

Ibsen Bellini Coimbra

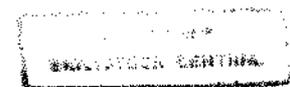
**DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM
PACIENTES COM LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO E SUA
RELAÇÃO COM NÍVEIS
ESTROGÊNICOS**

*Tese de Doutorado apresentada ao Curso
de Pós - Graduação em Clínica médica da
Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas para
obtenção do título de Doutor em medicina,
área de Clínica Médica.*

Campinas

1998

38.02.548



UNIDADE	BC
L. CHAMADA:	Unicamp
	C665d
	Ex
VALOR	R\$ 34,00
RECIBO	395/98
	C <input type="checkbox"/> D <input checked="" type="checkbox"/>
RECIBO	R\$ 11,00
DATA	28/05/98
	CPD

CM-00111251-1

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

C665d Coimbra, Ibsen Bellini
Densidade mineral óssea em pacientes com lúpus eritematoso
sistêmico e sua relação com níveis estrogênicos / Ibsen Bellini
Coimbra. Campinas, SP : [s.n.], 1998.

Orientador: Lilian Teresa Lavras Costallat
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Osteoporose. 2. Doenças auto- imunes. I. Lilian Teresa Lavras
Costallat. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora da Tese de Doutorado

Orientador(a): Lilian Tereza Lavras Costallat

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:

DEDICATÓRIA

À minha esposa Arlete, pela idéia, pelo apoio e pela presença constante neste trabalho.

Ao Igor e à Júlia, pela dimensão que deram à minha vida.

Aos meus pais, Greso e Guiomar, pelos exemplos e pelas saudades que deixaram.

AGRADECIMENTOS

À Profa.Dra. Lillian Tereza Lavras Costallat pela amizade, pelo incentivo, pela orientação valiosa e pelo exemplo de dedicação à vida universitária.

Ao Prof.Dr. Adil Muhib Samara, pela minha formação, pela amizade, pelo incentivo e pelo apoio.

Ao Prof.Dr. João Francisco Marques Neto, pela amizade e pelas sugestões.

À Profa.Dra. Sandra Regina Muchinechi Fernandes, pelo apoio, pela amizade e pelas sugestões ao longo deste trabalho

Ao Prof.Dr. Manoel Barros Bértolo pelo apoio, pela amizade e pelo convívio agradável de todos os dias.

Ao Prof.Dr.Aarão Mendes Pinto e Profa.Dra.Lúcia Helena Simões Costa Paiva, pelo grupo controle.

Aos colegas e residentes da Reumatologia.

Especial agradecimento a todos os funcionários do Serviço de Estatística da Comissão de Pesquisa da FCM , em particular à Eliani Guelli pelo trabalho estatístico desta tese.

A todos os funcionários dos Ambulatórios de Reumatologia.

Às pacientes com Lúpus que participaram deste estudo.

GLOSSÁRIO DAS SIGLAS E ABREVIATURAS UTILIZADAS

- ACO-** Anticoncepcional oral
- ACR-** Colégio Americano de Reumatologia
- ACTH-** Hormônio adrenocorticotrófico
- AR-** Artrite reumatóide
- AZA-** Azatioprina
- CE-** Corticosteróide
- CICLOF-** Ciclofosfamida
- CSF-1-** Fator de estimulação de colônias de linhagem hematopoiética
- CT-** Calcitonina
- DCA-** Dose cumulativa de corticosteróide em um ano precedendo à densitometria
- DCE-** Dose de corticosteróide na realização da densitometria óssea
- DCE/A-** Dose média de corticosteróide por ano de doença
- DCT-** Dose cumulativa total de corticosteróide
- DHEAS-** Sulfato de dihidroepiandrosterona
- DMO-** Densidade mineral óssea
- DP-** Desvio padrão
- E2-** Estradiol
- EGF-** Fator de crescimento endotelial
- FGF-** Fator de crescimento de fibroblastos
- FSH-** Hormônio Foliculo Estimulante
- GF-** Fatores de crescimento
- GH-** Hormônio de crescimento
- GM-CSF-** Fator estimulante de colônias de macrófagos e granulócitos
- IA-** Idade atual
- IGF-1-** Fator de crescimento insulina-"like"
- ID-** Idade de início da doença
- IL-1-** Interleucina 1
- IL-11-** Interleucina-11
- IL-2-** Interleucina 2
- IL-3-** Interleucina-3
- IL-4-** Interleucina 4
- IL-6-** Interleucina 6
- IMC-** Índice de massa corpórea

- IT DCA E2-** Interação entre a dose cumulativa do último ano de corticosteróide e estradiol.
- IT DCA IID-** Interação entre a dose cumulativa do último ano de corticosteróide e idade de início de doença
- IT DCA IMC-** Interação entre a dose cumulativa do último ano de corticosteróide e índice de massa corpórea.
- IT IID E2 IMC-** Interação entre a idade de início de doença, estradiol e índice de massa corpórea
- IT IID E2-** Interação entre idade de início de doença e estradiol
- IT IMC DTC-** Interação entre o índice de massa corpórea e dose cumulativa total de corticosteróide.
- IT IMC E2-** Interação entre o índice de massa corpórea e estradiol
- IT IMC IID TD-** Interação entre o índice de massa corpórea, idade de início de doença e tempo de doença
- IT IMC IID-** Interação entre o índice de massa corpórea e idade de início da doença
- IT IMC TD-** Interação entre o índice de massa corpórea e tempo de doença
- L2-** Segunda vértebra lombar
- L3-** Terceira vértebra lombar
- L4-** Quarta vértebra lombar
- LES-** Lúpus eritematoso sistêmico
- LH-** Hormônio luteinizante
- NZB-** "New Zealand Black"
- NZB/NZW-** Híbrido F1
- NZW-** "New Zealand White"
- PDGF-** Fator de crescimento derivado de plaquetas
- PRL-** Prolactina
- PTH-** Paratormônio
- SLEDAI-** Índice de atividade de doença no lúpus eritematoso sistêmico
- SNC-** Sistema Nervoso Central
- TAB-** Tabagismo
- TD-** Tempo de doença
- TGF-** Fator de crescimento e transformação
- TNF-alfa-** Fator de necrose tumoral alfa
- TNF-beta-** Fator de necrose tumoral beta
- VEGF-** Fator de crescimento do endotélio vascular

LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS

Gráfico I - Distribuição por raças no grupo de mulheres com LES estudadas.....	45
Gráfico II- Distribuição por raças entre as mulheres do grupo controle.....	45
Gráfico III- Pacientes que utilizaram outras drogas.....	48
Tabela I - Caracterização das mulheres segundo grupo de pacientes com LES e mulheres saudas.....	46
Tabela II- Doses de corticosteróide.....	48
Tabela III- Média das dosagens de FSH, LH e E2 nas pacientes com LES.....	50
Tabela IV- Médias da DMO (g/cm^2) em regiões do fêmur e coluna lombar em pacientes com LES e em mulheres normais.....	50
Tabela V- Médias de <i>Z-score</i> (adulto jovem) em fêmur e coluna lombar em pacientes com LES e em mulheres saudas.....	50
Tabela VI- Resultado da regressão logística da análise univariada- Região L2.....	54
Tabela VII- Resultado final da regressão logística para análise múltipla-Região L2	55
Tabela VIII- Resultado da regressão logística da análise univariada- Região L3.....	56
Tabela IX- Resultado da regressão logística da análise univariada- Região L4.....	58
Tabela X- Resultado da regressão logística da análise univariada- Região L2-L4...	60
Tabela XI- Resultado final da regressão logística para análise múltipla - Região L2-L4.....	61
Tabela XII- Resultado da regressão logística da análise univariada-Região do colo femoral.....	62
Tabela XIII- Resultado da regressão logística da análise univariada- Região do triângulo de Ward.....	63
Tabela XIV- Resultado da regressão logística da análise univariada- Região do trocânter.....	64

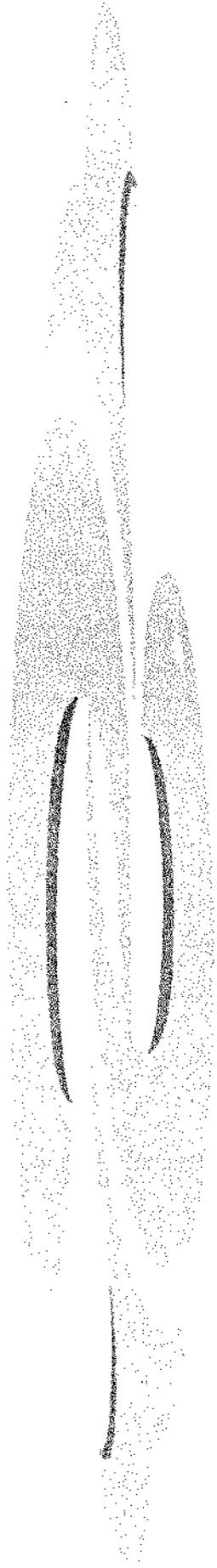
SUMÁRIO

RESUMO	<i>i</i>
I. INTRODUÇÃO	1
1.1. Osteoporose no lúpus eritematoso sistêmico.....	2
1.1.1. Revisão da literatura.....	5
1.1.1.1. Lúpus eritematoso sistêmico.....	5
1.1.1.1.1. Aspectos gerais.....	5
1.1.1.1.2. Epidemiologia.....	5
1.1.1.1.3. Etiologia.....	6
1.1.1.1.3.1. Fatores imunológicos.....	6
1.1.1.1.3.2. Fatores genéticos.....	7
1.1.1.1.3.3. Fatores ambientais.....	7
1.1.1.1.3.3.1. Luz solar.....	7
1.1.1.1.3.3.2. Medicamentos.....	8
1.1.1.1.3.3.3. Fator viral.....	8
1.1.1.1.3.4. Fator hormonal.....	9
1.1.1.1.3.4.1. Hormônios sexuais e doenças auto-imunes.....	11
1.1.1.1.3.4.2. Mecanismos da ação hormonal.....	13
1.1.1.1.3.4.2.1. Ação através de receptores hormonais.....	13
1.1.1.1.3.4.3. Alterações hormonais no lúpus eritematoso sistêmico.....	16
1.1.1.1.4. Manifestações clínicas.....	20
1.1.1.2. Osteoporose.....	21
1.1.1.2.1. Aspectos gerais.....	21

1.1.1.2.2. Células ósseas.....	21
1.1.1.2.2.1. Osteoblastos.....	21
1.1.1.2.2.2. Osteócitos.....	22
1.1.1.2.2.3. Osteoclastos.....	22
1.1.1.2.2.4. Monócitos e macrófagos.....	22
1.1.1.2.2.5. Linfócitos.....	23
1.1.1.2.3. Fatores locais e sistêmicos que regulam as células ósseas.....	23
1.1.1.2.3.1. Hormônio paratireoídiano.....	24
1.1.1.2.3.2. Vitamina D.....	24
1.1.1.2.3.3. Calcitonina.....	25
1.1.1.2.3.4. Glicocorticóides.....	25
1.1.1.2.3.5. Hormônios sexuais.....	26
1.1.1.2.3.6. Hormônios tireoídianos e retinóides.....	27
1.1.1.2.3.7. Fatores de crescimento e diferenciação.....	27
1.1.1.2.3.7.1. Hormônio de crescimento e fator de crescimento insulina-like.....	28
1.1.1.2.3.7.2. Fator de crescimento e transformação.....	28
1.1.1.2.3.7.3. Fator de crescimento de fibroblastos.....	28
1.1.1.2.3.7.4. Fator de crescimento derivado de plaquetas.....	29
1.1.1.2.3.7.5. Outros fatores de crescimento.....	29
1.1.1.2.3.8. Cítocinas.....	29
1.1.1.2.3.8.1. Interleucina-1.....	29
1.1.1.2.3.8.2. Interleucina-4.....	29
1.1.1.2.3.8.3. Interleucina-3.....	30

1.1.1.2.3.8.4. Interleucina-6.....	30
1.1.1.2.3.8.5. Interleucina-11.....	30
1.1.1.2.3.8.6. Fator de necrose tumoral-alfa.....	30
1.1.1.2.3.9. Prostaglandinas.....	31
1.1.1.2.4. Osteoporose induzida por glicocorticóides.....	31
1.1.1.2.4.1. Considerações gerais.....	31
1.1.1.2.4.2. Patogênese da perda de massa óssea relacionada aos glicocorticóides.....	31
1.1.1.2.4.2.1. Efeitos sistêmicos.....	32
1.1.1.2.4.2.2. Efeitos ao nível celular.....	34
2. OBJETIVOS.....	36
3. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS.....	38
3.1. Desenho do estudo.....	39
3.2. Casuística.....	39
3.2.1. Controles normais.....	39
3.2.2. Pacientes.....	40
3.3. Variáveis estudadas.....	41
3.4. Métodos.....	42
3.5. Processamento dos dados.....	43
3.6. Análise estatística.....	43
3.7. Referências bibliográficas.....	43
4. RESULTADOS.....	44
4.1. Caracterização da casuística.....	45
4.2. Variáveis independentes analisadas.....	47

