articular parcial ou total e presença de prótese.

3.4. AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA

Foi realizada a medida de densidade mineral óssea da coluna lombar (L2 - L4) e do colo do fêmur, utilizando-se densitômetro DPX (Lunar Radiation Corporation). O método é de densitometria duoenergética- DEXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry), com fonte de 2 fótons de energia distintas. A precisão varia de 0,8 a 3% e a dose de radiação é de 2-4 rem/exame.

Os resultados foram expressos em valor absoluto (g/cm^2) e número de desvios-padrão em relação à densidade mineral óssea de adultos jovens normais (T score).

Os exames foram realizados no Serviço de Medicina Nuclear do HC-UNICAMP.

O diagnóstico de osteoporose seguiu a normatização da OMS (KANIS et al., 1994). Foi considerado normal, um valor de densidade mineral óssea até 1,0 desvio padrão abaixo da média do valor do adulto jovem; osteopenia foi definida como valores de densidade mineral óssea que se situaram entre 1,0 e 2,5 desvios- padrão abaixo da curva do adulto jovem e osteoporose foi diagnosticada quando foram obtidos valores além de 2,5 desvios-padrão abaixo desta média .

Os valores de referência de normalidade estão contidos no programa do aparelho. Esse banco de dados da LUNAR DPX foi baseado em indivíduos da população geral, livres de doenças crônicas que interfiram sobre o esqueleto e que não estivessem utilizando nenhuma medicação que influencie o metabolismo ósseo (corticosteróides, anticonvulsivantes, e tiroxina).

As médias dos valores de referência de DMO (g/cm^2) estão nas tabelas do ANEXO 2.

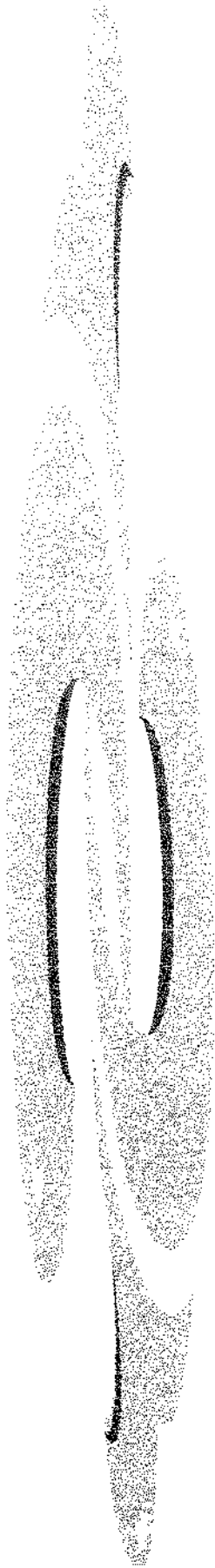
3.5. AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

Para a análise das variáveis quantitativas (comparação entre médias) utilizou-se o teste T de Student, e quando necessário, o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis.

Para a investigação da associação entre as variáveis foram utilizados os coeficientes de correlação de Pearson ou quando necessário, o de Spearman.

Em todas as análises adotou-se o nível de significância de 0,05.

Nota: Após análise dos resultados, em virtude da necessidade de informações adicionais, foram realizadas avaliações estatísticas complementares para comparação de variáveis qualitativas através do teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher. A citação dessas análises encontra-se no capítulo DISCUSSÃO.



4. CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA E RESULTADOS

4.1. CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA

Foram estudados 42 pacientes do sexo masculino, com média de idade de 36 anos (18 a 71 anos). Com relação à idade de início, a média foi de 23,4 anos (6 a 49 anos), sendo que 6 pacientes apresentaram forma juvenil (idade de início até 16 anos). O tempo de duração da doença foi em média de 12,6 anos (3 a 49 anos), sendo 15 pacientes (35,8%) com até 5 anos de evolução, 10 pacientes (23,8%) entre 5 e 10 anos e os demais 17 pacientes (40,4%) com mais de 10 anos de tempo de doença.

Na classificação racial houve predomínio da raça caucasóide, com 24 pacientes (57,2%), contra 18 não caucasóides (42,8%).

A pesquisa do antígeno de histocompatibilidade B27 esteve positiva em 32 pacientes (76,2%).

Esses dados estão sumarizados no quadro I:

QUADRO I- AVALIAÇÃO DA DMO NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE
CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA: HISTÓRIA CLÍNICA E HLA B 27

	N (%)	MÉDIA (anos)	DP	mínimo	máximo
Idade	42	36	11,23	18	71
Idade de início	42	23,4	7,67	6	44
Tempo doença	42	12,6	11,6	3	49
Caucasóide	24 (57,2)				
Nãocaucasóide	18 (42,8)				
B27 +	32 (76,2)				
B27 -	10 (23,8)				

A avaliação clínica dos pacientes, permitiu distribuí-los quanto à capacidade funcional, mobilidade lombar e tipo de acometimento articular.

A maioria dos pacientes (57,2%) encontrava-se na classe funcional II, apenas 3 (7,1%) na classe I e 15 (35,8 %) na classe III.

O teste de Schöber apresentou uma média de 2,1 cm, com variação de 0 a 5 cm. Vinte pacientes (47,6%) apresentaram este teste com valores abaixo de 2 cm, correspondendo a maior gravidade de doença, 14 pacientes (33,3%) com valores de 2 a 3,9 cm e 8 pacientes (19,1%) com valores a partir de 4 cm e portanto com forma leve da doença.

Quanto ao acometimento articular, 16 pacientes (38%) apresentaram envolvimento puramente axial, e os demais 26 pacientes (62%) mostraram associação com artropatia extra-axial. A distribuição de frequência das articulações envolvidas foi em ordem decrescente: coxo-femorais (16 pacientes), joelhos (15 pacientes), ombros (10 pacientes), tornozelos (6 pacientes), cotovelos ou esterno-clavicular (4 pacientes), metacarpo-falangeanas ou interfalangeanas proximais (2 pacientes) e articulação têmporo-mandibular ou punhos (1 paciente).

Esses resultados estão no quadro II:

QUADRO II- AVALIAÇÃO DA DMO NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE
CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA: CLASSE FUNCIONAL E QUADRO CLÍNICO

	N	%
Classe funcional I	3	7,1
Classe funcional II	24	57,1
Classe funcional III	15	35,8
Schöber 0 - 1,9 cm	20	47,6
Schöber 2 - 3,9 cm	14	33,3
Schöber ≥ 4 cm	8	19,1
Artropatia axial	16	38
Artropatia axial + extra-axial	26	62

O estudo radiológico dos pacientes resultou na distribuição dos mesmos como se segue: 4 pacientes (9,5%) com sacroileíte grau II, 22 pacientes (52,4%) com sacroileíte grau III e 16 pacientes (38,1%) com sacroileíte grau IV.

As alterações espondilíticas na coluna, observadas nas radiografias, variaram de grau 0 (12 pacientes ou 28,7%) a grau IV (8 pacientes ou 19%) , com 3, 8 e 11 pacientes respectivamente com graus I, II e III . Desse modo , 23 pacientes (54,8%) com alterações radiológicas na coluna graus 0, I e II foram agrupados para análise comparativa com os demais 19 pacientes (45,2%) com graus III e IV.

Alterações radiológicas das articulações coxo-femorais estiveram presentes em 15 pacientes (35,8%).

O quadro III apresenta esses resultados:

QUADRO III-AVALIAÇÃO DA DMO NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE
CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA: ASPECTOS RADIOLÓGICOS

	N	%
Sacroileíte grau II	4	9,5
Sacroileíte grau III	22	52,4
Sacroileíte grau IV	16	38,1
Alterações na coluna grau 0	12	28,7
Alterações na coluna grau I	3	7,1
Alterações na coluna grau II	8	19
Alterações na coluna grau III	11	26,2
Alterações na coluna grau IV	8	19
Alterações de coxo-femorais	15	35,8

4.2. RESULTADOS: AVALIAÇÃO DA DMO

A medida de densidade mineral óssea da coluna lombar (L2-L4) mostrou que 17 pacientes (40,5%) apresentavam osteopenia e em 11 pacientes (26,2%) revelou-se osteoporose, somando um total de 28 pacientes (66,7%) com graus variáveis de perda de massa óssea na coluna lombar.

Na avaliação da região proximal do fêmur, os resultados obtidos mostraram presença de osteopenia no colo femoral em 18 pacientes (45%) e osteoporose esteve presente em 9 pacientes (22,5%). O número de pacientes com perda de massa óssea no colo de fêmur foi de 27 ou seja 67,5%.

Dois pacientes não realizaram densitometria óssea do fêmur por dificuldades técnicas: um devido a presença de prótese de quadril bilateral e outro por impossibilidade de posicionamento adequado no aparelho, dada à limitação funcional.

As médias de massa óssea obtidas foram de 1,099 g/cm² para a coluna lombar (L2-L4) e 0,872 g/cm² para o colo do fêmur.

Utilizando-se o desvio padrão em relação a população de adultos jovens (T score) , as médias obtidas foram respectivamente -1,23 para a coluna lombar e -1,53 para o colo do fêmur.

O quadro IV resume o exposto acima:

QUADRO IV- AVALIAÇÃO DA DMO NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE
VALORES DA DENSITOMETRIA ÓSSEA

	N	Média	DP	mínimo	máximo
Lombar (g/cm²)	42	1,099	0,2	0,773	1,744
Lombar (T score)	42	-1,23	1,76	-3,90	4,20
Colo (g/cm²)	40	0,873	0,15	0,473	1,150
Colo (T score)	40	-1,53	1,28	-4,97	1,39

4.3. RESULTADOS: COMPARAÇÃO ENTRE AS MÉDIAS DE DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E AS DIVERSAS VARIÁVEIS

As tabelas a seguir apresentam as médias dos valores de DMO (T score: número de desvios padrão em relação a população adulta jovem), comparadas entre os diferentes grupos de pacientes, distribuídos de acordo com as variáveis estudadas, e sua significância estatística.

A tabela I apresenta os resultados comparativos das médias de DMO (T score) da coluna lombar e fêmur entre pacientes com até 5 anos , entre 5 e 10 anos e com mais de 10 anos de tempo de doença. Houve diferença significativa em colo do fêmur, com perda progressiva de DMO.

Foi realizado estudo de correlação entre DMO e tempo de doença, obtendo-se um resultado significativo em colo de fêmur, onde esta correlação foi negativa (quanto maior o tempo de doença , menor foi a massa óssea).

TABELA I : AVALIAÇÃO DA DMO NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE
DMO (T SCORE) E TEMPO DE DOENÇA

	ATÉ 5 ANOS		5 A 10 ANOS		ACIMA DE 10 ANOS		p	
	N	MÉDIA	N	MÉDIA	N	MÉDIA		
Lombar	15	-1,21	10	-1,99	17	-0,79	0,235	NS
Colo	15	-0,86	10	-1,87	15	-1,98	0,032	S

TABELA Ia: AVALIAÇÃO DA DMO NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE
DMO (T SCORE) E TEMPO DE DOENÇA - Estudo de Correlação

	TEMPO DE DOENÇA		
	r	rc	
Lombar	0,168	0,303	NS
Colo de fêmur	-0,515	0,311	S

A tabela II compara os resultados das médias de DMO (T score) da coluna lombar e fêmur entre pacientes apresentando a forma juvenil da doença (idade de início até 16 anos) e aqueles com EA do tipo adulto. Embora os níveis de massa óssea sejam mais baixos em ambos os locais nos pacientes com forma de início juvenil, as diferenças não foram estatisticamente significativas.

TABELA II : AVALIAÇÃO DA DMO NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE
DMO (T SCORE) E IDADE DE INÍCIO

	ATÉ 16 ANOS			> 16 ANOS			p	
	N	MÉDIA	DP	N	MÉDIA	DP		
Lombar	6	-1,75	1,89	36	-1,14	1,75	0,221	NS
Colo	6	-2,08	2,04	34	-1,43	1,12	0,127	NS

A tabela III compara os resultados das médias de DMO (T score) da coluna lombar e fêmur entre os pacientes possuidores e os não possuidores do HLA-B27. Apenas na coluna lombar essa diferença teve significado estatístico, onde a perda de massa óssea foi maior nos pacientes com HLA-B27.