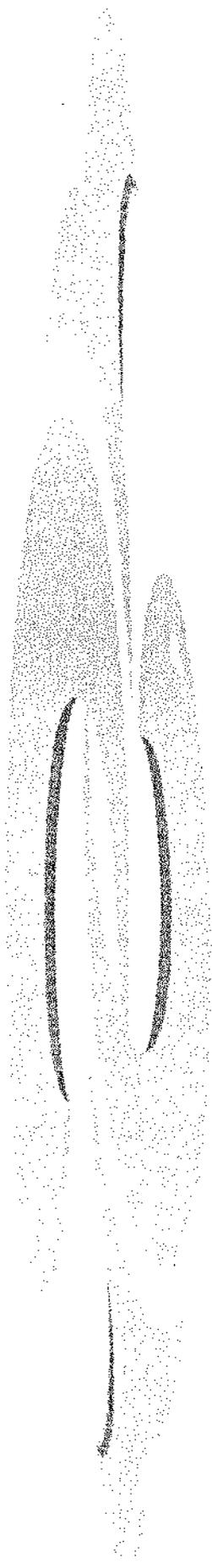
4.2.2. Idade da paciente.....	47
4.2.2. Idade no início da doença.....	47
4.2.3. Tempo de doença.....	47
4.2.4. Doses de corticosteróide.....	47
4.2.5. Outras drogas utilizadas.....	48
4.2.6. Tabagismo.....	48
4.2.7. Atividade de doença.....	49
4.2.8. Dosagens hormonais.....	49
4.3. Comparação das medidas da densidade mineral óssea (dmo) em g/cm ² e valores de z-score (adulto jovem).....	50
4.4. Influência das variáveis na ocorrência de perda de massa óssea em mulheres com les.....	51
4.4.1. Estudo na coluna lombar.....	53
4.4.2 Estudo no fêmur.....	61
5. DISCUSSÃO.....	65
5.1. Considerações gerais.....	66
5.1.1. Coluna lombar.....	69
5.1.2. Fêmur proximal.....	73
5.2. Considerações finais.....	75
6. CONCLUSÃO.....	77
7. SUMMARY.....	79
8. BIBLIOGRAFIA.....	81
9. ANEXOS.....	112



RESUMO

Os objetivos deste estudo foram: avaliar a densidade mineral óssea por dupla emissão de fótons em pacientes com LES do sexo feminino comparadas à uma população de mulheres normais, medidas no colo do fêmur, triângulo de Ward, trocânter e coluna lombar; relacionar a perda de massa óssea em pacientes com LES, com a dose cumulativa de corticosteróides (CE) e drogas citostáticas utilizadas e, avaliar a influência dos níveis séricos de estradiol na fase folicular com a perda de massa óssea. Foram estudadas 60 pacientes com LES do sexo feminino, com mais de um ano de doença, acompanhadas no ambulatório de LES da disciplina de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, todas na pré-menopausa. O grupo controle foi constituído por 64 mulheres sadias. Todas as mulheres foram submetidas a uma avaliação da densidade mineral óssea, através de densitometria por dupla emissão de fótons em coluna lombar e fêmur proximal. Considerou-se como tendo perda de massa óssea as pacientes que apresentassem um desvio padrão do adulto jovem menor que -1g/cm^2 em qualquer uma das regiões estudadas. Todas foram submetidas à dosagem plasmática de estradiol. Foram calculadas as doses cumulativas de corticosteróides, bem como a dose utilizada na avaliação. Idade, idade de início da doença, tempo de doença, índice de massa corpórea (IMC), tabagismo, uso concomitante de outras drogas citostáticas e atividade de doença foram analisadas. A idade média das pacientes foi 32,87 anos e do grupo controle, 31,16 anos. A média do estradiol plasmático entre as mulheres com LES foi de 175,98pg/ml e nas mulheres normais 149,9pg/ml. As médias da DMO entre as pacientes foram significativamente menores em todas as regiões estudadas do que as das mulheres normais, da mesma forma que os desvios-padrão em relação ao adulto jovem (Z-score). A dose média de corticosteróides em uso pelas pacientes no momento da avaliação foi de 19,17mg/dia e a média da dose cumulativa total foi de 28,78g. A média da dose do último ano foi de 5,33g. Não houve associação entre as doses de CE e a perda de massa óssea observada; também não foram encontradas associações com outras drogas utilizadas, tabagismo, tempo de doença, idade da paciente ou atividade de doença. Os níveis de estradiol não mostraram papel protetor contra a perda de massa óssea. O IMC e a idade da paciente ao início da doença mostraram influência sobre a perda de massa óssea em vértebra L-2 da coluna lombar.

Concluiu-se que a densidade mineral óssea analisada em coluna lombar e em fêmur proximal das pacientes com LES é significativamente menor do que a das mulheres normais. Não houve associação entre a maior perda de massa óssea observada entre as mulheres com LES as doses de CE. Não houve influência do uso da ciclofosfamida ou da azatioprina sobre a diminuição de massa óssea observada. Não houve influência dos níveis de estradiol plasmático com a perda de massa óssea, mostrando que este não desempenha papel protetor contra o surgimento de osteopenia no LES como sugerido e aceito pela literatura. O índice de massa corpórea baixo interagindo com baixa idade da paciente ao início da doença influencia na probabilidade do surgimento da osteopenia na coluna lombar nas pacientes com LES.



1. INTRODUÇÃO

1.1. OSTEOPOROSE NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

A incidência da osteoporose no LES permanece desconhecida, embora na última década vários autores vêm se ocupando deste estudo, muito provavelmente pelo já comentado aumento na sobrevida destes pacientes. Em 1985, DYKMAN e colaboradores avaliaram retrospectivamente 123 pacientes com doenças reumáticas, dos quais 53 com artrite reumatóide (AR) e 33 com LES. Eles concluíram que o risco para o desenvolvimento de osteopenia por glicocorticóide, avaliada por densitometria de simples emissão de fótons do rádio, era similar em todos os grupos de pacientes. Entretanto, fraturas que ocorreram em 30% de 93 pacientes avaliados, foram significativamente maiores em pacientes com LES e com mais de 50 anos de idade e em mulheres após a menopausa. A dose cumulativa de prednisona foi o fator mais importante na determinação da osteopenia por corticóide. Pacientes com doses cumulativas de prednisona superiores a 30 mg apresentaram a maior incidência de fraturas e de osteopenia, respectivamente 53% e 78%. Em estudo recente, 584 mulheres com LES foram avaliadas através de um questionário para se determinar a frequência de fraturas e avaliar o papel dos esteróides no risco para o desenvolvimento destas. Sessenta e oito mulheres (12%) referiram pelo menos uma fratura após o diagnóstico de LES, 18 das quais relataram fraturas múltiplas. Trinta e uma destas mulheres apresentaram sua primeira fratura antes dos 45 anos de idade, na pré-menopausa. Não houve diferenças em relação à história de tabagismo ou de uso de corticosteróides, ou ainda em relação à presença de doença renal entre as mulheres com LES que apresentaram fraturas e aquelas que não as apresentaram (RAMSEY- GOLDMAN, 1996).

Um outro estudo, utilizando-se da densitometria óssea de dupla emissão de RX, avaliou 22 mulheres com lupus eritematoso em pré-menopausa em relação à presença de osteopenia. Estas mulheres foram comparadas com um grupo controle constituído por mulheres sadias pareado quanto à idade. Não foi encontrada osteopenia nestas pacientes. Além disto não se detectou efeito de altas doses de corticosteróides sobre a massa óssea e foi sugerido que o LES poderia ser protegido da osteoporose e esta proteção poderia estar relacionada ao aumento dos níveis de metabólitos do estrogênio (DHILLON, 1990).

KALLA e colaboradores notaram índices trabeculares normais, porém observaram perda de massa óssea em 58 pacientes jovens com LES, com idades que variaram de 17 a 43 anos (KALLA e cols, 1992). Posteriormente este mesmo grupo, usando a densitometria por dupla emissão de RX, avaliou um grupo de 46 mulheres com lupus e detectaram perda de osso trabecular em coluna e fêmur. Concluíram ainda que altas doses de corticosteróides não estavam relacionadas à perda significativa de osso trabecular no LES e que nesta enfermidade a perda de massa óssea seria resultante muito mais dos efeitos de mediadores inflamatórios do que de disfunções ou de aspectos da terapêutica utilizados no seu controle (KALLA e cols., 1993).

Estes achados foram posteriormente confirmados por FORMIGA e colaboradores que encontraram uma redução significativa da densidade mineral óssea (DMO) na coluna lombar (de L2 a L4) e no colo do fêmur em 74 mulheres com LES na pré-menopausa, quando comparadas com um grupo controle de mulheres sadias. Não se encontrou relação entre DMO e doses ,cumulativa ou basal, de corticosteróide utilizadas por estas pacientes (FORMIGA e cols., 1995).

Redução significativa da DMO mais acentuada no rádio, sem relação com a dose de corticosteróide utilizada, também foi relatada em um estudo de 22 pacientes com LES (SELS e cols., 1995).

Outros estudos também demonstraram uma maior perda de massa óssea entre pacientes com LES (HOUSSIAU e cols., 1995; HORSLEV-PETERSON e cols., 1995). Em nosso meio 40 pacientes foram avaliados quanto a massa óssea e comparadas com 53 mulheres sadias, tendo o grupo de pacientes apresentado massa óssea significativamente menor do que as mulheres do grupo controle, sem relação com a dose cumulativa de corticóide. (ARAUJO e cols., 1994).

Com o objetivo de determinar se o lupus eritematoso sistêmico pode levar à perda de massa óssea, Sels e colaboradores realizaram uma análise de 61 casos de pacientes com LES relatados na literatura e que nunca receberam tratamento com corticosteróide e que tiveram sua massa óssea analisada. Nesta análise verificou-se que mesmo nestes

pacientes uma discreta perda de massa óssea ocorreu tanto na coluna lombar quanto em quadris e antebraço. Estes resultados sugerem que a ocorrência de osteopenia pode estar diretamente relacionada com a doença (SELS e cols., 1996).

Ainda avaliando a perda de massa óssea no LES, ROSIN e colaboradores recentemente avaliaram 101 pacientes, sendo 84 mulheres e 17 homens. Os resultados mostraram associação entre o uso de corticosteróide e perda de massa óssea em coluna lombar, porém o mesmo não ocorreu em relação ao fêmur proximal. Nesta casuística, os pacientes que estavam em atividade de doença ou que houvessem sido tratados com doses anuais de prednisona superiores a 3,8g apresentaram uma maior tendência a menores valores de densidade mineral óssea (DMO) (ROSIN e cols., 1996). Em outro estudo comparativo, dois grupos de pacientes com LES tiveram a DMO avaliadas. O primeiro grupo era composto por nove pacientes que nunca utilizaram corticosteróide e o outro de 18 pacientes que usaram esteróide após uma densitometria inicial. Depois do início do tratamento, repetiram a avaliação após 6 meses e após um ano. A comparação entre as avaliações iniciais não mostrou diferenças, porém nas demais, houve diferenças importantes entre a perda de massa óssea ao nível de L2 e o uso de corticosteróide (HEARTH - HOLMES e cols., 1996). PETRI também demonstrou recentemente, estudando 88 pacientes com LES, que o efeito das doses de prednisona e da atividade da doença (demonstrada por baixos títulos da fração C4 do complemento) sobre a DMO seria marcante na coluna lombar, após a comparação na coluna lombar, colo do fêmur, trocânter e triângulo de Ward (PETRI, 1996).

Desta maneira apesar dos vários estudos recentes sobre a presença de osteoporose no lupus eritematoso, várias questões permanecem duvidosas ou mesmo sem resposta. Uma vez que os pacientes com LES podem desenvolver osteoporose, qual seria o fator determinante? A corticoterapia em altas doses, como demonstrado para o segmento lombar por alguns dos trabalhos já enumerados (ROSIN e cols., 1996; HEARTH-HOLMES e cols., 1996; PETRI, 1996) poderia ser um destes fatores, porém nem todos os autores encontraram relação entre maior perda óssea e dose cumulativa de esteróide (DIKMAN, 1985; DHILLON e cols., 1990; KALLA e cols. 1993; FORMIGA e cols., 1995). Um outro ponto é que a grande maioria dos pacientes com LES usa corticosteróides e nem

todos desenvolvem osteoporose, o que sugere que outros elementos além da corticoterapia estão implicados na gênese da osteoporose do LES. A participação de elementos do próprio processo inflamatório (FORMIGA e cols., 1995) ou a existência de algum fator de proteção contra a osteoporose nestas enfermas, como os níveis elevados de estrogênio, que sabidamente podem ocorrer no LES (DHILLON e cols., 1990; FORMIGA e cols., 1995) são algumas das questões levantadas. No entanto estas dúvidas ainda não foram elucidadas nem as hipóteses confirmadas.

Todas estas questões motivaram o estudo de uma população de pacientes com LES, relacionando-se a massa óssea e os níveis estrogênicos destas pacientes, no intuito de verificar-se se estes atuariam de alguma forma como fator de proteção no surgimento da osteoporose. Além disso a utilização de corticosteróide foi também avaliada.

1.1.1. Revisão da literatura

1.1.1.1. Lúpus eritematoso sistêmico

1.1.1.1.1. Aspectos gerais

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo, auto-imune, que apresenta uma maior predileção por mulheres numa proporção de 9:1, em relação aos homens (FESSEL, W. J., 1974; HOCHBERG, M. C. e ARNETT F. C., 1983; DUBOIS e cols., 1987), e que lesa vasos de pequeno e médio calibres, acometendo múltiplos órgãos e sistemas.

1.1.1.1.2. Epidemiologia

A predominância do lúpus em mulheres varia de 78 a 96%. (DUBOIS E. L. e WALLACE D. J., 1987; PISTNER e cols., 1991). Quanto à faixa etária a maior incidência ocorre entre os 15 e 30 anos (DUBOIS e WALLACE, 1987, PISTNER e cols., 1991), podendo, no entanto, ocorrer em qualquer idade.

O LES tem uma distribuição universal. A literatura têm documentado um aumento da incidência e prevalência entre certas raças e regiões geográficas (DUBOIS e WALLACE, 1987; FESSEL W. J., 1988). Muitos grupos raciais, como os negros africanos, portorriquenhos da cidade de Nova Iorque, chineses, filipinos e japoneses, bem como certas tribos de índios norte-americanos: Arapahoe, Crow e Sioux, têm sido apontados como sujeitos a uma maior incidência de LES quando comparados aos brancos (HOCHBERG e ARNETT F. C., 1983; DUBOIS e WALLACE, 1987; FESSEL W. J., 1988).

Em relação à incidência e prevalência da doença, FESSEL em 1974 relatou uma incidência de 7,4/1.000.000 por ano, numa pesquisa realizada na cidade de São Francisco entre 1965 e 1973, com prevalência de um caso para 1969 habitantes. KURLAND e cols. em 1969 registraram uma incidência de 5,7/1.000. 000 por ano na cidade de Rochester, Minnesota, entre 1960 e 1967, com prevalência de 50,6/100.000 em 1968. Em estudos envolvendo a população brasileira, observou-se maior incidência nos pacientes caucasóides (SATO e cols., 1991; COSTALLAT ,1992)

1.1.1.1.3. Etiologia

A etiologia do lupus eritematoso sistêmico permanece desconhecida, restando muitas dúvidas sobre o estímulo para o desencadeamento das reações imunológicas. Entretanto, além das anormalidades imunológicas, alguns fatores como hormonal, genético, radiação ultravioleta, drogas e infecções vêm sendo implicados na sua etiologia (FRIES, J. F., 1977; CHRISTIAN, D. L., 1987; DUBOIS e WALLACE, 1987 e FESSEL, W. J., 1988).

1.1.1.1.3.1. Fatores imunológicos

As evidências da participação do sistema imune na etiologia do LES estão nas alterações verificadas tanto na resposta humoral, com o encontro de diversos auto-anticorpos: anti-núcleo, anti-hemácias, anti-plaquetas, anti-leucócitos e também contra vários órgãos (fígado, tireóide, músculo), contra constituintes nucleares (anti-DNA), contra proteínas histona, não - histona (principalmente anti-SM, anti-RNP e anti-Ro), como na

resposta celular dependente de linfócitos B e T, com atividade alterada de linfócitos T supressores sobre linfócitos B (TAN, 1985), além da presença de anticorpos linfocitotóxicos (MEESNER e cols., 1973; SCHEINBERG e CATHCART, 1974; WINFIELD e cols., 1975) e da grande quantidade de imunocomplexos circulantes (ABRASS e cols., 1980).

1.1.1.1.3.2. Fatores genéticos

Quanto à participação genética na etiologia do LES, inúmeros estudos familiares, mostrando a ocorrência de lupus familiar (HOCHBERG e cols., 1985; LAWRENCE e cols., 1987), a significativa relação com os marcadores HLA DRw2 e DRw3 (SCHERAK, O. 1980), estudos em gêmeos com a doença (HOCHBERG, M. C. e ARNETT, F. C., 1983; REICHLIN, M. e cols., 1992), estudos em diferentes grupos étnicos (FESSEL W. J., 1974; HOCHBERG, M. C. e ARNETT, F. C., 1983; DUBOIS, E. L. e WALLACE D. J., 1987) e os resultados de cruzamentos NZB e NZW que mimetizam a expressão do LES humano, reforçam o seu envolvimento (GOLDSTEIN R. e ARNETT, F. C., 1987). Um síndrome clínico semelhante ao lupus eritematoso sistêmico induzido pela deficiência de complemento, notadamente das frações C2 e C4, é também um outro elemento desta participação. (SCHUR, 1978; NG, Y. C & WALPORT, 1988).

1.1.1.1.3.3. Fatores ambientais

1.1.1.1.3.3.1. Luz solar

A ação dos raios ultra-violeta também é reconhecida como participante no desencadeamento do LES, embora se desconheça seu mecanismo de ação, havendo evidências da participação na foto-desnaturação do DNA, sendo responsáveis os raios ultra-violeta B ,entre 280-320 nm, (FREEMAN e cols., 1969; CRIPPS & RANKIN, 1973). Alterações da microvasculatura, favorecendo a deposição de imunocomplexos, ativação de infecção viral latente e alterações no sistema imunorregulador (ROTHFIELD, N. 1985, CHRISTAN, C. L. 1987; STEINBERG, A. D. e KLINMAN D. M. 1988) são outros mecanismos aventados. RIHNER e McGRATH demonstraram que lâmpadas fluorescentes, emissoras de raios ultra-violeta B, induzem atividade de doença em pacientes com lupus que apresentam fotossensibilidade (RIHNER, M. & McGRATH Jr., H., 1992).

1.1.1.1.3.3.2. Medicamentos

Várias drogas são capazes de atuar como desencadeantes de um síndrome semelhante ao lupus eritematoso sistêmico, tendo sido a hidralazina a primeira descrita por DUSTAN e cols., e PERRY e SCHROEDER em 1954, seguida pela procainamida (LADD, 1962). A isoniazida, clorpromazina, D-penicilamina, sulfadiazida, hidantoinatos, contraceptivos orais e cerca de 56 outras drogas que possuem o radical sulfidril e sofrem acetilação hepática podem induzir o lupus eritematoso (HESS & MONGEY, 1991). Inúmeros mecanismos podem estar envolvidos: ativação de infecção viral latente, inibição da biossíntese normal do colágeno, hipersensibilidade à droga ou aos seus metabólitos; alterações da reação imune e condição de acetilador lento, o que vem sendo amplamente discutido na literatura desde que se demonstrou que estas drogas sofrem metabolização hepática através da ação da enzima N-acetil-transferase (PERRY, 1973; ALARCON-SEGÓVIA e cols., 1969; JOHANSSON e cols., 1976; CHRISTIAN, C. L. 1987; COSTALLAT, L. T. L. e cols. 1984; SOLINGER, A. M., 1988).

1.1.1.1.3.3.3. Fator viral

A participação viral também tem merecido destaque como desencadeante ou agravante do lupus eritematoso sistêmico nas últimas décadas. Estudos realizados em modelos animais, com camundongos da geração fl NZB/NZW e MRL/l que desenvolvem uma doença em tudo semelhante ao lupus eritematoso sistêmico, evidenciam a participação de um vírus cujas características são de RNA tipo C. Estes vírus possuem uma transcriptase reversa que confere a eles a capacidade de transferir o seu código genético ao genoma da célula infectada e desta forma promover a transmissão vertical de pais para filhos, segundo as leis mendelianas (vírus endógeno). No entanto, é necessária a existência de uma predisposição genética para que ocorra o surgimento da doença, uma vez que a resposta imune desencadeada pela presença do vírus é controlada geneticamente (YOSHIKI e cols., 1974). Estudos têm procurado evidências do retrovírus humano, principalmente o HTLV-1, entretanto vêm falhando na demonstração desta associação (KOYKE e cols., 1985; MURPHY e cols., 1988).

O isolamento de agentes infecciosos, particularmente virais, em pacientes com LES não permitiu conclusões definitivas, uma vez que estes indivíduos estão muito sujeitos às infecções oportunistas por tratar-se de imuno-suprimidos.

ZVAIFLER e WOODS em 1985 sugeriram que os vírus potencialmente poderiam induzir indivíduos geneticamente suscetíveis ao LES.

1.1.1.1.3.4. Fator hormonal

A participação hormonal é sugerida na etiologia do LES por inúmeras evidências, como a maior incidência em mulheres e em idade fértil, assim como a sua relação com a gestação e também a sua suposta piora com o uso de anticoncepcionais orais, (RANSEY- GOLDMAN, 1988; MINTZ e RODRIGUEZ- ALVAREZ 1989). LAHITA e cols. em 1982 mostraram um aumento de 16-hidroesterona (metabólito 16-hidroxilado da conversão do estradiol) tanto em homens quanto em mulheres com lupus, que apresentariam uma afinidade maior por receptores estrogênicos, com conseqüente aumento da atividade estrogênica. Verificaram também neste mesmo estudo, que as mulheres com lupus apresentavam um aumento do estradiol que seria responsável por um hiperestrogenismo crônico nestas pacientes. Um outro argumento para a importância do estrógeno na ativação da função imune em pacientes com lupus é o efeito adverso causado pelo hiperestrogenismo induzido pelos anticoncepcionais orais que contém este hormônio na forma de 17-etinil-estradiol, já demonstrado como responsáveis pela piora de pacientes com LES (LAHITA, R. G., 1992 ; JUNGERS, P. e cols., 1982).

Em modelos experimentais de LES, em camundongos híbridos NZB/NZW, foi demonstrado que a atividade de doença é mais grave nas fêmeas do que nos machos. Após gonadectomia nos machos pré-púberes verificou-se uma exacerbação da doença, sugerindo uma ação protetora da gônada masculina, provavelmente associada à testosterona, pois esta, quando administrada às fêmeas provoca melhora da doença (ROUBINIAN & TALAL, 1979; STEINBERG e cols., 1979).

O "clearance" por macrófagos de hemácias marcadas está alterado nos camundongos, entretanto, esta função melhora quando a fêmea é tratada com andrógenos, enquanto o macho piora quando recebe estrógenos. A alteração do "clearance" de hemácias marcadas já foi notada em seres humanos e pode estar associada com ação de esteróides tanto nos macrófagos, como em outras células do sistema reticulo endotelial (SRE), tornando-as alvo para atuação dos hormônios sexuais (TALAL 1982). TALAL em 1982 também verificou uma diminuição de andrógenos circulantes em mulheres com lupus, mesmo nas que não haviam sido previamente tratadas com corticosteróides.

Níveis normais de testosterona foram observados em homens lúpicos por INMAN e cols., 1982, entretanto, no ano seguinte MILLER e cols., demonstraram um aumento da relação estradiol/testosterona nestes homens.

LAVALLE e cols. em 1987, encontraram níveis elevados de prolactina em homens lúpicos, o que poderia justificar o fato da testosterona e diidrotestosterona estarem diminuídas no lupus. Outros autores verificaram que os níveis de prolactina, testosterona e de estradiol encontram-se significativamente elevados em mulheres grávidas com lúpus, quando comparados com grávidas sadias, bem como com pacientes com artrite reumatóide e grávidas (JARA-QUEZADA e cols., 1991). Por outro lado também demonstrou-se a associação entre a hiperprolactinemia e atividade clínica e imunológica em mulheres com LES, as quais apresentaram níveis elevados de prolactina sérica correlacionados com atividade da doença e altos títulos de FAN (JARA e cols., 1991). McMURRAY e cols. em 1991 avaliaram os efeitos da hiperprolactinemia sobre a atividade e mortalidade nos machos dos camundongos híbridos "black and white" (B/W). Verificaram que tanto uma quanto a outra são aceleradas na presença de altos níveis de prolactina. Estes mesmos autores também observaram, posteriormente, relação entre a piora no período pós-parto em fêmeas B/W e hiperprolactinemia (McMURRAY e cols., 1991).

A progesterona, assim como os estrógenos, deve ter um efeito adicional sobre o sistema imune (GROSSMAN, 1984). Em geral, baixas doses de progesterona estimulam a produção de anticorpos em ratos enquanto que altas doses inibem significativamente a sua formação, conforme demonstrado por AHMED e colaboradores. em 1985. Em um estudo

longitudinal da função da adrenal e do eixo hipotálamo-hipófise-ovário durante o ciclo menstrual em mulheres com lupus sem atividade clínica, demonstrou-se que os níveis de progesterona estão significativamente diminuídos nestas mulheres quando comparadas com as mulheres normais, indicando que uma deficiência relativa de progesterona deve ser considerada entre os potenciais fatores predisponentes para o desenvolvimento do LES em mulheres (ARNALICH e cols., 1992).

1.1.1.1.3.4.1. Hormônios sexuais e doenças auto-ímmunes

O sistema imunológico é influenciado por vários sistemas não linfóides, como o sistema nervoso e endócrino e por sua vez aquele pode influenciar a esses. A observação deste fato data do século passado quando Calzolari (1898) e posteriormente Hammar (1906) relataram a existência de um aumento do tamanho do timo em animais que eram submetidos à gonadectomia. Cerca de 30 anos mais tarde Chiodi (1940) verificou a ocorrência de atrofia deste órgão em animais que recebiam hormônios sexuais, confirmando a relação entre o sistema imunológico e o endócrino.