TABELA III: AVALIAÇÃO DA DMO NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE
DMO (T SCORE) E HLA-B27

	HLA-B27 +			HLA-B27 -			p	
	N	MÉDIA	DP	N	MÉDIA	DP		
Lombar	32	-1,55	1,61	10	-0,18	1,89	0,001	S
Colo	30	-1,53	1,72	10	-1,53	1,14	0,500	NS

A tabela IV compara as médias de DMO (T score) da coluna lombar e fêmur entre pacientes em classe funcional I e II e pacientes na classe funcional III. No colo do fêmur, as diferenças encontradas foram estatisticamente significantes, com maior perda de massa óssea nos pacientes com pior capacidade funcional.

TABELA IV: AVALIAÇÃO DA DMO NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE
DMO (T SCORE) E CAPACIDADE FUNCIONAL

	CLASSES I e II			CLASSE III			p	
	N	MÉDIA	DP	N	MÉDIA	DP		
Lombar	27	-1,24	1,89	15	-1,21	1,56	0,483	NS
Colo	26	-1,26	1,17	14	-2,02	1,38	0,038	S

A tabela V apresenta os resultados comparativos entre os níveis de DMO da coluna lombar (T score) e fêmur entre pacientes com acometimento articular apendicular e aqueles apenas com envolvimento axial. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

TABELA V: AVALIAÇÃO DA DMO NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE
DMO (T SCORE) E TIPO DE ACOMETIMENTO ARTICULAR

	AXIAL			AXIAL + EXTRA-AXIAL			p	
	N	MÉDIA	DP	N	MÉDIA	DP		
Lombar	16	-1,51	1,52	26	-1,05	1,90	0,208	NS
Colo	16	-1,31	1,35	24	-1,67	1,25	0,198	NS

A tabela VI mostra os resultados das médias de DMO (T score) da coluna lombar e fêmur de pacientes com teste de Schöber até 1,9 cm, de 2 a 3,9 cm e ≥ 4 cm. As diferenças foram significativas no colo do fêmur, com maior perda de massa óssea naqueles pacientes com menor mobilidade de coluna lombar. Ao contrário, na coluna lombar os maiores valores de DMO foram dos pacientes com pior desempenho no teste de Schöber, porém sem significância estatística. O estudo de correlação foi significativo e positivo no colo do fêmur.

TABELA VI: AVALIAÇÃO DA DMO NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE
DMO (T SCORE) E TESTE DE SCHÖBER

	ATÉ 1,9 CM		2 A 3,9 CM		≥ 4 CM		p	
	N	MÉDIA	N	MÉDIA	N	MÉDIA		
Lombar	20	-1,11	14	-1,12	8	-1,75	0,648	NS
Colo	18	-2,15	14	-1,15	8	-0,79	0,014	S

TABELA VI-a: AVALIAÇÃO DA DMO NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE
DMO (T SCORE) E TESTE DE SCHÖBER- Estudo de Correlação

TESTE DE SCHÖBER			
	r	rc	
Lombar	-0,149	0,303	NS
Colo	0,393	0,311	S

A tabela VII apresenta os valores comparativos das médias de DMO (T score) da coluna lombar e fêmur entre os pacientes com sacroileíte graus II e III e pacientes com sacroileíte grau IV. Na coluna lombar e colo do fêmur as diferenças tiveram significância estatística. Os pacientes com sacroileíte mais avançada apresentaram maiores níveis de massa óssea na coluna lombar, o inverso ocorrendo no fêmur, onde a perda de massa óssea foi mais acentuada.

TABELA VII: AVALIAÇÃO DA DMO NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE
DMO (T SCORE) E SACROILEÍTE

	II e III			IV				
	N	MÉDIA	DP	N	MÉDIA	DP		
Lombar	26	-1,59	1,22	16	-0,63	2,32	0,042	S
Colo	26	-1,21	1,04	14	-2,13	1,52	0,015	S

A tabela VIII compara os resultados das médias de DMO (T score) da coluna lombar e fêmur entre pacientes apresentando alterações radiológicas da coluna nos graus 0, I e II e pacientes com graus III e IV. O colo do fêmur mostrou diferenças com significância estatística, sendo que houve uma relação inversa entre massa óssea e presença de sindesmofitose. O contrário ocorreu na coluna lombar, onde a massa óssea foi mais alta nos pacientes com mais alterações na coluna, embora neste caso, sem significância estatística.

TABELA VIII: AVALIAÇÃO DA DMO NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE
DMO (T SCORE) E ALTERAÇÕES RADIOLÓGICAS DA COLUNA

	0, I e II			III e IV			p	
	N	MÉDIA	DP	N	MÉDIA	DP		
Lombar	23	-1,61	1,30	19	-0,76	2,14	0,061	NS
Colo	23	-1,04	1,05	17	-2,19	1,30	$1,827 \times 10^{-3}$	S

A tabela IX compara os resultados das médias de DMO (T score) da coluna lombar e fêmur entre pacientes com alterações radiológicas da articulação coxo-femoral e aqueles que não apresentam tal alteração. Na coluna lombar a diferença obtida foi estatisticamente significativa, sendo que a massa óssea foi mais alta nos pacientes com radiografias alteradas dos quadris.

TABELA IX: AVALIAÇÃO DA DMO NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE
DMO (T SCORE) E ALTERAÇÃO RADIOLÓGICA DE COXO-FEMORAL

	AUSENTE			PRESENTE			p	
	N	MÉDIA	DP	N	MÉDIA	DP		
Lombar	27	-1,66	1,24	15	-0,44	2,28	0,015	S
Colo	27	-1,46	1,21	13	-1,67	1,47	0,315	NS

5. DISCUSSÃO

O presente estudo incluiu apenas pacientes do sexo masculino, afastando-se assim a influência dos níveis de estrógenos sobre a massa óssea, e possibilitando uma melhor avaliação da participação da doença espondilítica em si sobre a densidade mineral óssea.

A média de idade do grupo estudado foi de 36 anos, condizente com o perfil da EA, que incide principalmente na população adulta jovem, na faixa etária em que se situa o pico de massa óssea.

A idade de início da doença foi em média 23,4 anos. Segundo CALIN (1989), um paciente espondilítico típico desenvolve lombalgia durante o início da 3ª década. Apenas 6 pacientes iniciaram a doença antes dos 16 anos de idade (forma juvenil). Essa forma de início responde por 10 a 21 % dos pacientes caucasianos com EA (BLUMBERG & RAGAN,1956; RILEY et al.,1971; SCHALLER,1984) e por 28 a 54% dos mestiços mexicanos (BURGOS-VARGAS et al.,1989; JIMÉNES-BALDERAS,1989).

A média de duração da doença foi longa, de 12,6 anos, o que pode ser explicado por serem pacientes em nível terciário de atendimento médico. CARETTE et al. (1983) sugeriram que nos dez primeiros anos de evolução, revela-se um padrão da doença com efeito prognóstico.

A distribuição racial mostrou um predomínio do grupo caucasóide, porém não de maneira acentuada (57,2%), o que pode explicar a positividade do HLA-B27 ter situado-se em 76,2%.

Embora a relação entre HLA-B27 e EA seja de 90-100% na população caucasóide (CALIN,1989), estudos imunogenéticos incluindo também populações não caucasóides de várias partes do mundo, mostraram uma associação entre EA e HLA-B27 que variou de 75 a 100% (WOODROW,1977; KHAN,1985).

Na avaliação funcional, todos os pacientes mantiveram-se capazes de cuidar de si mesmos, porém a maioria com alguma limitação nas atividades de lazer (57,1%) e 35,8% também com limitações nas atividades profissionais.

Segundo WILKINSON & BYAWATERS (1958) e CARETTE et al.(1983) que estudaram a evolução natural da EA, a limitação funcional é usualmente leve, com a maioria dos pacientes podendo encarar a doença de forma otimista, e conservando vidas familiar, social e profissional praticamente normais.

Faz-se necessário assinalar que o método utilizado para avaliação funcional neste estudo, foi desenvolvido para ser aplicado na Artrite Reumatóide. Porém como se trata de uma abordagem do estado funcional global, parece razoável que seja utilizado em outra doença articular crônica e incapacitante. Embora vários critérios para avaliação funcional nas espondiloartropatias tenham sido propostos (DOUGADOS et al.,1988; DALTRY et al.,1990; CALIN et al.,1994), ainda não há um consenso sobre qual o método ideal para uso universal nos protocolos de pesquisa. Além do fato que, critérios idealizados em países estrangeiros necessitam validação e adaptação para a nossa realidade sócio-econômica-cultural (BOSI FERRAZ et al.,1990).

Na avaliação clínica dos pacientes, o acometimento articular extra-axial esteve presente em 62% dos casos, com predomínio de envolvimento de articulações coxo-femorais e joelhos.

Esses números estão acima daqueles descritos na literatura. CARETTE et al.(1983) encontraram envolvimento articular periférico em 36% dos seus pacientes, WILKINSON & BYWATERS (1958) constataram que 39% apresentaram acometimento de articulações rizomélicas e 24% das demais articulações periféricas. Porém MEIRELLES et al.(1991) relataram uma frequência de 50% de artrite periférica e ROMANUS & YDÉN (1954) registraram uma ocorrência de 75%.

Uma vez que esses registros são na sua maioria obtidos em amostras de pacientes de ambientes universitários, devem na realidade estar superestimados, já que os casos mais leves da doença podem não estar incluídos.

A mobilidade da coluna lombar, avaliada através do teste de Schöber apresentou uma média de 2,1 cm. A maioria dos pacientes (47,6%) exibiram valores entre 0 e 1,9 cm, demonstrando uma maior gravidade da doença. Esses resultados podem ser justificados também por uma média alta de tempo de doença (efeito da cronicidade). MEIRELLES (1991) registrou 80% de frequência de teste de Schöber alterado (< 3 cm) em sua casuística, na qual a duração média de doença foi de 11 anos.

Alterações radiológicas de sacroileíte estiveram presentes em todos os pacientes, uma vez que fazem parte do critério diagnóstico de EA utilizado no presente estudo, porém exibindo graus variáveis. Houve predomínio da forma moderada (grau III) com 52,4% de frequência, assim como relatado por SPENCER et al.(1979) que classificaram 58,5% dos 200 pacientes estudados, no grau III de sacroileíte.

A distribuição das alterações espondilíticas na coluna em graus 0 a 4, resultou em uma média de 2 (DP=1,5). Este valor foi bastante semelhante ao encontrado por SZEJNFELD & ATRA (1991a), que anteriormente adotaram este critério de classificação, obtendo média de pontuação de $1,93 \pm 1,43$.

O envolvimento do quadril na EA é um problema comum e incapacitante. Neste estudo alterações radiológicas da articulação coxo-femoral estiveram presentes em 35,7% dos pacientes.

DWOSH et al.(1976) encontraram tais anormalidades em 48% dos 87 pacientes avaliados. SPENCER et al.(1979) estudando um grupo de 200 pacientes com EA, relataram envolvimento radiológico de quadril em 40% (uni e bilateral). MARKS et al.(1979) classificaram o tipo de envolvimento radiológico do quadril na EA em concêntrico (mais frequente, com perda concêntrica do espaço articular e relativa preservação da cabeça femoral) ou localizado (com perda assimétrica da fenda articular, restrita ao pólo superior, com destruição da cabeça femoral e com maior grau de osteofitose, sugerindo osteoartrose associada ou secundária).

Segundo MARONE et al.(1989) , os valores normais de DMO para populações brancas , obtidos em diferentes centros podem ser quantitativamente comparáveis, uma vez que trabalhos avaliando a DMO de mulheres de origens diversas, encontraram resultados bastante semelhantes.

Recentemente SZEJNFELD et al. (1997) citaram um estudo ainda não publicado, no qual a DMO da coluna lombar e colo de fêmur, medida com DEXA, foi semelhante entre 50 homens caucasianos brasileiros saudáveis e homens americanos saudáveis. Portanto, o presente estudo, utilizou a curva de normalidade para adultos jovens contida no programa do densitômetro, como o próprio grupo controle, e os valores de T score (número de desvios padrão em relação aos valores dos adultos jovens) obtidos pelo exame, foram analisados e suas médias comparadas com diversas variáveis da EA.

Embora o estudo densitométrico do fêmur proximal permita a medição da DMO de três regiões: colo do fêmur, trocanter maior e triângulo de Ward, o presente estudo optou por avaliar apenas os valores da DMO do colo femoral, já que esta é a região de maior importância clínica.

Isso porque a densidade do colo do fêmur correlaciona-se bem com o risco de fraturas nessa região e por sua melhor reprodutibilidade.

A medida da densidade mineral óssea neste estudo apontou que 67,7% dos pacientes apresentavam perda de massa óssea (osteopenia ou osteoporose) na coluna lombar e 67,5% com perda de massa óssea em colo do fêmur.

Vários autores, utilizando o método de densitometria óssea já descreveram essa perda óssea na EA. WILL et al.(1989); SZEJNFELD & ATRA (1991a); DONNELLY et al. (1994); MULLAJI et al.(1994) e MEIRELLES (1996) demonstraram que pacientes com EA apresentavam densidade óssea significativamente inferior na coluna lombar e colo femoral, quando comparados com controles normais. DEVOGELAER et al.(1992) também demonstraram que a DMO da coluna lombar era estatisticamente inferior em pacientes espondilíticos do sexo masculino.

A análise da influência do tempo de doença sobre a DMO mostrou que a perda óssea foi significativa e progressiva em colo do fêmur, com o estudo de correlação sendo negativo. Na região lombar, embora os resultados não tenham demonstrado diferenças estatisticamente significativas, quando os três grupos foram comparados dois a dois, os pacientes com tempo de doença de 5 a 10 anos apresentaram perda de massa óssea em relação aos com até 5 anos, com $p = 0,07$. Esse mesmo valor de p foi obtido na avaliação do ganho de massa óssea entre o grupo com mais de 10 anos de doença, em relação ao de tempo de doença intermediário. Isso poderia ser interpretado como uma tendência a uma perda inicial de massa óssea, seguida de ganho posterior, com a progressão da doença. O gráfico 1 (ANEXO 4) facilita a visualização deste fenômeno.

WILL et al.(1990a) relataram que pacientes espondilíticos com tempo longo de evolução da doença ($20,3 \pm 9,5$ anos) apresentavam perda significativa de massa óssea em colo femoral, porém em coluna lombar os valores de DMO não diferiram dos controles normais.

SZEJNFELD & ATRA (1991a) também obtiveram uma correlação negativa estatisticamente significativa entre tempo de doença e os valores de DMO obtidos em colo de fêmur em 16 pacientes com EA.

MEIRELLES (1996) observou que pacientes com maior cronicidade de doença (acima de 10 anos) apresentaram DMO média significativamente maior na coluna lombar, comparados com o grupo de menor cronicidade.

Esses achados indicam que com a evolução da doença, existe uma perda óssea progressiva em algumas áreas do esqueleto, enquanto na coluna a neoformação óssea intervertebral e calcificação ligamentar resultam em aumento da DMO.

Vários estudos sustentam que a EA juvenil difere da de início adulto, principalmente no tocante a maior frequência de doença articular extra-axial (RILEY,1971), incluindo maior necessidade de prótese de quadril (CALIN & ELSWOOD, 1988a). Apesar disso, no presente estudo não houve diferença da DMO lombar e femoral em relação à idade de início. Embora o número de pacientes com forma

de início juvenil tenha sido muito pequeno, o que prejudica a análise, DEVOGELAER et al.(1992) e MEIRELLES (1996) também não observaram diferenças significantes da DMO em relação a forma de início da EA.

Quando o valor de DMO e a presença do HLA-B27 foram comparados, observou-se que a massa óssea na coluna lombar dos pacientes B27 + foi estatisticamente inferior aos B27-. Porém, a média de tempo de doença e a distribuição racial entre os dois grupos não apresentaram diferenças significativas.

SPENCER et al.(1979) encontraram alterações radiológicas de osteoporose na coluna, com maior frequência nos pacientes HLA-B27+, porém sem atingir níveis de significância estatística.

LINSSEN (1990) comparando a doença espondilítica B27+ e B27- observou que os pacientes B27+ apresentam início mais precoce, curso clínico mais grave e prolongado, e mais frequentemente complicações com uveíte anterior e artrite periférica. Apesar dessas diferenças, a doença B27+ pode ser completamente indistinguível daquela B27- em alguns casos individuais. Essas observações sugerem que a presença do HLA-B27 provavelmente não seria a única chave para a compreensão da patogênese da EA, muito embora seja um fator genético muito importante para a expressão da doença.

ESCALANTE & BEARDMORE (1993) descreveram uma família na qual vários membros apresentavam osteogênese imperfeita (OI) e/ou positividade para o HLA-B27. O caso-índice, que apresentava EA e OI, exibia osteoporose grave, com fraturas. A medida de DMO nos membros desta família revelou osteoporose mais intensa naqueles B27+. Segundo os autores, essa observação, embora limitada, sugere que a presença do HLA-B27 pode agravar a osteoporose.

Na avaliação da influência do estado funcional sobre a massa óssea, observou-se diferença significativa apenas em colo do fêmur, com maior perda óssea naqueles pacientes com pior desempenho funcional. O gráfico 2 (ANEXO 4) exhibe tal relação. Os pacientes com maior limitação funcional apresentaram uma média de duração da doença

significativamente superior (18,5 anos X 9,3 anos ; $p=6,57 \times 10^{-3}$), o que indica que a piora da capacidade funcional é indicador de cronicidade da doença.

A presença de envolvimento articular periférico não influenciou a DMO. DONNELLY et al.(1994) também não encontraram diferenças na DMO de pacientes com EA e acometimento articular periférico, daqueles apenas com doença axial.

O teste de Schöber é um índice metroológico importante na avaliação do paciente espondilítico, utilizando a medida da mobilidade da coluna lombar como indicador de gravidade de doença.

Os pacientes com teste de Schöber acima de 4 cm (mobilidade preservada) apresentaram a média mais alta de osteopenia em coluna lombar (T score = -1,75), embora a comparação das médias de DMO entre os três grupos estudados não tenha alcançado significância estatística. Já em colo do fêmur, a perda de massa óssea acompanhou a perda de mobilidade lombar, com diferenças estatisticamente importantes e teste de correlação positivo. Isto pode ser visualizado no gráfico 3 (ANEXO 4). Os pacientes com teste de Schöber ≤ 2 cm apresentaram média de duração de doença significativamente superior aos outros dois grupos (18,7 anos X 6,5 anos X 7,8 anos ; $p=0,02$), revelando a influência do tempo de doença sobre a piora da mobilidade da coluna lombar.

WILL et al.(1989) descreveram pacientes com EA e mobilidade normal (teste de Schöber modificado ≥ 5 cm) apresentando diminuição significativa da DMO lombar e de colo femoral quando comparados com controles normais. Os autores sugeriram então, que uma causa sistêmica pudesse ser responsável pela perda óssea precoce na EA.

Posteriormente, DONNELLY et al.(1994) mostraram que em homens com EA leve (Schöber ≥ 4 cm) a DMO esteve reduzida na coluna lombar e colo femoral. Mas, na doença grave (Schöber < 2 cm) haveria uma redução progressiva de DMO no colo do fêmur enquanto que na coluna lombar a DMO sofreria um aumento significativo.

A avaliação radiológica das articulações sacroilíacas é fundamental para o diagnóstico da EA, porém as alterações evolutivas a curto prazo são de pequena magnitude e de difícil mensuração (TAYLOR,1991). O grau de sacroileíte habitualmente está relacionado à cronicidade da doença.

A comparação da DMO com o grau de sacroileíte, mostrou que os pacientes com anquilose das articulações sacroilíacas (grau IV) apresentaram massa óssea estatisticamente mais elevada em coluna lombar e diminuída em colo do fêmur, quando comparados com os pacientes com sacroileíte leve/moderada, como demonstrado no gráfico 4 (ANEXO 4). Os pacientes com sacroileíte grau IV apresentavam média de tempo de doença significativamente superior ao outro grupo (21,1 anos X 7,4 anos; $p=3,21 \times 10^{-5}$).

SZEJNFELD & ATRA (1991a) encontraram correlação negativa significativa entre as alterações radiológicas das articulações sacroilíacas e DMO de região proximal de fêmur.

A avaliação da DMO em relação às alterações radiológicas da coluna vertebral, mostrou que a presença de sindesmofitose (graus 3 e 4) esteve relacionada com acentuada osteopenia em colo de fêmur ($p=1,83 \times 10^{-5}$), enquanto na coluna lombar ficou caracterizada apenas uma tendência a um ganho de massa óssea ($p=0,06$). O gráfico 5 (ANEXO 4) ilustra esta relação. O tempo de doença dos pacientes com graus 3 e 4 foi significativamente superior ao do outro grupo (média de 19,7 anos X 6,7 anos; $p=5,12 \times 10^{-5}$), evidenciando a influência da cronicidade da doença sobre as alterações radiológicas da coluna.

CALIN & ELSWOOD (1988b) realizaram um estudo radiológico em 101 pacientes espondilíticos com média de duração de doença de 21,2 anos e concluíram que o envolvimento ascendente da coluna parece ser uma função do tempo de doença.

DEVOGELAER et al.(1992) encontraram DMO significativamente inferior naqueles pacientes com EA mais leve (ausência de sindesmófitos, sindesmófitos

incipientes ou sindesmófitos entre 1 ou 2 espaços intervertebrais) quando comparados com o grupo de EA grave (sindesmófitos generalizados, coluna em bambu). Este último grupo apresentava DMO lombar semelhante aos controles normais. A média de duração da doença também foi significativamente superior nos pacientes com doença grave.

MULLAJI et al.(1994) também utilizando critérios de envolvimento radiológico da coluna lombar (presença de sindesmófitos), estudaram a DMO em 2 grupos de espondilíticos (doença leve versus doença avançada). Pacientes com doença leve apresentaram DMO significativamente reduzida em coluna lombar e fêmur comparados com grupo controle. Já os pacientes com doença avançada exibiram DMO em coluna lombar significativamente superior em relação ao grupo controle.

Na avaliação da relação entre DMO e alterações radiológicas das articulações coxo-femorais, houve diferença estatisticamente significativa em coluna lombar, com maior massa óssea nos pacientes com comprometimento dos quadris. Uma vez que a média de tempo de doença não diferiu entre os 2 grupos, essa maior massa óssea em coluna lombar pode refletir, na verdade, pacientes com doença mais grave. CARETTE et al. (1983) sugeriram que a presença precoce de doença articular periférica, particularmente em quadris, seria um sinal de mau prognóstico.

DONNELLY et al. (1994) relataram que os pacientes espondilíticos com doença de quadril apresentaram aumento significativo da DMO em coluna lombar, quando comparados com aqueles apenas com envolvimento axial. A DMO de colo femoral foi semelhante em ambos os grupos. Porém, ao contrário dos nossos resultados, estes autores encontraram uma maior média de duração de doença no grupo com acometimento de quadril.