Um outro dado que suporta a interação entre estes sistemas é a observação de que como um todo, os homens de uma maneira geral respondem pior à variabilidade de antígenos quando comparados às mulheres. Em laboratório, animais machos sucumbem à uma grande variedade de infecções mais rápida e gravemente que as fêmeas (AHMED & TALAL 1980; AHMED & PENHALE 1982; AHMED & TALAL, 1985). Desta forma aceita-se a existência de uma diferença na capacidade imune entre o sexo masculino e o feminino, sendo as mulheres imunologicamente mais ativas que os homens, o que pode ser comprovado através da observação de que estas possuem níveis mais elevados de imunoglobulinas; respondem mais rapidamente aos heteroantígenos, bem como apresentam rejeição mais rápida aos aloantígenos. Observa-se ainda que as mulheres de uma forma geral são mais resistentes às infecções virais, bacterianas e por protozoários, além de apresentarem uma citotoxicidade mais elevada para certos tipos de viroses, o que poderia justificar a maior sobrevida observada entre as mulheres. (AHMED & TALAL, 1989).

Por outro lado, esta capacidade de apresentar uma resposta imunológica maior, torna as mulheres mais suscetíveis à auto-imunidade e estas diferenças relacionadas ao sexo também já foram observadas e relatadas em relação a certos modelos animais (ROUBINIAN & TALAL, 1979, ROUBINIAN E TALAL, 1983) e já comentadas.

As mulheres durante a sua vida reprodutiva apresentam uma suscetibilidade 9 a 14 vezes maior que os homens de apresentarem lupus eritematoso sistêmico (LES) (DUBOIS, 1976; STERN, 1977; LAHITA, 1984; CHAHADE, 1995). Esta maior suscetibilidade diminui quer antes da puberdade, quer após a menopausa, o que por si só já sugere fortemente a regulação da doença pelos hormônios sexuais. Da mesma forma que no LES, a maior incidência em mulheres também pode ser observada em outras doenças auto-imunes, como na artrite reumatóide (4: 1), na síndrome de Sjögren (9: 1), na esclerose sistêmica (5: 1), ou ainda no *diabetes mellitus* auto-imune (5:1) e na tireoidite de Hashimoto (25-50: 1) (AHMED, PENHALE, TALAL, 1985).

O envolvimento dos hormônios sexuais na etiologia das doenças auto-imunes é sugerido por vários autores, evidenciado pela maior incidência destas na Síndrome de Klinefelter (STERN e cols., 1977; VANSANT e cols., 1978; COSTALLAT, L. T. L. e cols., 1988), síndrome genética que ocorre em homens (XXY), com expressão fenotípica caracterizada por alterações hormonais, testículos diminuídos de tamanho e ginecomastia, além de distribuição anormal de pelos (MICHAISKI, 1978). Além disto, as gestações também modulam o curso de várias doenças auto-imunes, como o próprio LES (FRIEDMAN & RUTHERFORD, 1956, GARSENSTEIN, 1962, MUND e cols., 1963, FRAGA, 1974, LOCOSHIN, 1984), a artrite reumatóide (HENCH, 1949, OKA e cols., 1966), púrpura trombocitopênica auto-imune (LORZ & FRUMIN, 1961) e tireoidite de Hashimoto (AMINO e cols., 1977), entre outras. Também a piora do LES em pacientes que fizeram uso de anticoncepcionais orais (ACO) e a posterior melhora com a sua interrupção, como o observado por JUNGERS e cols. em 1982, assim como o relato de YOCURO e cols. em 1975, que acompanhou duas gêmeas monozigóticas, uma submetida à ooforectomia (por consequência com redução dos níveis hormonais) e que não apresentou LES, e outra não ooforectomizada que desenvolveu a doença, sugerem a participação dos hormônios sexuais na etiopatogênese do LES.

1.1.1.1.3.4.2. Mecanismos da ação hormonal.

Enquanto as relações entre o sistema imunológico e os hormônios sexuais vêm se tornando mais claras, o mesmo não ocorre em relação aos mecanismos pelos quais estes hormônios agiriam. Os hormônios sexuais poderiam agir diretamente sobre os órgãos linfóides, como o timo, ou atuar indiretamente sobre diversos órgãos não linfóides que afetam o funcionamento do sistema imunológico. Desta forma poderiam atuar sobre: 1) sistema nervoso central através da liberação de peptídeos imunoreguladores (AHMED & TALAL,1985), 2) sobre o sistema macrófago-monócito, regulando a produção das citocinas (AHMED & TALAL,1988) e 3) outras glândulas endócrinas, através do controle da liberação de hormônios com capacidade imunorregulatória (GROSSMAN, 1984).

1.1.1.1.3.4.2.1. Ação através de receptores hormonais

Estudos mostram que os hormônios sexuais atuam sobre células-alvo através de interação com receptores intracelulares específicos, formando um complexo hormônio - receptor que passaria a apresentar uma afinidade aumentada para se ligar a elementos nucleares, responsivos a estes esteróides, e desta forma desencadeariam eventos que modulariam a transcrição de genes específicos (YAMAMOTO,1985).

A presença destes receptores já foi demonstrada em timo de ratos, camundongos e porcos da Guinéa (SASSON & MAYER,1981). Proteínas receptoras para estrógeno também foram demonstradas em células mononucleadas humanas, linfócitos e timócitos (DANIEL e cols., 1983). Em linfócitos humanos estes receptores foram encontrados em casos de timomas e em células leucêmicas, predominantemente na células supressoras (CD8), no entanto parece que a capacidade de ligação do estrogênio a estes é baixa (STIMSON, 1988).

A despeito das inúmeras evidências de sua ação sobre estas células, a demonstração inequívoca da presença de receptores estrogênicos em linfócitos normais é difícil e provavelmente relacionada à sua baixa capacidade de ligação. Além do mais pode ser que estes receptores estejam presentes apenas em populações linfocitárias específicas, uma vez que a sensibilidade aos esteróides sexuais é aparentemente variável entre os diferentes linfócitos (NOVOTNY, 1983; SCREPANTI, 1989).

Ótimo parece ser o primeiro órgão a sofrer a ação dos hormônios sexuais. Evidência disto é a atrofia apresentada por este órgão com a administração de hormônios gonadais, enquanto que a orquiectomia leva à sua hiperplasia. Experimentalmente, demonstrou-se que nos híbridos do camundongo NZB/NZW, os hormônios sexuais atuam sobre o timo, levando a uma alteração, tanto qualitativa quanto quantitativa, de subpopulação de linfócitos, por ação direta nos tímócitos ou por alteração funcional do timo. Os hormônios sexuais podem afetar a subfunção, maturação e migração de células para a periferia, bem como a migração de células da medula óssea para o timo (AHMED e cols., 1985; GOLDSTEYN & FRITZLER, 1987; AHMED & TALAL, 1989).

A influência dos esteróides sexuais sobre os tímócitos confirma também a sua influência sobre as células T. Os hormônios sexuais podem afetar a diferenciação, maturação e migração de células, ou ainda, podem atuar sobre as células pré T e pré B, assim como sobre a maturação das células T. Através de estudos experimentais sugeriu-se que as células T seriam os principais alvos da ação dos hormônios sexuais. A administração destes hormônios em ratos produz uma grande atrofia tímica, o que leva a uma conseqüente diminuição das células Thy1.2+, Lyt1+, Lyt2+, com grande repercussão sobre a resposta imune T dependente, bem como sobre a produção de linfocinas pelas células T (AHMED & TALAL, 1989).

Estudos “*in vitro*” demonstraram que os hormônios sexuais podem diminuir a proliferação de linfócitos em cultura. O estrógeno suprime ou diminui a atividade funcional das células T supressoras; por outro lado os hormônios sexuais masculinos parecem manter esta atividade (GOLDSTEYN & FRITZLER, 1987; AHMED & TALAL, 1989)

Há evidências que os hormônios sexuais atuam também sobre a modulação de linfocinas, interleucinas-2 (IL-2) e gama-interferon. Todos os modelos animais de LES tendem a mostrar diminuição da atividade de IL-2, tendo sido observado que os hormônios sexuais modulam esta atividade, e, mais especificamente, androgênios mantêm esta atividade. Já o gama-interferon, provavelmente produzidos pelas células T, parece afetar tanto a imunidade celular quanto a humoral, sendo que os hormônios sexuais modulariam este efeito, embora por mecanismo ainda desconhecido. (TALAL e cols., 1987).

Apesar de saber-se que os hormônios sexuais podem modular anticorpos e sua produção, sem contudo estabelecer um efeito direto sobre estas células, a sua ação sobre os linfócitos B permanece obscura. É possível que o estrogênio exerça alguma função sobre as células B, uma vez que este favorece a síntese de imunoglobulinas como IgM, IgA e IgG. A testosterona diminui a produção de anticorpos para ácidos nucleicos em camundongos NZB/NZW, prolongando a sobrevivência destes (AHMED & TALAL, 1989). Contudo é provável que este efeito seja consequência de uma atuação indireta da testosterona sobre as células T (T-"helper") sugerindo que os hormônios sexuais atuam direta ou indiretamente, afetando os estágios iniciais de produção de anticorpos pelas células B, sem atingir as células plasmáticas (AHMED e cols., 1985; GOLDSTEIN & FRITZLER, 1987; AHMED & TALAL, 1989).

Os monócitos e os macrófagos, células que desempenham importante papel no processamento e apresentação de antígenos aos linfócitos, também têm suas ações influenciadas pelos hormônios sexuais. Isto pode ser evidenciado pela observação de estados de hiperestrogenismo, quando é possível detectar-se um aumento da capacidade fagocitária destas células. Sabe-se que o estrogênio estimula o sistema retículo endotelial, a divisão das células de Kupffer no fígado, e o número de macrófagos e monócitos. Os hormônios esteróides podem modular a taxa de depuração do complexo eritrócito- IgG em ratos NZB/NZW. Assim, enquanto o estrogênio inibe, a testosterona aumenta esta depuração (TALAL, 1982). Também foram encontrados receptores para hormônios sexuais nos tecidos reticulares do timo, nódulos linfáticos, baço e epitélio arterial (AHMED e cols., 1985).

Receptores para hormônios sexuais também foram encontrados no sistema nervoso central (SNC), sugerindo que estes podem também influenciar o sistema imune através do SNC. Estes receptores foram detectados principalmente em neurônios do núcleo ventromedial do hipotálamo, e que sabe-se tem participação na resposta imune, em grande quantidade (AHMED e cols., 1985).

Sabe-se ainda que os hormônios sexuais podem modificar a resposta imune através de sua atuação sobre outros tecidos, de maneira direta, como por exemplo a medula óssea, onde existem receptores para eles, ou indireta, como nas células secretoras da mucosa epitelial, células das glândulas lacrimais e hepatócitos (AHMED e cols., 1985).

Podem atuar ainda sobre as células produtoras de complemento e influenciar a produção de alguns dos componentes do sistema complemento, notadamente de suas frações C4 e C5 (AHMED e cols., 1985).

A hipófise e a tireóide, assim como também outros órgãos endócrinos e neuroendócrinos podem sofrer a ação dos hormônios sexuais. (AHMED & TALAL, 1993).

1.1.1.1.3.4.3. Alterações hormonais no lupus eritematoso sistêmico

- Modelos animais

O clássico modelo animal de LES é aquele que ocorre na primeira geração do cruzamento entre camundongos da raça "New Zeland Black" e os da raça "New Zeland White", o híbrido F1 NZB/NZW. Estes animais apresentam espontaneamente anemia hemolítica, glomerulonefrite proliferativa difusa, imunocomplexos circulantes e anticorpos anti-DNA. Pesquisas com estes animais mostram que há divergências entre os sexos, destacando-se os diferentes tipos de imunoglobulinas que aparecem já na quarta semana de vida - IgM para os machos e IgG para as fêmeas- além do aumento precoce do título de anticorpos anti-DNA e antiácido poliadenilico (poly A) em fêmeas. (ROUBINIAN & TALAL, 1979). Além disto também a presença de células Le foi observada em virtualmente em todas as fêmeas (ANDREWS e cols., 1979).

Quando estes animais eram submetidos à castração, observou-se que a sobrevivência diminuía nos machos, com aumento dos títulos de anti-DNA e de polyA, bem como um aumento de anticorpos citotóxicos anti-linfócito T. O oposto, todavia, foi verificado nas fêmeas, com diminuição destes anticorpos, sem contudo afetar a sua sobrevivência (ROUBINIAN & TALAL, 1979). Neste mesmo estudo foi observado também que enquanto a progesterona induz um aumento nos títulos de anticorpos nas fêmeas e nos machos

castrados, quando da reposição hormonal com estrogênio, verificava-se uma diminuição da sobrevida daqueles animais, além do aumento de anticorpos. Em contrapartida, quando a testosterona era administrada, havia aumento da sobrevida das fêmeas com uma redução parcial dos títulos de anticorpos. No entanto não se constatou efeito expressivo nos machos com esta reposição (ROUBINIAN & TALAL, 1979).

BLANK e cols. em 1990 demonstraram que os hormônios sexuais induzem uma doença semelhante ao lupus em cobaias que não apresentam tendência genética a desenvolver enfermidade auto-imune.

Quanto ao efeito protetor dos androgênios é sabido que a reposição com hormônios que tenham ação antigonadotrófica, como o danazol, não modifica a sobrevida ou os títulos de auto-anticorpos. Por outro lado quando se procede o bloqueio androgênico com a cyproterona, um derivado sintético da hidroxiprogesterona que tem efeito antigonadotrófico, em machos não castrados, verifica-se um aumento precoce nos títulos de auto-anticorpos. Quando utilizada a nafoxidina, um bloqueador estrogênico, observa-se um decréscimo nestes títulos, o que leva a um retardo na auto-imunidade. Em animais que receberam estrogênios, notou-se maior infiltrado linfocitário e alterações glomerulares (ROUBINIAN & TALAL, 1979; ASHERSON & LAHITA, 1991; GREENSTEIN, 1993).