Embora não tenha sido o objetivo do presente estudo, cabe referir que nenhum dos pacientes avaliados apresentou fratura vertebral detectável nas radiografias de coluna. Porém, 2 pacientes informaram fratura de fêmur no passado. Um paciente, o mais idoso do grupo, com 71 anos de idade e 46 anos de evolução de doença, apresentou fratura femoral (1/3 proximal da diáfise) aos 44 anos de idade. No momento do trabalho,

apresentava DMO em coluna lombar de 1,114 g/cm² e T score de -1,05. Não foi possível avaliar DMO do fêmur por dificuldade de posicionamento no densitômetro. O outro paciente que sofreu fratura de fêmur (1/3 distal de diáfise) estava com 40 anos de idade e 10 anos de duração de doença na ocasião deste estudo e 37 anos de idade quando da fratura. A avaliação de DMO mostrou osteoporose lombar (T score = - 2,81) e femoral (T score = -2,93).

RALSTON et al. (1990) avaliaram a prevalência de fraturas vertebrais na EA, obtendo uma frequência de 15 pacientes com fraturas por compressão e 5 pacientes com fraturas bicôncavas em um grupo de 111 espondilíticos. Como as médias de tempo de doença e idade dos pacientes estudados pelos autores foram superiores às obtidas no presente estudo, pode-se especular que seja esse o motivo da ausência de tal complicação.

Além disso, HUNTER et al. (1978) já relataram que em virtude da osteoporose e deformidade vertebrais, a visualização radiológica de um sítio de fratura pode ser muito difícil, tornando a tomografia um método complementar útil, mas que não foi adotado neste nosso estudo.

Outros autores (WILKINSON & BYWATERS, 1958 ; HANSON et al.,1971; RESNICK & NIWAYAWA, 1988) consideraram que as fraturas espontâneas por osteoporose seriam raras na EA. COOPER et al. (1994) estudaram retrospectivamente 158 pacientes com EA e determinaram que o risco de fraturas por compressão na coluna toraco-lombar estava significativamente aumentado entre os espondilíticos, porém o mesmo não ocorreu em esqueleto apendicular. Neste estudo, as fraturas foram mais frequentes em pacientes mais idosos, com envolvimento mais grave da coluna, porém com acometimento extra-axial menos acentuado. Portanto, a determinação da real prevalência de fraturas vertebrais e o risco de ocorrência das mesmas na EA, ainda necessitam futuros estudos.

A avaliação dos resultados obtidos neste estudo permitem afirmar que a DMO está diminuída nos pacientes espondilíticos, tanto em coluna lombar como em colo de fêmur, numa fase da vida na qual não seria esperada tal perda. Ou seja, a Espondilite

Anquilosante pode ser considerada um fator de risco independente para a diminuição da massa óssea. Esta perda óssea acomete de forma precoce a coluna lombar e o fêmur proximal, e estaria relacionada ao processo inflamatório crônico, já que a mobilidade ainda estaria preservada numa fase inicial. Porém, em virtude da evolução da EA ser acompanhada de neo-formação óssea na coluna (calcificação ligamentar e formação de sindesmófitos), um indicador radiológico de cronicidade de doença (grau de sacroileíte) foi acompanhado por um falso aumento nos valores de DMO lombar, enquanto que no fêmur o efeito progressivo da doença sobre a massa óssea se manteve visível, acompanhando os indicadores clínicos (tempo de doença, índice funcional, mobilidade lombar) e radiológicos (graus de sacroileíte e de sindesmofitose) de cronicidade de doença.

Apesar das diversas vantagens da DEXA sobre outras formas de mensuração de massa óssea (BLAKE & FOGELMAN, 1997) existem algumas limitações da técnica de densitometria óssea da coluna em projeção antero-posterior, decorrentes de alterações da anatomia da coluna (doença degenerativa, fratura vertebral, deformidades vertebrais, calcificação ligamentar e/ou de partes moles na projeção das vértebras). Nesses casos sugere-se que a investigação seja complementada pela densitometria na projeção lateral.

BRONSON et al. (1992) avaliaram a DMO, em 15 pacientes espondilíticos, através da DEXA. A DMO lombar na incidência antero-posterior esteve entre 103 e 105 % do valor normal esperado. A medida de DMO de L2 e L3 na incidência lateral revelou osteopenia, o mesmo ocorrendo em colo do fêmur.

A técnica de densitometria das vértebras lombares em incidência lateral foi desenvolvida com o objetivo de superar as limitações do exame em AP. Os equipamentos de última geração possuem um braço em C, que permite a realização do exame com o paciente em decúbito dorsal, o que melhorou a precisão da técnica (BLAKE et al., 1994). Porém, um outro fator que prejudica a utilização deste exame é o limite do número de vértebras que podem ser estudadas. Os arcos costais interferem com a DMO de L2, e a bacia com a DMO de L4. Assim, L3 seria a única vértebra que poderia ser estudada de

forma confiável pela projeção lateral. O erro de precisão quando apenas L3 é estudada, varia de 3 a 4 % (BIANCO et al.,1996).

Uma alternativa seria a tomografia computadorizada quantitativa, que DEVOGELAER et al. (1992) utilizaram , demonstrando uma baixa densidade de osso trabecular nos corpos vertebrais dos pacientes com EA grave, em contraste com os valores normais da DPA nesses indivíduos. Mas o alto custo e a elevada dose de radiação do método, limitam seu uso de forma seriada.

Em virtude desses problemas na medida de massa óssea da coluna lombar, DONNELLY et al.(1994) sugeriram que a avaliação sequencial da DMO na EA, deveria ser obtida em locais alternativos, como o colo femoral.

Segundo BIANCO et al. (1996), a densitometria do fêmur proximal é provavelmente a melhor medida alternativa para o estudo da DMO quando a coluna em AP estiver com a avaliação prejudicada, sendo superior ao exame na projeção lateral: não apresenta artefatos, seus resultados correlacionam-se com os da coluna lombar e é um indicador bastante sensível do risco de fratura do fêmur proximal.

Porém, a avaliação sequencial da DMO femoral, exige que os ângulos de rotação interna do pé e abdução da perna permaneçam inalterados (WILSON et al.,1991), além da necessidade que as imagens dos estudos anteriores estejam disponíveis para comparação. Pequenas diferenças no posicionamento do paciente, podem gerar alterações significativas nos valores da DMO.

A densitometria óssea trouxe à luz a presença de osteopenia em uma fase precoce da EA, já que anteriormente esta complicação era considerada apenas um evento tardio, o que permitiu estabelecer uma relação entre inflamação crônica e perda de massa óssea. Embora seja inegável tal contribuição, o método apresenta limitações no que se refere ao estudo sequencial da massa óssea na EA. Novas técnicas de medida de massa óssea encontram-se em crescente desenvolvimento e pesquisa, e poderão futuramente permitir uma melhor avaliação e seguimento da DMO e do risco de fraturas nesta enfermidade.

6. CONCLUSÕES

Após o estudo deste grupo de pacientes com EA podemos concluir que:

- 1 - A DMO esteve diminuída tanto em coluna lombar (40,5% de osteopenia e 26,2% de osteoporose) como em colo de fêmur (45% de osteopenia e 22,5% de osteoporose), caracterizando a EA como fator de risco para a perda de massa óssea.
- 2 -
 - A DMO do colo do fêmur foi influenciada pelo tempo de doença, sendo a evolução de doença um fator osteopenizante.
 - A idade de início e o tipo de acometimento articular não interferiram sobre a DMO.
 - A piora da capacidade funcional e do teste de Schöber se mostraram indicadores de cronicidade de doença e estiveram relacionadas a diminuição da DMO em colo femoral.
 - A intensidade da sacroileíte mostrou-se um indicador de cronicidade de doença, influenciando de forma positiva a DMO de coluna lombar e de forma negativa a DMO de colo femoral.
 - A progressão das alterações radiológicas da coluna é uma função da duração da doença e a sindesmofitose generalizada esteve relacionada a uma menor DMO em colo femoral.
 - A presença de alterações radiológicas em articulação coxo-femoral influenciou a DMO de coluna lombar de forma positiva.
 - A presença do HLA B27 esteve relacionada a uma menor DMO na coluna lombar.

7. SUMMARY

Bone mineral density (BMD) of lumbar spine and femoral neck was measured in 42 male patients with Ankylosing Spondylitis (AS) by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). Patient's mean age was 36 years, mean age at onset was 23,4 years and mean disease duration was 12,6 years. HLA-B27 was positive in 76,2% of patients.

All patients underwent clinical and radiological investigation in purpose to determine : lumbar mobility by Schöber test, functional index, pattern of articular involvement, grades of sacroiliitis and radiographic changes in spine, as well as presence of radiological hip disease. The influence of these variables on BMD was evaluated.

Lumbar osteopenia occurred in 40,5% of patients and osteoporosis in 26,2%. At femoral neck, the values obtained was 45% and 22,5%, respectively.

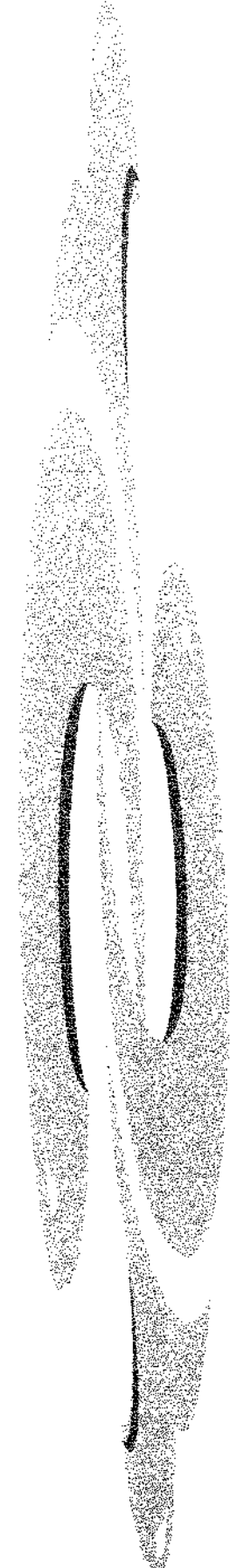
HLA-B27 positivity was related to a reduced BMD in lumbar spine, whereas the presence of radiological hip involvement related to an augmented lumbar BMD.

Age at onset and presence of peripheral articular disease exerted no influence on BMD.

Sacroiliitis progression was accompanied by a significant increase in lumbar BMD, but by a BMD reduction in femoral neck.

Clinical and radiological markers of disease chronicity (longer disease duration, worse functional index and lumbar mobility, advanced sacroiliitis and radiographic changes in spine) correlated to a significant and progressive bone loss in femoral neck.

In conclusion, AS can be considered an independent risk factor for bone loss and femoral neck seems to be the most suitable site for serial BMD assessment by DEXA in AS, since it is sensitive to clinical and radiological changes of disease course and avoids interpretation errors caused by new bone formation, as occurs at axial skeleton.



8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACKERMAN, N.R.; ROOKS, W.H.; SHOTT, L. - Effects of naproxen on connective tissue changes in the adjuvant arthritic rat. **Arthritis Rheum.**, **22**:1365-1374, 1979.
- ALOIA, J.F.; COHN, S.H.; OSTUNI, J.A. -Prevention of involutional bone loss by exercise. **Ann. Intern. Med.**, **89**:356-358, 1978.
- ALS, O.S.; GOTFREDSEN, A.; CHRISTIANSEN, C.- The effect of glucocorticoids on bone mass in rheumatoid arthritis patients. **Arthritis Rheum.**, **28**:369-375, 1985.
- BALL J.- Pathology and pathogenesis. In: MOLL J.M.H., ed.- Ankylosing Spondylitis. Eddinburgh, Churchill Livingstone, 1980. p. 96-112.
- BENNETT, P.H.& WOOD, P.H.N.- Population studies in the rheumatic diseases. Amsterdam, Excerpta Medica, 1968. p.456.
- BIANCO, A.C.; MARONE, M.M.S.; LEWIN, S.-Técnicas para medida de massa óssea. Em: Métodos de Investigação Diagnóstica da Massa Óssea. São Paulo, Unidade de Densitometria Óssea, 1996, p- 34-56.
- BLAKE, G.M. & FOGELMAN,I.- Thecnical principles of Dual Energy X-Ray Absortiomerty. **Sem. Nucl. Med.** ,**27**(3):210-228, 1977.
- BLAKE, G.M.; JAGATHESAN, T.; HERD, R.J.M.- Dual X-ray absortiomerty of the lumbar spine: The precision of paired anterior posterior/lateral studies. **Br. J. Radiol.**, **67**:624-630, 1994.
- BLUMBERG, B. & RAGAN, C. - The natural history of rheumatoid spondylitis.**Medicine**, **35**:1-31, 1956.
- BOSI FERRAZ, M.; OLIVEIRA, L.; ARAÚJO, P.; ATRA, E.; TUGWELL, P.- Crosscultural Reliability of the Physical Ability Dimension of the Health Assessment Questionnaire. **J. Rheumatol.**, **17**:813-817, 1990.
- BOSI FERRAZ, M.; SILVA, H.C.; ATRA, E.- Low dose methotrexate with leucovorin rescue in AS. **J. Rheumatol.**, **18**:146-147, 1991.

- BRENNAN, F.M.; CHANTRY, D.; JACKSON, A.- Inhibitory effect of TNF α antibodies on synovial cell interleukin 1 production in rheumatoid arthritis. **Lancet**, 2:244-247, 1989.
- BREWERTON, D.A.; CAFFREY, M.; HART, F.D.- Ankylosing spondylitis and the HLA- A27. **Lancet**, 1:904-907, 1973.
- BRONSON, W.D.; WALKER, S.E.; ALLEN, S.H. - Osteoporosis in ankylosing spondylitis (AS). "Hidden" loss of vertebral body bone mass detected by dual energy x-ray Absortimetry (DEXA). **Arthritis Rheum.**, 35:S 243, 1992.
- BUCKLEY, L.M.; LEIB, E.S.; CARTULARO, K.S.; VACEK, P.M.; COOPER, S.M. - Effects of low dose methotrexate on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, 24:1489-94, 1997.
- BURGOS-VARGAS, R.; NARANJO, A.; CASTILLO, J.; KATONA, G. - Ankylosing Spondylitis in the Mexican Mestizo: Patterns of disease according to age at onset. **J. Rheumatol.**, 16:186-191, 1989.
- CALIN, A. & ELSWOOD, S. - The natural history of juvenile onset ankylosing spondylitis: 24 year retrospective case control study. **Br. J. Rheumatol.**, 27:91-93, 1988.
- CALIN, A. - Ankylosing Spondylitis. In: KELLEY, W.N.; HARRIS, E.D.Jr.; RUDDY, S.; SLEDJE, C.B., eds. **Textbook of Rheumatology**. Philadelphia. WB Saunders, 1989. p.1021-1037.
- CALIN, A. & ELSWOOD, J. - The relationship between pelvis, spinal and hip involvement in ankylosing spondylitis - one disease process or several ? **Br. J. Rheumatol.**, 27:393-395, 1988.
- CALIN, A.; GARRET, S.; WHITELOCK, H.; KENNEDY, G.; O'HEA, J.; MALLORIE, P.; JENKINSON, T. - A new approach to defining functional ability in Ankylosing Spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Index. **J. Rheumatol.**, 21:2281-5, 1994.

- CANALIS, E.; MCCARTHY, T.; CENTRELLA, M. - Growth factors and the regulation of bone remodeling. **J. Clin. Invest.**, **81**:277-81, 1988.
- CARETTE, S.; GRAHAM, D.; LITTLE, H.; RUBENSTEIN, J.; ROSEN, P. - The natural course of ankylosing spondylitis. **Arthritis Rheum.**, **26**:186-90, 1983.
- CLAUS-WALKER, J.; SINGH, J.; LEACH, C.S. - The urinary excretion of collagen degradation products by quadriplegic patients and during weightlessness. **J. Bone Joint Surg.**, **59(A)**:209-212, 1977.
- COLETTI, L.A.; EDWARDS, J.; GORDON, L. - The effects of muscle-building exercise on bone mineral density of the radius, spine, and hip in young men. **Calcif. Tissue Int.**, **45**:12-14, 1989.
- COOPER, C.; CARBONE, L.; MICHET, C.J.; ATKINSON, E.J.; O'FALLON, W.M.; MELTON III, J.M. - Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. **J. Rheumatol.**, **21**:1877-82, 1994.
- CREEMERS, M.C.W.; FRANSSSEN, M.J.A.M.; van de PUTTE, L.B.A.; GRIBNAU, F.W.J.; van RIEL, P.L.C.M. - Methotrexate in severe Ankylosing Spondylitis. An open study. **J. Rheumatol.**, **22**:1104-7, 1995.
- CRWICKSHANK, B. - Histopathology of diarthrodial joints in ankylosing spondylitis. **Ann. Rheum.**, **10**:393-404, 1951.
- DALTROY, L.; LARSON, M.; ROBERTS, W.; LIANG, M. - A modification of the Health Assessment Questionnaire for the spondyloarthropathies. **J. Rheumatol.**, **17**:946 -950, 1990.
- DEQUEKER, J. & GEUSENS, P. - Osteoporosis and arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, **49**:276-280, 1990.

- DEVOGELAER, J.P.; MALDAGUE, B.; MALGHEM, J.; DEUXCHAINES, C.N. - Appendicular and vertebral bone mass in ankylosing spondylitis. **Arthritis Rheum.**, **35**(9):1062, 1992.
- DEWHIRST, F.E.; STASHENKO, P.P.; MOLE, J.E. - Purification and partial sequence of human osteoclast-activating factor : identity with interleukin 1. **J. Immunol.**, **135**:2562-2568, 1985.
- DONNELLY, S.; DOYLE, D.V.; DENTON, A.; ROLFE, I.; McCLOSKEY, E.V.; SPECTOR, T.D.B. - Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. **Ann. Rheum. Dis.**, **53**:117-121, 1994.
- DOUGADOS, M.; GUEGUEN, A.; NAKACHE, J.P.; NGUYEN, M.; MERY, C.; AMOR, B. - Evaluation of a functional index and an articular index in Ankylosing Spondylitis. **J. Rheumatol.**, **15**:302-307, 1988.
- DUNCAN, H. - Bone dynamics of rheumatoid arthritis treated with adrenal corticosteroids. **Arthritis Rheum.**, **10**:216, 1967.
- DUNHAM, J.; BOURKE, B.E.; BITENSKY, L.; CHAYEN, J.; LOVERIDGE, N.; SCOTT, J.T. - Circulating levels of biologically active parathyroid hormone in rheumatic diseases. **Ann. Rheum. Dis.**, **41**:569-573, 1982.
- DWOSH, I.; RESNICK, D.; BECKER, M. - Hip involvement in ankylosing spondylitis. **Arthritis Rheum.**, **19**(04):683, 1976.
- EKENSTAM, E.A.F.; LJUNGHALL, S.; HÄLLGREN, R. - Serum osteocalcin in rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides : relation between inflammatory activity and the effect of glucocorticoids and remission inducing drugs. **Ann. Rheum. Dis.**, **45**:484-490, 1986.

- ESCALANTE, A. & BEARDMORE, T. - Decreased bone mineral density in HLA B-27 positive members of a family with Osteogenesis Imperfecta. **J. Rheumatol.**, 20:320-4, 1993.
- FAUS-RIERA, S.; MARTÍNEZ-PRADO, S.; BLANCH-RUBIÓ, J.; BENITO-RUIZ, P.; DURÓ-PUJOL, J.C.; COROMINAS-TORRES, J.M. - Muscle pathology in ankylosing spondylitis: clinical, enzymatic, electromyographic and histologic correlation. **J. Rheumatol.**, 18:1368-71, 1991.
- FORESTA, C.; ZANATTA, G.P.; BUSNARDO, B. - Testosterone and calcitonin plasma levels in hypogonadal osteoporotic young men. **J. Endoc. Inv.**, 8:377-379, 1985
- FRANCIS, R.M.; PEACOCK, M.; AARON, J.E. - Osteoporosis in hypogonadal men: role of decreased plasma 1,25 dihydroxyvitamin D, calcium malabsorption and low bone formation. **Bone**, 7:261-268, 1986.
- FRANCK, H. & KECK, E. - Serum osteocalcin and vitamin D metabolites in patients with ankylosing spondylitis. **Ann. Rheum. Dis.**, 52:343-346, 1993.
- FRIEDLANDER, G.E.; TROSS, R.B.; DOGANIS, A.C. - Effects of chemotherapeutic agents on bone. I. Short term methotrexate and doxorubicin (adriamycin) treatment in a rat model. **J. Bone Joint Surg.**, 66 A:602-607, 1984.
- FUJIKAWA, Y.; SABOKBAR, A.; NEALE, S.; ATHANASOU, N.A. - Human osteoclast formation and bone resorption by monocytes and synovial macrophages in rheumatoid arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, 55:816-822, 1996.
- FUJIMORI, A.; TSUTSUMI, M.; FUKASE, M. - Cyclooxygenase inhibitors enhance cell growth in an osteoblastic cell line, MC 3T3-E1. **J. Min. Res.**, 4:S127, 1989.
- GILMAN, S.C.; CHANG, J.; ZEIGLER, P.R. - Interleukin-1 activates phospholipase A₂ in human synovial cells. **Arthritis Rheum.**, 31:126-130, 1988.

- GLUCK, O.S.; MURPHY, W.A.; HAHN, T.J. - Bone loss in adults receiving alternate day glucocorticoid therapy. **Arthritis Rheum.**, 24:892-898, 1981.
- GOWEN, M.; MacDONALD, B.R.; RUSSEL, R.G.G. - Actions of recombinant human γ interferon and tumor necrosis factor α on the proliferation and osteoblast characteristics of human trabecular bone cells in vitro. **Arthritis Rheum.**, 31:1500-7, 1988.
- GRATACÓS, J.; COLLADO, A.; FILELLA, X.; SANMARTÍ, R.; CAÑETE, J.; LLENA, J.; MOLINA, R.; BALLESTA, A.; MUNÓZ-GOMÉZ, J. - Serum cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 β , and IFN- γ) in ankylosing spondylitis : a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. **Br. J. Rheumatol.**, 33:927-31, 1994.
- GRUBER, B.; POZNANSKY, M.; BOSS, E. - Characterization and functional studies of rheumatoid synovial mast cells. **Arthritis Rheum.**, 29:944-955, 1986.
- HALIN, T.J.; BOISSEAU, V.C.; AVIOLI, L.V. - Effect of chronic corticosteroid administration on diaphyseal and metaphyseal bone mass. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 39:274-282, 1974.
- HANDLER, R.P. - Favorable results using methotrexate in the treatment of patients with AS. **Arthritis Rheum.**, 32:234, 1989.
- HANSON, C.A.; SHAGRIN, J.W.; DUNCAN, H. - Vertebral osteoporosis in ankylosing spondylitis. **Clin. Orthop.**, 74:59-64, 1971.
- HOCHEBERG, M.C.; CHANG, R.W.; DWOSH, I.; LINDSEY, S.; PINCUS, T.; WOLFE, F. - The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Rheum.**, 35:498-502, 1992.