A capacidade de depuração de imunocomplexos pelos macrófagos também exerce a influência dos hormônios sexuais, como relatado por TALAL em 1981 que observou em fêmeas castradas, tratadas com androgênios nas três primeiras semanas de vida, uma melhora na depuração de hemáceas sensibilizadas com IgG, enquanto que os machos que recebiam estrogênios, esta depuração diminuía ainda mais (TALAL, 1981).

Em outros modelos experimentais de LES, como o MRL/lpr, que se caracteriza por linfadenopatia acentuada e esplenomegalia, grandes quantidades de anti-DNA, anti-Sm, fator reumatóide, nefrite auto-imune grave e por desenvolver LES mais precocemente que o NZB/NZW fl, embora os androgênios retardem e os estrogênios acelerem o curso da doença, o efeito é muito menos expressivo do que os observados nos NZB/NZW fl. Por outro lado, modelos BXSB machos que desenvolvem uma doença grave semelhante ao lupus não apresentam resposta à manipulação hormonal (SHEAR, WOFSY, TALAL, 1983).

- Em humanos

Desde os estudos pioneiros com hormônios sexuais, vem sendo demonstrado que no lupus eritematoso sistêmico ocorre um estado de hiperestrogenismo tanto em homens quanto em mulheres, assim como um hipoandrogenismo (LAHITA, 1982; LAHITA, 1992a; LAHITA, 1992b). A complexidade do metabolismo hormonal, aliada à falta do completo conhecimento de seus mecanismos de ação, torna difícil a conclusão se estas alterações seriam causa ou conseqüência do LES. Não se sabe também se estas alterações precederiam ao surgimento da doença, ou seriam decorrentes de alterações causadas pela enfermidade nos diversos órgãos e sistemas, ou ainda se seriam secundárias à terapêutica.

Em vários trabalhos foram observados níveis diminuídos de androgênios em mulheres com lupus ativo, às custas da oxidação aumentada da testosterona, enquanto nos homens com lupus, estes níveis estavam normais (LAHITA, KUENKEL, BRADLOW, 1983b). Hipoandrogenismo também foi detectado em mulheres com lupus sem atividade. (LAHITA e cols., 1987b). Posteriormente outros estudos realizados acharam resultados diferentes com níveis androgênicos diminuídos também em homens com LES. (LAVALLE e cols., 1987; FOLEEMEV e cols., 1992; VILARINHO & COSTALLAT, 1995).

Em relação aos estrogênios, sabe-se que seus níveis estão aumentados no LES. Existem poucos estudos dos níveis estrogênicos e o seu metabolismo tanto em mulheres quanto em homens com LES. Muitos estudos de homens e mulheres com LES sugerem que as quantidades de estrogênio plasmático estão normais para cada sexo. (INMAN, 1978). Exceção é a síndrome de Klinefelter, onde a despeito do nível maior de estrogênio, não há uma maior incidência de LES, porém tem as mesmas características metabólicas anormais das mulheres com lupus eritematoso sistêmico. A hidroxilação do estrógeno no carbono 16 nos homens adultos com LES é a mesma das mulheres enfermas (LAHITA e cols., 1979). O resultado é um acúmulo transitório de 16-alfa-hidroxiestrone e estriol para ambos os sexos. O efeito parece ser maior nas mulheres em decorrência da oxidação da testosterona no carbono 17 que ocorre concomitantemente, e que como conseqüência leva à diminuição dos níveis plasmáticos desta, fazendo com que não haja competição com qualquer elevação de estrogênio (LAHITA e cols., 1987). Este mecanismo permite que os níveis estrogênicos

umentem enquanto a testosterona endógena é depletada. O metabólito 16-alfa-hidroxiestrone não estimula a diferenciação das células B, diferentemente do observado *in vitro* com o 17-beta-estradiol (LAHITA, 1992). Nos homens com LES os níveis de estrone estão elevados, enquanto que os de estriol estão normais (LAHITA e cols., 1979; LAHITA e cols., 1985). A importância destes achados é que os metabólitos apresentam uma atividade estrogênica maior que o estradiol, assim, um desvio do metabolismo neste sentido, pode levar a um desequilíbrio na interrelação do sistema endócrino e imunológico (LAHITA e cols., 1985).

A interrelação entre os sistemas imunológico e neuroendócrino parece ser mediada por citocinas (IL-1,IL-2,IL-6, interferon, fator de necrose tumoral e outros). As citocinas são capazes de modular a secreção de prolactina assim com de outros neurorreguladores. Experimentalmente já demonstrou-se em ratos que a hiperprolactinemia provoca a secreção de gama interferon e estimula a mitose dos esplenócitos. Estas células do baço são ricas em genes para citocinas, ou seja, em grande quantidade de RNA-m para IL-4 e IL-6. O aumento de IL-6 é importante porque esta atua sobre a maturação das células B e produção de anticorpos. Além disto, a prolactina (PRL) induz a expressão de receptores de IL-2 e sua secreção. Há evidências de que a prolactina atua como um co-fator para o mecanismo de ação da IL-2, pois demonstrou-se que as células cuja proliferação depende de IL-2, têm a sua reprodução impedida quando se inibe a secreção de prolactina. Pode ser que as células T "helper", num primeiro momento necessitem tanto da PRL quanto da IL-2 e, posteriormente desenvolvam na memória, células que teriam a capacidade de produzir PRL e a IL-2, sob estímulo antigênico e desta forma tornam-se auto-suficientes na iniciação e na manutenção da resposta imune. (TALAL e cols., 1987; JARA e cols.,1990). Alguns autores vêm considerando a PRL como o principal hormônio na estimulação do sistema imune (JARA-QUEZADA, GRAEF, LAVALLE, 1991; BERCZI, 1993; GUTIERREZ e cols.,1994). Receptores da prolactina foram encontrados em linfócitos T e B e este hormônio atua como fator de crescimento para linfócitos, o que sugere que a PRL exerceria sua função imunorreguladora através de controle da proliferação de linfócitos (WALKER, 1993).

1.1.1.1.4. Manifestações clínicas

O lupus eritematoso sistêmico exibe uma grande complexidade clínica. Suas manifestações geralmente são multissistêmicas, abrangendo artrite, lesões cutâneas, febre, poliserosite, alopecia, fotossensibilidade, linfadenopatia, fenômeno de Raynaud, acometimento neuro-psiquiátrico, vasculite cutâneo-visceral, principalmente renal.

De curso imprevisível, pode evoluir com recorrências distintas a cada surto e remissões relacionadas às variações individuais, manejo terapêutico, e outros fatores desconhecidos, ou ainda, apresentar-se de maneira fulminante. Indivíduos com doença leve desfrutam de um melhor prognóstico do que aqueles com doença do sistema nervoso central, renal ou com doença das serosas (VARNER, 1983).

A sobrevivência dos pacientes com lupus eritematoso sistêmico (LES) vem crescendo nos últimos anos de menos de 50 % em quatro anos em 1984 para mais de 80% em dez anos atualmente (BRESNIHAN, 1989; HALBERG, 1991; MILLS, 1994). Isto se deve principalmente à maior precocidade com que os diagnósticos vêm sendo realizados e aos diversos esquemas terapêuticos utilizados, como os corticosteróides em doses imunossupressoras e as diversas drogas citostáticas, notadamente a azatioprina e a ciclofosfamida. Com este aumento, alterações mórbidas peculiares aos pacientes crônicos passaram a incorporar o espectro de manifestações clínicas que podem cursar com o LES, entre elas a osteoporose.

Desta forma é importante que sejam feitas algumas considerações sobre a osteoporose e sua relação com o LES.

1.1.1.2. Osteoporose

1.1.1.2.1. Aspectos gerais

O osso é o mais resistente e o mais estável dos tecidos do corpo humano, entretanto foi neste tecido onde primeiro se observou *in vivo* a ocorrência de “turnover”. No século 18 foi observado por Duhamel, por um naturalista francês, a deposição óssea de uma tinta vermelha em cão que havia recebido a tinta na sua alimentação e concluiu, após experimentos, que parte do osso é reabsorvida enquanto osso novo é formado (apud In RODAN & RODAN, 1995). Este processo é conhecido hoje como remodelação óssea. Foram necessários cerca de 100 anos para reconhecer-se que o osso é formado e reabsorvido por células de morfologia distintas, os osteoblastos e os osteoclastos, respectivamente. Entretanto foi durante os últimos 20 anos que melhor se estudou a remodelação e as células envolvidas neste processo, bem como a participação de outros fatores neste processo.

1.1.1.2.2. Células ósseas

1.1.1.2.2.1. Osteoblastos

Embriologicamente estas células responsáveis pela formação óssea podem derivar da crista neural ou das células mesenquimais. Localizam-se próximos da matriz óssea, na periferia da formação óssea. São cubóides e se dispõem em uma densa camada no topo da matriz que elas produzem e possuem um núcleo oval com grande número de nucléolos. Existem poucas figuras mitóticas nestas células, o que sugere que elas não sejam divisíveis. Ao final de seu período reprodutivo, os osteoblastos tornam-se achatados e a matriz não mineralizada que eles formaram, chamada osteóide, fica mais fina. Acredita-se que estas células sejam derivadas de osteoblastos secretores e são chamadas de células de linhagem.

1.1.1.2.2.2. Osteócitos

São células em forma de estrela e que são originadas a partir dos osteoblastos. Localizam-se dentro da matriz óssea, onde desempenham papel na detecção de alterações na tensão óssea (por exemplo, deformidades secundárias à carga mecânica) e podem participar na recepção e transdução do estímulo do estímulo mecânico (YEH & RODAN, 1984). Os osteócitos são imersos no osso quando os osteoblastos são incorporados à matriz que eles formaram e são conectados às células adjacentes através de processos que percorrem os canaliculos do osso (ARDEN, BURGER, NIJWEIDE, 1994). Devido à sua inacessibilidade, o osteócito vem sendo estudado principalmente do ponto de vista histológico e embora muitas funções já tenham sido atribuídas a ele, como a osteólise osteocítica, formação óssea e resposta a estímulos mecânicos, a sua função exata permanece ainda desconhecida.

1.1.1.2.2.3. Osteoclastos

Células multinucleadas (de 2 a 100 núcleos por célula), grandes, diferenciadas, formadas a partir da fusão de várias células mononucleadas de origem hemopoiética, assim são os osteoclastos, células responsáveis pela reabsorção da matriz óssea. Além disto, possuem achados ultraestruturais únicos. Possuem a membrana celular com evaginações com extensão citoplasmática, que confere a esta um aspecto eriçado, que entram em contato com a superfície óssea a ser reabsorvida. Estas evaginações são rodeadas por uma área citoplasmática livre de organelas, porém rica em proteínas contráteis, e que se constitui na zona clara (KING & HOLTROP, 1975; MARCHISIO e cols., 1984). A reabsorção óssea ocorre então nesta região, onde o pH é de cerca de 3.5, sugerindo que a ATPase geradora de prótons esteja presente nos osteoclastos (BARON e cols., 1985)

1.1.1.2.2.4. Monócitos e Macrófagos

São encontrados próximos aos locais de reabsorção óssea e vêm sendo considerados como potenciais precursores dos osteoclastos. Existem várias semelhanças entre osteoclastos e macrófagos, incluindo as dobras da membrana, atividade de fosfatase ácida, número grande de núcleos e alta motilidade, porém há também diferenças. Embora os

monócitos e macrófagos possam *in vitro* destruir o osso, eles não formam as evaginações da membrana e a ingestão de partículas ósseas verificada nestas células deve ser resultante da atividade fagocítica exercida por elas (TEITELBAUM, 1979). Estas células devem atuar como células de limpeza na remodelação óssea. Além do mais, os macrófagos e monócitos produzem o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina-1-alfa e beta, além do fator estimulante de colônias de macrófagos e granulócitos (GM-CSF) (MYERS e cols., 1989; THORENS e cols., 1987).

1.1.1.2.2.5. Linfócitos

Indicação que os linfócitos podem afetar o metabolismo ósseo é o fato destes secretarem o TNF-beta, o qual de maneira semelhante ao TNF-alfa, estimula a reabsorção óssea (BERTOLINI e cols., 1986; JOHNSON e cols., 1989). Também o interferon-gama é um potente inibidor da função de reabsorção óssea pela IL-1 (GOWEN & MUNDY, 1986). Há também a possibilidade que a 1,25-dihidroxivitamina D exerça alguns de seus efeitos sobre o esqueleto através de sua ação sobre os linfócitos, uma vez que linfócitos T ativados e B têm receptores para ela (PROVVEDINI e cols., 1983).

1.1.1.2.3. Fatores locais e sistêmicos que regulam as células ósseas

Os osteoblastos e os osteoclastos são regulados por numerosos fatores sistêmicos e locais que interferem no metabolismo ósseo. Os fatores sistêmicos incluem os hormônios envolvidos na homeostase do cálcio, tais como o paratormônio (PTH), 1,25 dihidroxivitamina D (1,25 (OH)₂-D₃), bem como a calcitonina (CT), glicocorticóides, esteróides sexuais, hormônio tireoidiano e retinóides. Alguns fatores locais, como os fatores de crescimento e de diferenciação, citocinas e prostaglandinas, podem mediar a ação dos fatores sistêmicos e outros podem ser produzidos por células no osso, atuando de maneira autócrina ou parácrina. Além disto também o fluoreto e os bisfosfonatos, duas substâncias exógenas, podem atuar sobre o metabolismo ósseo.