- HOUSSIAU, F.; DEVOGELAER, J.; DAMME, J.; DEUXCHAISNES, C.N.; VAN SNICK, J. - Interleukin 6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. **Arthritis Rheum.**, **31**:784, 1988.
- HUNTER, T. & DUBO, H.C. - Spinal fractures complicating ankylosing spondylitis. A long-term follow-up study. **Arthritis Rheum.**, **26**:751-759, 1983.
- HUNTER, T.; DUBO, H. - Spinal fractures complicating ankylosing spondylitis. **Ann. Int. Med.**, **88**:546-549, 1978
- JEE, W.S. & CLOUK, I. - Glucocorticoid induced osteoporosis. In: De LUCA, H.F.; FROST, H.M.; JEE, W.S.; JOHNSTON, C.C.; PARFITT, A.M., ed. **Osteoporosis**. Baltimore, Park Press, 1981. p.331-342.
- JIMÉNEZ BALDERAS, F.J. - Cuadro clínico de la espondilitis anquilosante en el caucásio y en el mestizo mexicano. **Rev. Mex. Reum.**, **4**:17-21, 1989.
- JOFFE & EPSTEIN - Osteoporosis associated with Rheumatoid Arthritis: pathogenesis and management. **Sem. Art. Rheum.**, **20**(4):256-272, 1990.
- JONES, H.H.; PRIEST, J.D.; HAYES, W.C. - Humeral hypertrophy in response to exercise. **J. Bone Joint Surg.**, **59**(A):204-208, 1977.
- KANIS, J.A.; MELTON III, L.J.; CHRISTIANSEN, C.; JOHNSTON, C.C.; KHALTAEV, N. - The diagnosis of osteoporosis. **J. Bone Miner. Res.**, **9**:1137, 1994.
- KAZARIAN, L.E. & VonGIERKE, H.E. - Bone loss as result of immobilization and chelation. **Clin. Orthop.**, **65**:67, 1969.
- KHAN, M.A. - Spondyloarthropathies in non-caucasian populations of the world. In: ZIFF, M. & COHEN, S.B., eds. **Advances in Inflammation Research**. vol. 9. **The Spondyloarthropathies**. New york. Raven Press, 1985. p.95-99.

- KOIVURANTA, V.P.; LEIRISALO, M.; REPO, H. - Polymorphonuclear leucocyte function and previous Yersinia arthritis : enhanced chemokinetic migration and oxygen radical production correlates with the severity of the acute disease. **Ann. Rheum. Dis.**, **46**:307-13, 1987.
- KOIVURANTA, V.P.; REPO, H.; LEIRISALO, M.; KÜSTALA, V.; OSTERMAN, T.; VAPOATALO, H. - Enhanced neutrophil migration in vivo in HLA B-27 positive subjects. **Ann. Rheum. Dis.**, **43**:181-5, 1984
- KORENBLAT, P.E.; WEDNER, J.H.; WHYTE, M.P. - Systemic mastocytosis. **Arch. Intern. Med.**, **144**:2249-2253, 1984.
- KROLNER, B.; TOFT, B.; NIELSEN, S.P. - Physical exercise as prophylaxis against involutional vertebral bone loss. **Clin. Sci.**, **64**:541-546, 1983.
- LINDHOLM, T.S. & TÖRNKVIST, H. - Inhibitory effect on bone formation and calcification exerted by the anti-inflammatory drug ibuprofen. **Scand. J. Rheumatol.**, **10**:38-42, 1981.
- LINSEN, A. - B 27+ disease versus B 27 - disease. **Scand. J. Rheumatol.**, **suppl.87**:111- 119, 1990.
- LIPSKY, P.E. - The control of antibody production by immunomodulatory molecules. **Arthritis Rheum.**, **32**:1345-1355, 1989.
- LUKERT, B.P. & RAISZ, L.G. - Glucocorticoid induced osteoporosis : pathogenesis and management. **Ann. Intern. Med.**, **112**:352-364, 1990.
- MALLUCHE, H.H. & FANGERE, M.C. - **Atlas of Mineralized Bone Histology**. Basel, S. Karger, 1986.

- MALONE, D.G.; IRANI, A.M.; SCHWARTZ, L.B. - Mast cell numbers and histamine levels in synovial fluids from patients with diversas arthritides. **Arthritis Rheum.**, **29**:956-963, 1986.
- MARHOFFER, W.; STRACKE, H.; MASOUD, I.; SCEJA, M.; GRAEF, V.; BOLTEN, W.; FEDERLIN, K. - Evidence of impaired cartilage/bone turnover in patients with active ankylosing spondylitis. **Ann. Rheum. Dis.**, **54**:556-559, 1995.
- MARKS, J.S.; HARDINGE, K. - Clinical and radiographic features of spondylitic hip disease. **Ann. Rheum. Dis.**, **38**:332-336, 1979.
- MARONE, M.M.S.; LEWIN, S.; BIANCO, A.C.; CORREA, P.H.S. - Diagnóstico de osteoporose através da densitometria de dois fótons. **Rev. Ass. Med. Brasil.**, **35**(2):57, 1989.
- MARQUES NETO, J.F.; COIMBRA, A.M.V.; COIMBRA, I.B. - Aspectos celulares da patogenia da osteoporose. **Rev. FCM/UNICAMP**, **3**:29-32, 1992.
- MAY, K.; WEST, S.G.; McDERMOTT, T.; HUFFER, W.E. - The effect of low-dose methotrexate on bone metabolism and histomorphometry in rats. **Arthritis Rheum.**, **37**:201-206, 1994.
- McKENNA, R.M.; OFUSU-APPIAH, W.; WARRINGTON, R.J. - Interleukin-2 production and responsiveness in active and inactive rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, **13**:28-32, 1986.
- MEIRELLES, E.S. - Estudo da Densidade Mineral Óssea em portadores de Espondilite Anquilosante. São Paulo, 1996. (Tese- Doutorado- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).
- MEIRELLES, E.S.; FAZZI, A.; MARCOLINO, F.M.D.A.; ZERBINI, C.A.F. - Avaliação clínico-radiológica em portadores de Espondilite Anquilosante. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo**, **46**(6):285-288, 1991.

- MERI, S.; PARTANEN, J.; LEIRISALO, M.; REPO, H. - Complement activation and HLA B-27. **Ann. Rheum. Dis.**, **47**:210-214, 1988.
- MIELANTS, H.; VEYS, E.M.; CUVELIER, C.; VOS, M. - Ileocolonosopic findings in seronegative spondylarthropathies. **Br. J Rheumatol.**, **27**(suppl.II):95-105, 1988.
- MIELANTS, H.; VEYS, E.M.; CUVELIER, C.; de VOS, M. - Subclinical involvement of the gut in undifferentiated spondyloarthropathies. **Clin. Exp. Rheumatol.**, **7**:499-504, 1989.
- MIYASAKA, N.; SATO, K.; GOTO, M. - Augmented interleukin-1 production and HLA- DR expression in the synovium of rheumatoid arthritis patients. **Arthritis Rheum.**, **31**:480-486, 1988.
- MIZEL, S.B.; DAYER, J.M.; KRANE, S.M.; MERGENHAGEN, S.E. - Stimulation of rheumatoid synovial cell collagenase and prostaglandin production by purified lymphocyte-activating factor (interleukin 1). **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, **78**:2475-2477, 1981.
- MULLAJI, A.B.; UPADHYAY, S.S.; HO, E.K.W. - Bone mineral density in ankylosing spondylitis. **J. Bone Joint Surg.[Br]**, **76-B**:660-5, 1994.
- NESBIT, M.; KRIVIT, W.; HEYN, R.; SHARP, H. - Acute and chronic effects of methotrexate on hepatic, pulmonary and skeletal systems. **Cancer**, **37**:1048-1054, 1976.
- NOURI, A.M.; PANAYI, G.S.; GOODMAN, S.M. - Cytokines and the chronic inflammation of rheumatic disease II. The presence of interleukin-2 in synovial fluids. **Clin. Exp. Immunol.**, **58**:402-409, 1984.
- PACIFICI, R.; RIFAS, L.; TEITELBAUM, S. - Spontaneous release of interleukin 1 from human blood monocytes reflects bone formation in idiopathic osteoporosis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, **84**:4616-20, 1987.

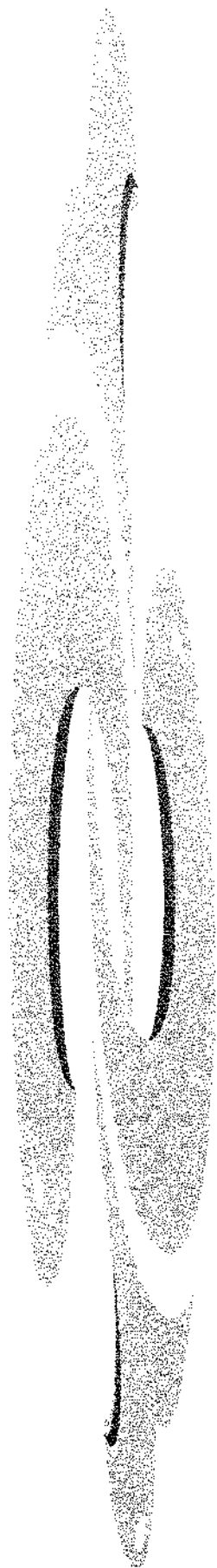
- PEASE, C.T.; FODHAM, J.T.; CURREY, H.L.F. - Polymorphonuclear cell motility, ankylosing spondylitis, and HLA B-27. **Ann. Rheum. Dis.**, **43**:279-84, 1984.
- POCOCK, N.A.; EISMAN, J.A.; YEATES, M.E. - Physical fitness is a major determinant of femoral neck and lumbar spine bone mineral density. **J. Clin. Invest.**, **78**:618-621, 1986.
- PRESTON, S.J.; DIAMOND, T.; SCOTT, A.; LAURENT, M.R. - Methotrexate osteopathy in rheumatic disease. **Ann. Rheum. Dis.**, **52**:582-585, 1993.
- RAGAB, A.H.; FRECH, R.S.; VIETTI, T.J. - Osteoporotic fractures secondary to methotrexate therapy of acute leukemia in remission. **Cancer**, **25**:580-585, 1970.
- RALSTON, S.; URQUHART, G.; BRZESKI, M.; STURROCK, R. - Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. **Br. J. Rheumatol.**, **300**:563-5, 1990.
- RAO, D.S. - Metabolic bone disease in gastrointestinal and biliary disorders. In: FAVUS, M.J., ed. **Primer on Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism**. Kelseville, ASBMR, 199. p.175-182.
- REED, A.; HAUGEN, M.; PACHMAN, L.M.; LANGMAN, C.B. - Abnormalities in serum osteocalcin values in children with chronic rheumatic diseases. **J. Pediatr.**, **116**:574-80, 1990.
- REID, D.M.; NICOLL, J.J.; KENNEDY, N.S.J.; SMITH, M.A.; TOTHILL, P.; NUKI, G. - Bone mass in ankylosing spondylitis. **J. Rheumatol.**, **13**:932-35, 1986.
- REPO, H.; KOIVURANTA, V.P.; LEIRISALO, M. - Polymorphonuclear leucocyte function and previous Yersinia arthritis : enhanced superoxide production correlates with late manifestations. **Ann. Rheum. Dis.**, **47**:452-7, 1988.
- REPO, H.; LEIRISALO, M.; KOIVURANTA, P. - Neutrophil function and HLA-B27. **Br. J. Rheumatol.**, **22**(suppl.2):168-171, 1983.

- RESNICK, D.& NIWAYAMA, G. - Ankylosing Spondylitis. In: _____ -
Diagnosis of bone and joint disorders. Philadelphia. WB Saunders, 1988.
 p.1104 -1170.
- REVELL, P.A.; MAYSTON, V. - Histopathology of the synovial membrane of peripheral joints in ankylosing spondylitis. - **Ann. Rheum. Dis.**, 41:579-586, 1982.
- RILLEY, M.J.; ANSELL, B.M.; BYWATERS, E.G.L. - Radiological manifestations of ankylosing spondylitis according to age at onset. **Ann. Rheum. Dis.**, 30:138-48, 1971
- ROBINSON, D.R.; TASHIJIAN, A.H.Jr.; LEVINE, L. - Prostaglandin-estimated bone resorption by rheumatoid synovia. **J. Clin. Inv.**, 56:1181-1188, 1975.
- ROMANUS, R. & YDEN, R. - Histological studies of pelvo-spondylitis ossificans (ankylosing spondylitis) correlated with clinical and radiological findings. **Ann. Rheum. Dis.**, 12:219-228, 1954.
- RUBINSTEIN, H.M. - Osteoporosis in Ankylosing Spondylitis. **Br. J. Rheumatol.**, 30(2):160, 1991.
- SAMBROOK, P.N.; EISMAN, J.A.; CHAMPION, G.D.; YEATES, M.G.; POCOCK, N.A.; EBERL, S. - Determinants of axial bone loss in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, 30:721-28, 1987.
- SAMPAIO-BARROS, P.D.; COSTALLAT, L.T.L.; FERNANDES, S.R.F.; SAMARA, A.M. - Uso do metotrexato no tratamento da Espondilite Anquilosante - Estudo piloto. **Rev. Bras. Reumatol.**, 32(3):95-199. 1992.
- SAXNE, T.; PALLADINO, M.A.; HEINEGARD, D. - Detection of tumor necrosis factor- α but not tumor necrosis factor- β in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. **Arthritis Rheum.**, 31:1041, 1988.

- SCALLER, J.G. - Chronic childhood arthritis and the spondyloarthropathies. In: CALIN, A., ed. **Spondyloarthropathies**. Orlando. Grune & Stratton, 1984. p.187-208.
- SCHLOSSTEIN, L.; TERASAKI, P.I.; BLUESTONE, P.; PEARSON, C.M. - High association of an HL-A antigen, W 27, with ankylosing spondylitis. **N. Engl. J. Med.**, **288**:704-706, 1973.
- SCHOFFERMAN, J.; SCHOFFERMAN, L.; ZUCHERMAN, J. - Metabolic bone disease in lumbar pseudoarthrosis. **Spine**, **15**:687-689, 1990.
- SLOBODA, A.E.; BURNBAUM, J.E.; ORONSKY, A.L. - Studies on type II collagen-induced polyarthritis in rats. **Arthritis Rheum.**, **24**:616-624, 1981.
- SMITH, M.D.; GIBSON, R.A.; BROOKS, P.M. - Abnormal bowel permeability in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, **12**:299-305, 1985.
- SPECTOR, T.D.; OLLIER, W.; PERRY, L.A. - Free and serum testosterone levels in 276 males: a comparative study of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and healthy controls. **Clin. Rheumatol.**, **8**:37-41, 1989.
- SPEIS, T.; MORTON, C.C.; NEDOPASOF, S.A.; FIER, W.; PIOUS, D. - Genes for the tumor necrosis factors alpha and beta are linked to the major histocompatibility complex **Proc. Natl. Acad. Sci.**, **83**:8699-702, 1986.
- SPENCER, D.; PARK, W.; DICK, H.; PAPAZOGLU, S.; BUCHANAN, W. - Radiological manifestations in 200 patients with ankylosing spondylitis; Correlation with clinical features and the HLA B-27. **J. Rheumatol.**, **6**(3):305, 1979.
- STEINBROCKER, O.; TRAEGER, C.H.; BATTERMAN, R.C. - Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. **JAMA**, **140**:659, 1949.

- STEWART, A.F.; ADLER, M.; BYERS, C.M. - Calcium homeostasis in immobilization: An example of resorptive hypercalciuria. **N. Engl. J. Med.**, **306**:1136-1140, 1982.
- SZEJNFELD, V. & ATRA, E. - Densidade óssea de pacientes com Espondilite Anquilosante. **Rev. Bras. Reumatol.**, **31**(4):129, 1991a.
- SZEJNFELD, V.L. & ATRA, E. - Defeito de mineralização e osteopenia em pacientes com Espondilite Anquilosante. **Rev. Bras. Reumatol.**, **31**(5):159, 1991b.
- SZEJNFELD, V.L.; MONIER-FAUGERE, M.C.; BOGNAR, B.J.; BOSI FERRAZ, M.; MALLUCHE, H.H. - Systemic osteopenia and mineralization defect in patients with ankylosing spondylitis. **J. Rheumatol.**, **24**:683-8, 1997.
- TAPIA-SERRANO, R.; JIMENEZ-BALDERAS, F.J.; MURRIETA, S. - Testicular function in active ankylosing spondylitis : Therapeutic response to human chorionic gonadotrophin. **J. Rheumatol.**, **18**:841-848, 1991.
- TAYLOR, H.G.; WARDLE, E.J.; BESWICK, E.J.; DAWES, P.T. - The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis. **Br. J. Rheumatol.**, **30**:330-335, 1991.
- TRENT, G.; ARMSTRONG, G.W.D.; O'NEIL, J. - Thoracolumbar fractures in ankylosing spondylitis. **Paraplegia**, **23**:358-363, 1985.
- TUTUNCU, Z.N.; BILGIE, A.; KENNEDY, L.G.; CALIN, A. - Interleukin-6, acute phase reactants and clinical status in ankylosing spondylitis. **Ann. Rheum. Dis.**, **53**:425-6, 1994.
- WATTIAUX, M.J.; RONDIER, J.; BLETRY, O.; GODEAU, P.; CAYLA, J.- Atteinte musculaire inhabituelle au cours de la spondylarthrite ankylosante. **Rev. Rhum.**, **52**(3):151-155, 1985.

- WILKINS, J.A.; WARRINGTON, R.J.; SIGURDSON, S.L. - The demonstration of an interleukin-2 like activity in the synovial fluids of rheumatoid arthritis patients. **J. Rheumatol.**, 10:109-113, 1983.
- WILKINSON, M. & BYWATERS, E.G.L. Clinical features and course of ankylosing spondylitis. **Ann. Rheum. Dis.**, 17:209-228, 1958.
- WILL, R.; PALMER, R.; BHALLA, A.K.; RING, F.; CALIN, A. - Bone loss as well as bone formation is a feature of progressive ankylosing spondylitis. **Br. J. Rheumatol.**, 29:498, 1990a.
- WILL, R.; PALMER, R.; BHALLA, A.K.; RING, F.; CALIN, A. - Osteoporosis in early ankylosing spondylitis : a primary pathological event ? **Lancet**, 2:1483-1485, 1989.
- WILL, R.; PALMER, R.; ELVINS, D.; RING, F.; BHALLA, A.K. - A lower femoral neck BMD occurs in patients with ankylosing spondylitis compared with their normal same sex siblings. In: CHRISTIANSEN, C.; OVERGAARD, AALBORG, K., ed. **Osteoporosis**. Denmark, Handelstrykkeviet, 1990b. p.1672-1674.
- WILSON, C.R.; FOGELMAN, J.; BLAKE, G.M. - The effect of positioning on dual energy x-ray densitometry of the proximal femur. **Bone & Mineral**, 13:69-76, 1991.
- WOODROW, J.C. - Histocompatibility antigens and rheumatic diseases. **Semin. Arthritis Rheum.**, 6:257-76, 1977
- YOFFE, J.; TAYLOR, D.J.; WOOLEY, D.E. - Mast cells products stimulate collagenase and prostaglandin E production by cultures of adherent rheumatoid synovial cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 122:270-276, 1984.
- YUNIS, E.J. - Histocompatibility and transplantation immunology. In : ROSE, N.E.; MACARIO, E.C.; FAHEY, J.L.; FRIEDMAN, H.; PENN, G.M., ed. - **Manual of Clinical Laboratory Immunology**. 4 ed. Washington, American Society for Microbiology, 1992. p.824-876.



9. ANEXOS

ANEXO 1

AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE

PROTOCOLLO

01- PACIENTE-----HC-----

02- ENDEREÇO:-----

03- RAÇA () CAUCASÓIDE () NÃO CAUCASÓIDE

04- IDADE (ANOS) -----

05- IDADE DE INÍCIO (ANOS) -----

06- TEMPO DE DOENÇA (ANOS) -----

07- ALTURA (M) -----

08- PESO (KG) -----

09- HLA-B27 () NEGATIVO () POSITIVO

10- CAPACIDADE FUNCIONAL () I () II () III () IV

11- ARTROPATIA PERIFÉRICA () AUSENTE () PRESENTE:-----

12- TESTE DE SCHÖBER (CM) -----

13- RX SACROILÍACAS () 0 () I () II () III () IV

14- RX COLUNA DORSAL/LOMBAR :

DESMINERALIZAÇÃO () A () P

COLAPSO VERTEBRAL () A () P

ALTERAÇÕES ESPONDILÍTICAS (☐) 0 (☐) I (☐) II
 (☐) III (☐) IV

15- RX COXO-FEMORAIS () NORMAL () COM ALTERAÇÃO:-----

16- AVALIAÇÃO LABORATORIAL

HEMOGRAMA-----

GLICOSE-----URÉIA-----CREATININA-----LÁTEX-----

ELETROFORESE DE PROTEÍNAS-----

CÁLCIO-----FÓSFORO-----FOSFATASE ALCALINA-----

URINA I-----

17- DENSITOMETRIA ÓSSEA:

LOMBAR (L2-L4) -----(G/CM²) -----(T SCORE)

COLO DO FÊMUR -----(G/CM²) -----(T SCORE)

18- FATORES DE RISCO PARA OSTEOPOROSE-----

19- MEDICAÇÃO EM USO-----

20- OUTRAS DOENÇAS-----

21- OBSERVAÇÕES-----

DATA-----

ANEXO 3

AVALIAÇÃO DA DMO NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA- TABELA DESCRITIVA ASPECTOS CLÍNICOS E HLA-B27

Paciente (n°)	idade (anos)	i. início (anos)	tempo/dç (anos)	raça	B27	Schöber (cm)	Artropatia periférica	Classe funcional
01	38	17	21	NC	+	0,5	P	II
02	56	44	12	NC	+	0,0	A	III
03	41	22	19	C	+	1,0	P	III
04	42	38	4	C	+	2,5	A	II
05	43	27	16	C	+	4,0	A	II
06	18	6	12	C	+	5,0	P	III
07	20	16	4	C	+	5,0	A	II
08	26	16	10	C	+	1,0	P	II
09	32	23	9	C	+	1,5	P	II
10	21	18	3	C	+	2,0	P	II
11	37	18	19	NC	-	3,0	P	II
12	36	29	7	NC	-	1,0	P	III
13	34	22	12	C	+	3,0	A	II
14	25	22	3	NC	+	4,0	A	II
15	46	20	26	C	+	0,5	P	II
16	41	25	16	NC	+	1,0	A	II
17	33	30	3,5	C	+	2,5	A	II
18	71	25	46	C	+	0,5	P	III
19	37	27	10	C	+	0,5	P	II
20	26	21	5	NC	+	2,0	P	III
21	32	27	5	NC	+	3,0	A	II
22	63	14	49	NC	-	0,5	P	III
23	31	21	10	C	+	1,5	A	II
24	33	22	11	NC	+	1,0	P	III
25	43	33	10	C	+	0,5	A	II
26	35	31	4	C	-	2,5	A	III
27	33	30	3	NC	+	4,0	A	I
28	40	36	4	C	-	2,0	P	II
29	40	30	10	NC	-	1,0	P	III
30	59	18	41	C	+	0,5	P	III
31	35	30	5	NC	-	4,5	P	III
32	30	22	8	NC	+	4,0	A	I
33	26	14	12	NC	+	4,5	P	II
34	35	30	5	NC	-	3,5	A	II
35	39	29	10	C	-	1,0	P	III
36	35	20	15	NC	+	1,0	P	II

Paciente (nº)	idade (anos)	i. início (anos)	tempo/dç (anos)	raça	B27	Schöber (cm)	Artropatia periférica	Classe funcional
37	32	20	12	C	+	2,5	P	II
38	29	22	7	C	+	3,0	P	III
39	46	7	39	C	-	0,5	A	III
40	22	17	5	NC	+	3,5	P	II
41	32	28	4	C	+	0,5	P	II
42	21	18	3	C	+	2,5	P	I

C- Caucasóide

NC- Não caucasóide

P- Presente

A- Ausente

AVALIAÇÃO DA DMO NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE
 CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA- TABELA DESCRITIVA ASPECTOS RADIOLÓGICOS E
 DENSITOMÉTRICOS