1.1.1.2.3.1. Hormônio paratireoidiano

O hormônio paratireoidiano (PTH) é um potente hormônio indutor de reabsorção óssea, que tem a capacidade de induzir um aumento no número e na atividade de osteoclastos (MILLER, 1978; HOLTROP e cols., 1974; HOLTROP & RAISZ, 1979). O PTH estimula a liberação de cálcio dos ossos em culturas (RAISZ, 1963) e aumenta os níveis séricos de cálcio *in vivo* (BINGHAM e cols., 1969). Além disto, o PTH parece estimular também a geração de osteoclastos a partir da medula óssea em cultura (AKATSU e cols., 1989). Estes efeitos sobre os osteoclastos parecem ser indiretos, uma vez que os receptores para o PTH foram visualizados nos osteoblastos, mas não nos osteoclastos (SILVE e cols., 1982). Foi descrita a presença destes em alguns osteoblastos maduros, porém não em todos, o que pode indicar que existam clones de células especializadas em responder aos estímulos do PTH (ROULEAU e cols., 1988 e 1990).

Há três propostas da participação dos osteoblastos na reabsorção óssea: 1) O PTH levaria a alterações na forma dos osteoblastos bem como dos osteoclastos. Estas alterações permitiriam uma maior exposição da matriz óssea à ação dos osteoclastos (JONES & BOYDE, 1976 ; EGAN e cols., 1991). 2) O PTH aumentaria a secreção da colagenase neutra produzida pelos osteoblastos e esta atuaria sobre a camada de proteção sobre a matriz, expondo-a (CHAMBERS e cols., 1985). 3) Possível envolvimento dos osteoblastos na diferenciação dos osteoclastos.

1.1.1.2.3.2. Vitamina D

A principal função do metabólito ativo da vitamina D, o hormônio 1,25-dihidroxi-vitamina D₃ é o aumento da absorção intestinal de cálcio. As células ósseas possuem receptores para este metabólito quando avaliadas *in vitro*, contudo, a sua ação direta sobre os ossos *in vivo* é incerta, uma vez que crianças com deficiência congênita de receptores de vitamina D apresentam ossos normais após a correção do raquitismo com cálcio parenteral (BALSAN e cols., 1986). *In vitro*, 1,25 (OH)2D₃ tem efeito sobre os osteoblastos, aumentando a fosfatase alcalina e a expressão da osteocalcina (MAJESKA & RODAN, 1980; PRICE & BAUKOL, 1980). Este aumento na produção de osteocalcina

também foi observado *in vivo* (PRICE & BAUKOL, 1981), assim como também o aumento da osteopontina (YOON, 1987). Por outro lado a produção do colágeno tipo I diminui por ação da vitamina D (ROWE & KREAM, 1982).

1.1.1.2.3.3. Calcitonina

É um hormônio peptídico cujo alvo principal são os osteoclastos, onde exerce uma ação inibidora. É secretada pelas células C da tireóide em resposta à elevação dos níveis circulantes de cálcio. Possivelmente também atue na retenção do cálcio da dieta no esqueleto. No entanto, nem a falta de calcitonina após tireoidectomia, nem o seu aumento nos carcinomas medulares de tireóide parecem exercer efeito sobre a homeostase do cálcio ou sobre a densidade mineral óssea (WUSTER e cols., 1992). Por outro lado, o uso terapêutico da calcitonina em mulheres após a menopausa parece aumentar a densidade mineral óssea (OVERGAARD e cols., 1992)

1.1.1.2.3.4. Glicocorticóides

A ação dos glicocorticóides varia de célula para célula. *In vivo*, o excesso de glicocorticóides, quer na doença de Cushing, quer em tratamentos onde são utilizados, reduz a quantidade de osso, principalmente através da supressão da formação óssea (JOWSEY & RIGGS, 1970). *In vitro*, os glicocorticóides podem suprimir ou estimular a proliferação dos osteoblastos, dependendo do estado de maturação das células. Em culturas, eles podem ainda desempenhar dois efeitos adicionais, ou seja, aumentam a sensibilidade ao paratormônio (PTH) e estimulam a diferenciação dos osteoblastos. Demonstrou-se também que eles podem aumentar o número de receptores funcionantes para o PTH, bem como a quantidade de proteína G, a qual funciona como mediadora da estimulação do PTH pela adenil -ciclase (RODAN e cols., 1984; RODAN & RODAN, 1986). *In vivo*, isto poderia resultar em um aumento na absorção óssea, especialmente em conjunção com a diminuição da absorção intestinal de cálcio produzida pelos glicocorticóides.

1.1.1.2.3.5. Hormônios sexuais

Os hormônios sexuais exercem um efeito muito pronunciado sobre o esqueleto. Geralmente o esqueleto da mulher é pequeno e a deficiência hormonal, especialmente do estrogênio, no período após a menopausa é freqüentemente associada à perda de massa óssea. Por muito tempo acreditou-se que o estrogênio atuasse indiretamente sobre o tecido ósseo, até serem encontrados receptores para estrogênio nos osteoclastos humanos (OURSLER e cols., 1992), sugerindo que este deve agir diretamente sobre as células ósseas. Os estudos *in vitro* realizados para a compreensão dos efeitos do estrogênio sobre os osteoblastos não foram muito produtivos. Em cultura de células de rato calvária, o número de receptores para estrogênio nos osteoblastos é muito pequeno e o seu efeito limita-se à uma diminuição discreta da expressão de IGF-1 (fator de crescimento insulina-"like") e da proliferação celular (ERNST e cols., 1991). O único efeito observado em células humanas foi um aumento de TGF- β (OURSLER e cols.,1991). Diminuição da expressão de interleucina 6 (IL-6), tanto *in vivo* quanto *in vitro* também foi verificada como ação do estrogênio sobre células estromais derivadas de células ósseas de ratos, com conseqüente diminuição de osteoclastos. (GIRASOLE, 1992). As fêmeas com deficiência de IL-6 apresentam quantidades normais de osso trabecular e a deficiência estrogênica induzida pela ooforectomia não induz a nenhuma alteração quer na massa óssea, quer nas taxas de remodelação (POLI, 1994). A deficiência estrogênica parece aumentar a produção de interleucina-1 (IL-1) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) *ex vivo* (PACIFICI,1991). Estes efeitos podem explicar o aumento da reabsorção óssea causada pela deficiência estrogênica.

A deficiência de andrógenos nos homens pode também causar osteoporose e os esteróides anabolizantes são algumas vezes usados no tratamento da osteoporose. A presença de receptores androgênicos em osteoblastos já foi descrita (ORWOLL, 1991).

Os osteoblastos também possuem receptores para progestágenos e já demonstrou-se que a associação estrogênio- progestágeno é mais eficaz no tratamento da osteoporose. (SLOOTWEG e cols.,1992).

1.1.1.2.3.6. Hormônios tireoidianos e retinóides

A administração de hormônios tireoidianos, bem como o hipertireoidismo podem levar a um aumento do “turnover” ósseo, enquanto que o mixedema pode levar a um aumento da massa óssea. Os mecanismos celulares e moleculares destas alterações são desconhecidos até o momento (FRANKLYN e cols., 1992). As células osteoblásticas possuem receptores para hormônios tireoidianos, no entanto não se sabe se os efeitos destes sobre a remodelação óssea são mediados pelas células osteoblásticas.

O efeito dos retinóides sobre o esqueleto já é há muito conhecido. Estudos experimentais mostraram que o excesso de vitamina A pode levar a alterações do desenvolvimento crânio- facial (SULIK e cols., 1988). Além disto há relatos de surgimento de hiperostose em pacientes tratados com derivados retinóicos em enfermidades dermatológicas (TURTON e cols., 1985). Sabe-se que tanto os osteoblastos quanto os osteoclastos possuem receptores para retinóides. Sobre osteoblastos, o seu efeito dependerá do grau de maturação da célula e em animais verificou-se aumento da produção de fosfatase alcalina, colágeno e da sensibilidade ao PTH (NG e cols., 1988; HEATH e cols., 1989; HEATH e cols., 1992). O ácido retinóico também atua sobre osteoclastos em culturas, estimulando-os diretamente. Entretanto seu efeito sobre estas células *in vivo* permanece desconhecido (OREFFO e cols., 1988).

1.1.1.2.3.7. Fatores de crescimento e diferenciação

Os Fatores de Crescimento são polipeptídeos que possuem múltiplos efeitos sobre as suas células-alvo. Geralmente estes efeitos são dependentes de outros fatores, como interação célula-célula, célula-matriz e estágio de maturação da célula-alvo (diferenciação). Muitos fatores de crescimento (GF) podem ser extraídos do tecido ósseo humano.

1.1.1.2.3.7.1. Hormônio de crescimento e fator de crescimento insulina-like

Produzido pela hipófise é essencial para o crescimento longitudinal dos ossos. O hormônio de crescimento aumenta a produção hepática do fator de crescimento insulina-like (IGF-1), que por sua vez atua estimulando a proliferação da cartilagem da placa de crescimento (GOWEN, 1992; DAUGHADAY e cols., 1972). Em ratos hipofisectomizados, demonstrou-se que o IGF-1 e o GH estimulam os condrócitos da placa de crescimento e o IGF-1 também atuaria estimulando a diferenciação das células de linhagem hemopoiética (HUNZIKER e cols., 1994). Estudos em humanos tanto o GH, quanto o IGF-1 aumentam o "turnover" ósseo, porém o efeito disto permanece obscuro (JOHANSSON e cols., 1992).

O IGF-1 também parece estar envolvido com o efeito do estrogênio sobre o esqueleto, uma vez que a sua produção hepática e em outros órgãos é regulada por ele. Isto sugere que o IGF-1 pode estar envolvido na osteogênese ou na manutenção da homeostasia óssea (ERNST, HEATH & RODAN, 1989).

1.1.1.2.3.7.2. Fator de crescimento e transformação

O fator de crescimento e transformação (TGF) é um polipeptídeo produzido por plaquetas, osteoblastos e por várias outras células, na forma de um precursor, o TGF- β , que posteriormente é ativado. Grandes quantidades são armazenadas no osso e o seu efeito primário parece estar relacionado com o aumento na proliferação dos osteoblastos (CRITCHLOW e cols., 1994). Além disto pode atuar sobre outras células, estimulando a produção de outros fatores de crescimento, além de estimular a síntese de colágeno e a organização da matriz (NODA & RODAN, 1986; WRANA e cols., 1988).

1.1.1.2.3.7.3. Fator de crescimento de fibroblastos

O fator de crescimento de fibroblastos (FGF) são polipeptídeos homólogos e há evidências de sua participação na remodelação óssea, aumentando a quantidade de osso formado, além de interagir com a produção de outros fatores de crescimento (RODAN e cols., 1987)

1.1.1.2.3.7.4. Fator de crescimento derivado de plaquetas

Produzidos por plaquetas, macrófagos e algumas células tumorais, incluindo o osteosarcoma, o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) é um potente estimulador da proliferação de osteoblastos *in vitro* (CENTRELLA, McCARTY & CANALIS, 1989).

1.1.1.2.3.7.5. Outros fatores de crescimento

Fator de crescimento endotelial (EGF) e fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) parecem ter papel na formação óssea *in vitro* (CANALIS & RAISZ, 1979), enquanto o fator de estimulação de colônias para células da linhagem hemopoiética (CSF-1) pode desempenhar papel na formação de osteoclastos (apud In RODAN & RODAN, 1995).

1.1.1.2.3.8. Citocinas

Linfocinas são polipeptídeos produzidos pelas células brancas do sangue e participam das interações celulares na inflamação e nas respostas imunológicas. No processo de remodelação óssea também ocorre produção de interleucinas que funcionam como mediadoras das relações entre os osteoclastos e macrófagos e osteoblastos e fibroblastos.

1.1.1.2.3.8.1. Interleucina-1

Produzida pelos macrófagos e também pelos osteoblastos, a interleucina-1 (IL-1) é um potente indutor da reabsorção óssea. Há dois tipos conhecidos de IL-1, a alfa e a beta, ambas se ligam ao mesmo receptor e promovem respostas semelhantes (LORENZO, 1991).

1.1.1.2.3.8.2. Interleucina-4

A interleucina-4 (IL-4) que é um fator de crescimento e de diferenciação de tímócitos e de células T, inibem a formação de osteoclastos, além de *in vitro* ter se mostrado um potente inibidor da reabsorção óssea (WATANABE e cols., 1990; LACEY e cols., 1995), provavelmente decorrente de sua capacidade de aumentar o cálcio no citoplasma dos osteoclastos (BIZZARI e cols., 1994).

1.1.1.2.3.8.3. Interleucina-3

A interleucina-3 (IL-3), tem a capacidade de estimular a produção de osteoclastos *in vitro*, provavelmente através do aumento das células precursoras (SUDA, TAKAHASHI, MARTIN, 1992).

1.1.1.2.3.8.4. Interleucina-6

A interleucina-6 (IL-6) é uma glicoproteína produzida por macrófagos, células endoteliais, fibroblastos, osteoclastos e osteoblastos em resposta à IL-1 e outros fatores (ISHIMI e cols., 1990; CHAUDHARY e cols., 1992). Há evidências *in vitro* e em animais, que a IL-6 mediará o aumento da reabsorção óssea causada pela deficiência de estrogênio (GIRASOLE e cols., 1992). Além disto a IL-6 aumenta a formação precoce de osteoclastos e há evidências de que participe na maturação de osteoclastos normais para que estes formem as lacunas de reabsorção (OSHAKI e cols., 1992; MUNDY, 1994). A IL-6 também parece ter participação no aumento da atividade osteoclástica observadas na doença de Paget, no mieloma múltiplo e na hipercalcemia causada por tumores sólidos (MUNDY, 1994). Recentemente demonstrou-se uma correlação negativa entre os níveis estrogênicos e títulos de IL-6 em mulheres após a menopausa. Este achado sugere que mulheres que apresentam concentrações elevadas de IL-6 podem desenvolver uma maior perda de massa óssea (PAPADOPOULOS e cols., 1997).

1.1.1.2.3.8.5. Interleucina-11

Tem participação na produção de osteoclastos a partir da medula óssea e seu efeito não parece ser dependente de estrogênio (GIRASOLE e cols., 1994).

1.1.1.2.3.8.6. Fator de necrose tumoral-alfa

A produção do fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), a partir de células mononucleares, está aumentada em mulheres com osteoporose de "turnover" rápido e nas ooforectomizadas. Este aumento pode ser revertido com o tratamento de reposição estrogênica (RALSTON e cols., 1990). Em culturas e em animais o TNF-alfa demonstrou ação estimuladora da reabsorção óssea, além de aumentar a produção de osteoclastos (LERNER & OHLIN, 1993; KONIG e cols., 1988).

1.1.1.2.3.9. Prostaglandinas

As prostaglandinas têm pronunciada ação sobre a remodelação óssea, tanto na formação quanto na reabsorção. Em experimentos com animais, o uso de bloqueadores de prostaglandinas mostrou bloqueio de ambas (MARCHISIO, 1984; PEAD & LANYON, 1989). Dentre todas, a prostaglandina E2 é produzida por células de linhagem osteoblástica e atua tanto em osteoblastos quanto em osteoclastos (RODAN e cols., 1981).

1.1.1.2.4. Osteoporose induzida por glicocorticóides

1.1.1.2.4.1. Considerações gerais

Os glicocorticóides são drogas importantes hoje no controle das doenças reumáticas. Embora as doses utilizadas tenham diminuído nos últimos anos, principalmente com o acréscimo das drogas anti-inflamatórias não hormonais, bem como com o crescimento do uso de drogas imunossupressivas, tais como o metotrexato, azatioprina e ciclofosfamida, os glicocorticóides permanecem como as drogas de primeira escolha no tratamento de doenças inflamatórias e auto-imunes, o que pode ser explicado pela sua potente ação anti-inflamatória e imunossupressora, a despeito de seus efeitos colaterais.

O quadro clínico observado em pacientes em uso de altas doses de glicocorticóides é facilmente reconhecido: obesidade centripeta, atrofia da gordura subcutânea, adelgaçamento da pele com aumento da fragilidade e equimoses, fraqueza muscular proximal, retenção hídrica, hiperglicemia e, não raro, fraturas vertebrais. Perda de massa óssea que resulta em fraturas é a seqüela mais incapacitante da terapêutica esteróidica.

1.1.1.2.4.2. Patogênese da perda de massa óssea relacionada aos glicocorticóides.

A osteoporose induzida pelos glicocorticóides resulta da interação de inúmeros fatores que afetam diversamente a homeostasia do cálcio. Efeitos sistêmicos resultam em normalidades na secreção dos hormônios sexuais, da absorção de cálcio e do metabolismo renal do cálcio e dos efeitos específicos dos glicocorticóides sobre o tecido ósseo.

1.1.1.2.4.2.1. Efeitos sistêmicos

- **Hormônios sexuais:** As concentrações de estradiol, estrona, sulfato de dihidroepiandrosterona (DHEA), androstenediona e progesterona estão diminuídas em mulheres e homens durante o uso de glicocorticóides (DOERR & PIRKE, 1976; CRILLY e cols., 1978; MacADAMS, WHITE, CHIPPS, 1986; MONTECUCCO e cols., 1992). Os glicocorticóides interrompem a secreção de hormônio luteinizante (LH) (SAKURA, TAKEBE, NAKAGAWA, 1975) e inibem a produção de estrogênio pelo ovário (DOERR & PIRKE, 1976) e de testosterona pelo testículo (HSUEH & ERICKSON, 1978). A produção adrenal de estrona, DHEA e androstenediona é suprimida em decorrência da supressão do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e resulta em atrofia da adrenal (CRILLY e cols., 1978).

- **Hormônio paratireoideiano e vitamina D**

O papel da vitamina D na osteoporose induzida por glicocorticóide permanece obscuro. Há relatos de níveis diminuídos (CHESNEY e cols., 1978), porém também de níveis normais (HAHN e cols., 1979). Estas divergências são muito mais relacionadas com as diferenças na alimentação e exposição solar do que com alterações na sua absorção ou metabolismo induzidas pelos glicocorticóides.

Os níveis séricos de PTH e de 1,25(OH)₂D estão elevados em pacientes asmáticos recebendo glicocorticóides (BIKLE e cols., 1993). O nível 1,25(OH)₂D se correlaciona com a excreção urinária de cálcio. Como a absorção de cálcio permanece baixa (ADAMS, WAHL, LUKERT, 1981), a hipercalciúria sugere que níveis altos de 1,25(OH)₂D deve aumentar a reabsorção óssea. Além disto os glicocorticóides aumentam a sensibilidade dos osteoblastos ao PTH, a inibição da síntese de fosfatase alcalina, a síntese de colágeno (WONG, 1979).

- Absorção intestinal

A absorção intestinal está diminuída nos pacientes recebendo glicocorticóides (ADAMS, WAHL, LUKERT, 1981). Os mecanismos responsáveis pela inibição do transporte transcelular ativo do cálcio são pouco conhecidos, porém parecem ser parcialmente independentes da vitamina D ,uma vez que a administração de vitamina D melhora o transporte de cálcio, mas não o normaliza (LUKERT, STANBURY, MAWER, 1973). Por outro lado, a redução de sódio e suplementação de cálcio na dieta melhora este transporte (ADAMS, WAHL, LUKERT, 1981)

- Excreção renal de cálcio e fósforo

Hipercalciúria ocorre em pacientes usando glicocorticóides (BRANDLI e cols., 1991). A combinação da diminuição da absorção intestinal de cálcio e do aumento da excreção renal leva a um balanço negativo, o qual por sua vez causa hiperparatireoidismo secundário, como evidenciado por aumento dos níveis de PTH nestes pacientes (LUKERT & ADAMS, 1976; HAHN e cols., 1979 ;BIKLE e cols., 1993).

Os glicocorticóides diminuem a reabsorção tubular de fósforo provavelmente em decorrência do hiperparatireoidismo secundário (LUKERT & ADAMS, 1976).

- Secreção do hormônio de crescimento

A produção sistêmica do hormônio de crescimento (GH) é controlada em parte pelos glicocorticóides. Apesar de distúrbios nesta regulação, as concentrações séricas de GH e do IGF-1 encontram-se normais em pacientes recebendo glicocorticóides (GOURMELEN e cols., 1981). Apesar dos níveis normais, a atividade do IGF-1 está diminuída nestes pacientes (UNTERMAN & PHILLIPS, 1985).

1.1.1.2.4.2.2. Efeitos ao nível celular

- Hormônio paratireoideiano

Os glicocorticóides aumentam a sensibilidade dos osteoblastos ao PTH, a inibição da síntese de fosfatase alcalina e a síntese de colágeno (WONG, 1979). Estes efeitos têm implicações tanto na reabsorção quanto na formação óssea em decorrência da alteração que pode ocorrer no controle osteoblástico no início da reabsorção. Também a sensibilidade tubular renal ao PTH está aumentada (LUKERT & RAISZ, 1994).

- 1,25-di-hidroxi vitamina D

A sensibilidade dos receptores de calcitriol dos osteoblastos pode estar diminuída ou aumentada conforme a espécie animal analisada e que recebe glicocorticóide (CHEN e cols., 1983).

- Prostaglandinas

A produção de prostaglandinas é inibida por ação dos esteróides e em consequência há diminuição da replicação celular e síntese de colágeno (CHYN & RAISZ, 1982)

- Citocinas

Provavelmente a IL-1 e IL-6 não tomam parte importante na osteoporose induzida por glicocorticóides, uma vez que a sua produção *in vitro* pode ser inibida por eles (KELSO & MUNK, 1984) e a atividade favorável à reabsorção desempenhada pela IL-1 é parcialmente inibida pelo cortisol (SATO e cols., 1986).

- Fatores de Crescimento

Concentrações fisiológicas do cortisol podem aumentar a ligação aos receptores do IGF-1 em cultura e aumentar o efeito anabólico deste na síntese de colágeno em ratos calvária (KREAM, PETERSEN, RAISZ, 1990). Por outro lado, em doses farmacológicas, o IGF-1 é inibido (McCARTHY, CENTRELLA, CANALLIS, 1990). O TGF- β tem sua ação diminuída pelos glicocorticóides.

- Efeitos específicos sobre a formação óssea

Embora muitas das ações dos glicocorticóides sobre a massa óssea sejam através de suas relações com estes fatores já enumerados, estudos histomorfométricos comprovam que os glicocorticóides diminuem a formação de massa óssea (BRESSOT e cols., 1979; CHEVASSIEUX e cols., 1993). Há uma pronunciada diminuição da camada osteóide, uma queda na taxa de deposição mineral e redução do espessamento das trabéculas, resultando em média numa redução de 30% na taxa de remodelação óssea (DEMPSTER e cols., 1983).

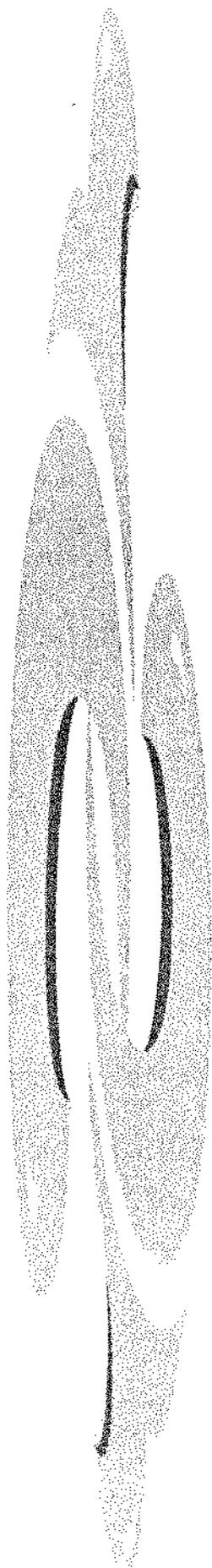
- Efeito na atividade osteoblástica

Os glicocorticóides em concentrações fisiológicas estimulam a diferenciação dos osteoblastos, enquanto que em doses maiores, como as que são utilizadas em terapêutica podem inibir este processo. A síntese de colágeno pode aumentar nas primeiras 24 horas de exposição ao cortisol, porém após 48 horas esta síntese é fortemente inibida (CANALIS, 1983).

Os glicocorticóides afetam também a síntese de outros componentes do tecido ósseo, como a da osteocalcina que é inibida (REID e cols., 1986) ou ainda a da colagenase, que é estimulada (UPHILL & DANIEL, 1981).

- Efeito na reabsorção óssea

O efeito dos glicocorticóides sobre os osteoclastos parece ocorrer de duas formas. Doses fisiológicas são necessárias para os estágios finais de sua diferenciação e função, enquanto a formação de novos osteoclastos envolvendo replicação celular é inibida por altas doses e por prolongada exposição (WONG, 1979).

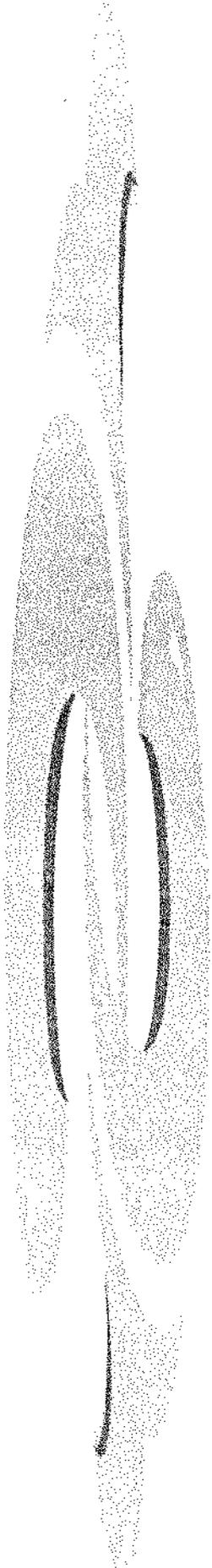


2. OBJETIVOS

1. Avaliar a densidade mineral óssea (DMO) por dupla emissão de fótons em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) do sexo feminino comparada à DMO de uma população de mulheres normais, medida no colo do fêmur, triângulo de Ward , trocânter e coluna lombar.

2. Relacionar a presença da perda de massa óssea em pacientes com LES com a dose cumulativa de esteróides e drogas citostáticas utilizadas.