Paciente (n°)	Grau de Sacroileíte	Alteração da Coxofemoral	Alteração da Coluna	DMO L2-L4 (g/cm2)	DMO L2-L4 (T score)	DMO Colo (g/cm2)	DMO Colo (T score)
01	IV	P	IV	1,74	4,20	Ø	Ø
02	III	A	III	1,17	-0,58	1,00	-0,37
03	IV	A	IV	1,12	-0,98	0,87	-1,66
04	IV	A	III	1,07	-1,43	0,70	-3,11
05	IV	A	III	0,87	-3,05	0,91	-1,09
06	IV	P	II	0,81	-3,63	0,65	-3,47
07	III	A	I	1,07	-1,39	1,07	0,20
08	II	P	II	0,84	-3,36	0,87	-1,39
09	III	P	0	1,02	-1,86	0,90	-1,46
10	III	A	0	0,90	-2,85	0,97	-0,88
11	IV	P	III	1,53	2,44	1,15	0,67
12	III	P	III	1,44	-0,81	0,78	-2,41
13	III	A	II	0,77	-3,90	0,72	-2,65
14	III	A	0	1,04	-1,30	1,15	1,39
15	IV	P	IV	1,47	1,91	0,83	-1,74
16	III	A	III	1,12	-0,98	0,78	-2,42
17	II	A	0	1,24	-0,04	1,11	-0,32
18	IV	P	IV	1,11	-1,05	Ø	Ø
19	IV	P	II	1,02	-1,82	0,91	-1,11
20	III	P	I	1,07	-1,44	0,93	-0,88
21	III	A	0	0,99	-2,08	0,92	-1,29
22	IV	P	IV	0,93	-2,57	0,47	-4,97
23	III	A	II	0,94	-2,54	0,92	-1,01
24	III	A	III	0,93	-2,57	0,82	-2,07
25	IV	A	IV	0,81	-3,56	0,67	-3,34
26	III	A	0	1,04	-1,67	0,98	-0,54
27	III	A	0	1,10	-1,14	0,93	-1,16
28	III	A	II	1,08	-1,30	1,02	-0,18
29	III	A	III	0,90	-2,81	0,72	-2,93
30	IV	A	IV	1,00	-2,04	0,67	-3,06
31	IV	P	II	1,33	0,71	1,02	-0,13
32	III	A	0	0,88	-3,00	0,82	-2,09
33	II	A	0	1,12	-1,00	1,07	-0,01
34	IV	A	I	1,36	0,99	0,95	-1,00
35	III	P	IV	1,45	1,79	0,96	-0,92
36	IV	P	III	1,04	-1,66	0,73	-2,87

Paciente (n°)	Grau de Sacroléite	Alteração da Coxofemoral	Alteração da Coluna	DMO L2-L4 (g/cm2)	DMO L2-L4 (T score)	DMO Colo (g/cm2)	DMO Colo (T score)
37	III	P	0	1,30	0,49	0,91	-1,08
38	III	A	II	1,00	-1,99	0,80	-2,00
39	IV	A	III	1,42	1,47	0,72	-2,89
40	III	A	0	1,04	-1,70	0,90	-1,41
41	II	A	III	0,79	-2,24	0,82	-2,10
42	III	A	0	1,10	-1,21	0,82	-2,09

A- Ausente

P- Presente

Ø- exame não realizado

ANEXO 4

GRÁFICO 1 - AVALIAÇÃO DA DMO NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE
TEMPO DE DOENÇA E DMO (T SCORE)

	COLUNA LOMBAR	COLO DE FÊMUR
<i>ATE 5 ANOS -</i>	1,21	-0,86
<i>5 A 10 ANOS -</i>	1,99	-1,87
<i>ACIMA DE 10 ANOS</i>	-0,79	-1,98

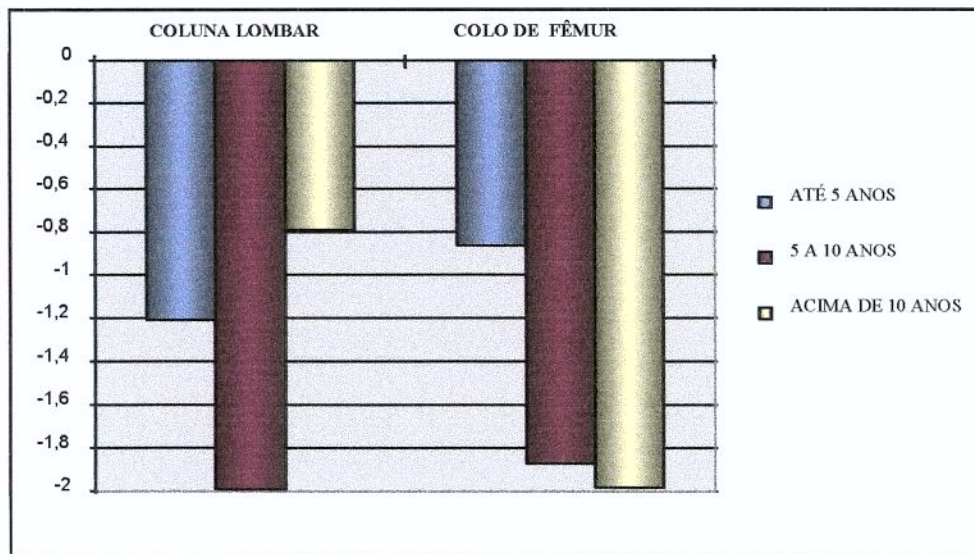


GRÁFICO 2 - AVALIAÇÃO DA DMO NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE
CAPACIDADE FUNCIONAL E DMO (T SCORE)

	COLUNA LOMBAR	COLO DE FÊMUR
<i>CLASSES I e II</i>	-1,24	-1,26
<i>CLASSE III</i>	-1,21	-2,02

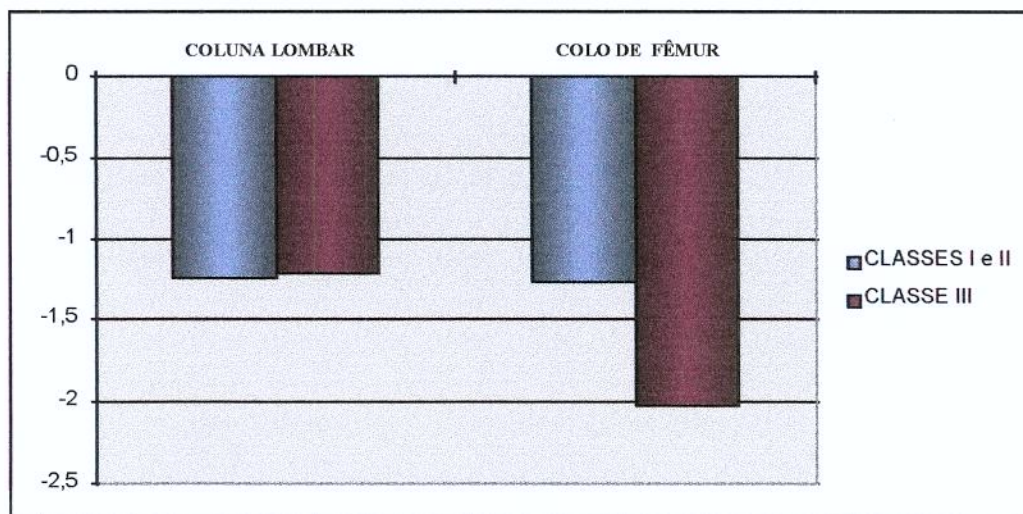


GRÁFICO 3 - AVALIAÇÃO DA DMO NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE
TESTE DE SCHOBER E DMO (T SCORE)

	COLUNA LOMBAR	COLO DE FÊMUR
<i>0 a 1,9 cm</i>	-1,11	-2,15
<i>2 a 3,9 cm</i>	-1,12	-1,15
<i>> 4 cm</i>	-1,75	-0,79

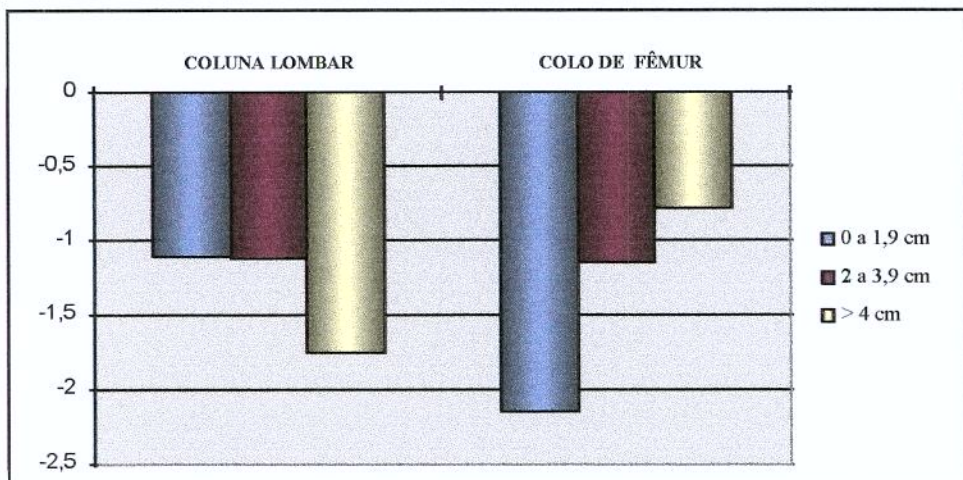


GRÁFICO 4 - AVALIAÇÃO DA DMO NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE
SACROILEITE E DMO (T SCORE)

	COLUNA LOMBAR	COLO DE FÊMUR
<i>graus II e III</i>	-1,59	-1,21
<i>grau IV</i>	-0,63	-2,13

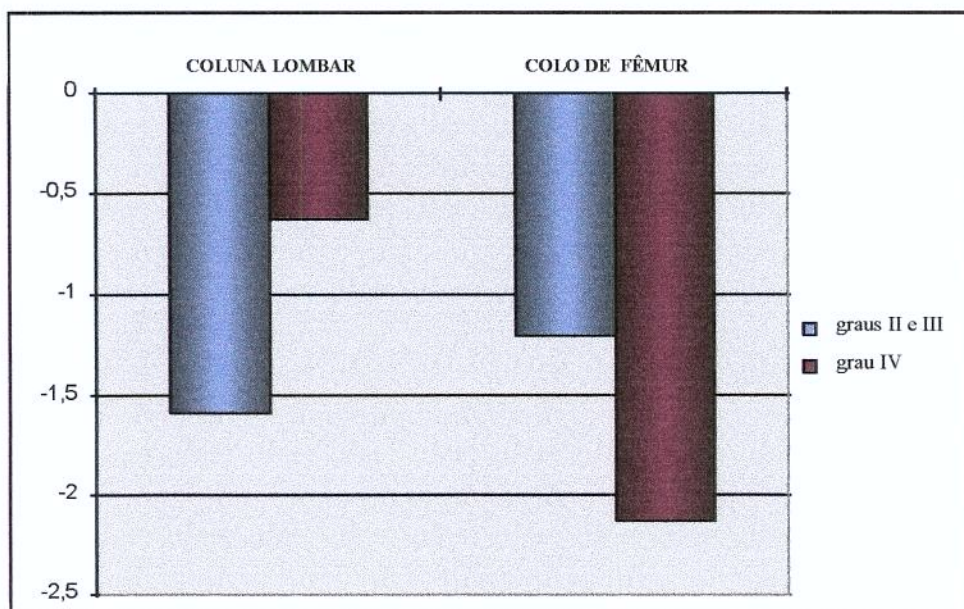


GRÁFICO 5 - AVALIAÇÃO DA DMO NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE
ALTERAÇÕES DA COLUNA E DMO (T SCORE)

	COLUNA LOMBAR	COLO DE FÊMUR
<i>graus 0, I e II -</i>	-1,61	-1,04
<i>graus III e IV -</i>	-0,76	-2,19