3. Avaliar a influência dos níveis séricos de estradiol na fase folicular com a perda de massa óssea nestas pacientes.



**3. CASUÍSTICA, MATERIAL
E MÉTODOS**

3.1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo tipo corte transversal realizado em um grupo de mulheres com lúpus eritematoso sistêmico (LES) acompanhadas no ambulatório de LES da disciplina de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP e com mais de um ano de doença, cujos dados foram comparados a um grupo de mulheres normais. Todas foram submetidas à avaliação da densidade mineral óssea (DMO) através da densitometria por dupla emissão de fótons das vértebras L2, L3 e L4 e a região L2-L4 na coluna lombar e do colo de fêmur, triângulo de Ward e trocânter. Considerou-se como tendo perda de massa óssea as pacientes que apresentassem um desvio padrão do adulto jovem menor que -1 g/cm^2 em qualquer uma das regiões estudadas. Osteoporose foi considerada quando as pacientes apresentassem um desvio padrão do adulto jovem menor que $-2,5 \text{ g/cm}^2$ (WHO, 1994). Todas foram submetidas à dosagem plasmática de estradiol.

3.2. CASUÍSTICA

O material clínico constituiu-se a partir de indivíduos normais e de pacientes com LES, todos do sexo feminino e que concordaram em participar deste estudo após esclarecimento sobre o mesmo.

3.2.1. Controles normais

Submeteram-se à investigação clínica e laboratorial 64 mulheres normais e que preencheram os seguintes critérios inclusão:

- Idade entre 20 e 45 anos
- Apresentar ciclos menstruais regulares (entre 22 e 38 dias)
- Não estar utilizando nenhum método anticoncepcional hormonal.
- Não estar utilizando nenhuma droga que pudesse intervir na DMO.
- Não apresentar história e ou clínica de doença hepática, diabetes mellitus, doença renal crônica, doença tireoidiana, doença hipofisária, epilepsia, neoplasia, doença óssea, fraturas, imobilização no leito por seis semanas ou mais e menopausa precoce.
- Não apresentar história ou clínica de doença auto-imune.
- Aceitar participar voluntariamente do estudo.

3.2.2. Pacientes

Foram estudadas 60 pacientes do sexo feminino acometidas por LES, atendidas no ambulatório de LES da disciplina de Reumatologia da FCM-UNICAMP, com mais de um ano de doença e que preencheram quatro ou mais critérios da classificação diagnóstica de LES propostos pelo “American College of Rheumatology” (ACR) (TAN e cols., 1982) e que após avaliação clínica preenchessem os seguintes critérios:

Critérios De Inclusão:

- Idade superior a 16 anos com um ou mais anos de evolução de doença.
- Não apresentar história e /ou clínica de má absorção intestinal, doença hepática, hipo ou hipertireoidismo, hipo ou hiperparatireoidismo.
- Não apresentar história de imobilização por mais de seis semanas.
- Não ter feito uso nos últimos três meses de outras drogas além dos corticosteróides que pudessem intervir com o metabolismo ósseo como anticonvulsivantes, barbitúricos, hormônios estrogênicos, fluoreto de sódio, cálcio, calcitonina, anticoagulantes orais e vitamina D.
- Aceitar participar voluntariamente do estudo

Critérios De Exclusão:

- Pacientes que não preenchessem os critérios acima.
- História de amenorréia por 12 ou mais meses.
- Apresentassem sinais clínicos e ou laboratoriais de início da menopausa (níveis de hormônio folículo estimulante superiores a 14 mUI/ml).
- Apresentassem perda de seguimento ambulatorial em algum momento da evolução da doença.
- Apresentassem interrupção espontânea do tratamento com corticosteróides em algum momento do acompanhamento.

3.3. VARIÁVEIS ESTUDADAS

- **Idade:** em anos completos, na admissão ao estudo.
- **Raça:** foram admitidas como: - caucasiana, preta, parda e amarela.
- **Índice de massa corpórea:** definido como resultante do valor do peso dividido pela altura ao quadrado.
- **Idade de início de doença:** em anos, desde o primeiro sinal ou sintoma da doença.
- **Tempo de doença:** em meses, desde o primeiro sinal ou sintoma da doença até o momento da densitometria.
- **Doses de corticosteróide :**
 - DCE:** no dia da realização do estudo da densidade mineral óssea.
 - DCA:** dose cumulativa de corticosteróide (CE) em um ano precedendo ao estudo densitométrico.
 - DCT:** dose cumulativa total.
 - DCE/A:** dose média de CE por ano de doença.
- **Outras drogas utilizadas:** ciclofosfamida e azatioprina.
- **Tabagismo.**
- **Atividade de doença:** para a avaliação da atividade de doença foi utilizado o índice SLEDAI (SLE Disease Activity Index) conforme ficha em anexo (BOMBARDIER e cols., 1992) e foram considerados ativos os pacientes com SLEDAI maior ou igual a 12 e que apresentaram dois ou mais sistemas afetados.
- **Dosagem plasmática de estradiol:** expressa em pg/ml.
- **Densidade mineral óssea (DMO):** medida em coluna lombar nas regiões de vértebras L-2, L-3, L-4 e do segmento L2-L4 e do fêmur proximal, subdividido nas regiões do colo, do triângulo de Ward e trocânter, expressa em:

1. Valores absolutos em g/cm^2 : gramas de conteúdo mineral ósseo por área ou cm^2 de osso analisado.

2. Valores relativos em *Z-score* (adulto jovem) que corresponde ao número de desvios-padrão acima ou abaixo da média do adulto jovem de referência. Foram utilizados os critérios definidos pela Organização Mundial de Saúde para os valores do *Z-score* (adulto jovem) (WHO, 1994), onde considera-se a densitometria em:

- Normal: quando o valor da DMO encontra-se dentro de 1 desvio padrão (DP) da média do adulto jovem de referência.

- Presença de osteopenia: quando o valor da DMO encontra-se entre -1 e -2,5 DP da média do adulto jovem de referência.

- Presença de osteoporose: quando o valor da DMO situa-se abaixo de -2,5 DP da média do adulto jovem de referência.

3.4. MÉTODOS

Para todas as pacientes incluídas no estudo preencheu-se uma ficha padrão (anexo I) onde uma vez mais afastava-se a presença de doenças ou drogas que pudessem interferir com o metabolismo mineral ósseo, além de conter dados demográficos da paciente. Através do prontuário da paciente calcularam-se as doses de corticosteróides utilizadas, caracterizadas como já descrito anteriormente e neste momento foi aplicado o índice de SLEDAL.

Todas as pacientes foram então encaminhadas ao Departamento de Radiologia, serviço de Medicina Nuclear, para a realização do estudo de densitometria óssea nas regiões já assinaladas através de um equipamento LUNAR DPX (*LUNAR corporation*) com emissão de laudo computadorizado. Foram também encaminhadas ao serviço de Patologia Clínica para coleta de sangue, sempre no primeiro dia após o término da menstruação (fase folicular). As amostras foram processadas e posteriormente analisadas por radioimunoensaio utilizando-se para isto Kits comerciais da marca ICN-Biomedicals, Inc.

3.5. PROCESSAMENTO DOS DADOS

As informações obtidas através das fichas (Anexo I) foram revisadas manualmente e inseridas em computador utilizando-se o programa de entrada de dados do EPINFO 6,0.

3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

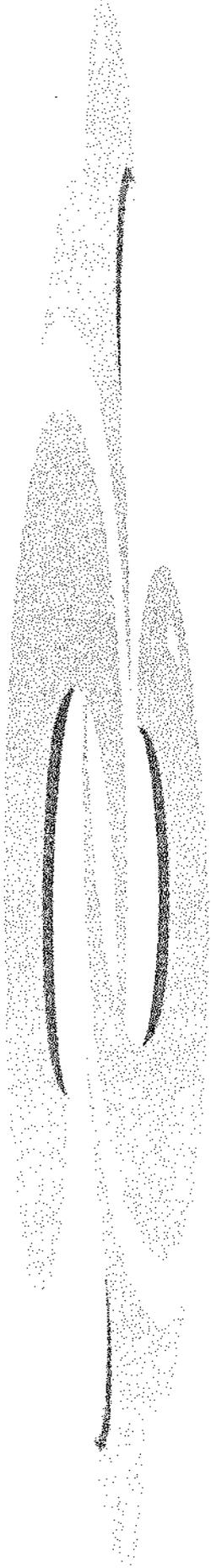
Foi realizada através inicialmente de tabelas descritivas, utilizando-se a freqüência, a média e o desvio padrão. Realizou-se a comparação das variáveis qualitativas pelo método do qui-quadrado ou do teste exato de Fisher (FISHER, 1958). As comparações das variáveis contínuas foram realizadas através dos testes de *t* de Student em situações onde os valores tivessem uma distribuição normal. O teste de Wilcoxon por sua vez foi utilizado quando a normalidade dos dados não foi satisfeita. Ambos os testes foram para grupos independentes. Definiu-se como significativo o valor de $p < 0,05$ (BEIGUELMAN, 1988).

Foi também realizada a análise de regressão logística, univariada e múltipla (HOSMER & LEMESHOW, 1989) com o intuito de avaliar quais variáveis poderiam estar associadas à perda de massa óssea nas várias regiões do fêmur e da coluna lombar, utilizando-se o método de seleção de variáveis "stepwise".

Os procedimentos estatísticos foram desenvolvidos através do programa para microcomputadores "Statistical analysis system" modelo 6.12 (SAS).

3.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

As referências bibliográficas seguiram as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) (HERANI, 1990).



4. RESULTADOS

4.1. CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA

Foram incluídas neste estudo 124 mulheres, sendo 64 sadias e 60 com lúpus eritematoso sistêmico.

Com relação à raça entre as 60 mulheres com lúpus eritematoso sistêmico que tiveram as variáveis analisadas, 51 eram caucasóides (85%), quatro negras (6,7%), quatro pardas (6,7%) e uma de raça amarela (1,7%).

No grupo controle, das 64 mulheres analisadas, 49 eram caucasóides (76,6%), cinco negras (7,8%) e três pardas (15,6%). A distribuição por raça nos grupos estudados é observada nos gráficos I (pacientes) e II (grupo controle).

Gráfico I :distribuição por raças no grupo de mulheres com LES estudadas

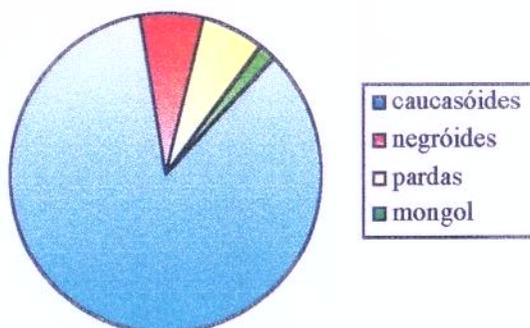
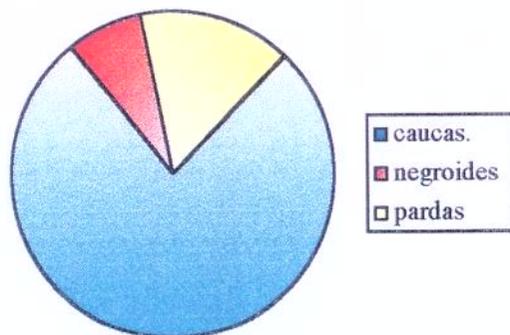


Gráfico II : distribuição por raças entre as mulheres do grupo controle



A comparação entre os grupos em relação à raça mostrou um $p=0,308$

A idade das pacientes variou entre 16 e 57 anos, com uma média de 32,87 e desvio padrão de 8,67 anos. A idade das mulheres sadias que participaram do grupo controle variou entre 21 e 45 anos, com média de 31,16 e desvio padrão de 7,26 anos.

Foram então comparados os dois grupos, o de pacientes e de mulheres sadias, em relação à idade, sendo o $p= 0,2304$

A média de peso entre as pacientes foi de 64,57 Kg (DP= 12,61), com variação entre 44 e 94 Kg.

A menor altura entre as pacientes foi de 134 cm, e a maior 177 cm, com média de 159,62 (DP = 7,92).

O índice de massa corpórea, obtido através da fórmula: $IMC= P \div A^2$, onde P é o peso da paciente (em Kg) e A^2 é a altura (em metros) da mesma elevada ao quadrado, variou de 15,19 até 41,77 Kg/m^2 , apresentando uma média de 25,18, com desvio padrão de 4,87.

No grupo controle a média do IMC foi de 25,20, com desvio padrão de 4,63 (máximo de 38,07 e mínimo de 18,30). Quando comparados ambos os grupos em relação ao índice de massa corpórea (IMC) o p foi de 0,9208.

Assim sendo observou-se que em relação à raça, idade e índice de massa corpórea os grupos de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e de mulheres sadias eram estatisticamente semelhantes. A tabela I apresenta algumas características dos dois grupos de mulheres estudadas.

Tabela I: Caracterização das mulheres segundo grupo de pacientes com LES e mulheres sadias.

<i>Variável</i>	<i>Paciente</i>	<i>Controle</i>	<i>p</i>
<i>N</i>	60	64	
<i>Idade (média)*</i>	32,87	31,16	0,2304
<i>IMC (média)*</i>	25,28	25,20	0,9208
<i>Branças (%.)#</i>	85	76,6	0,308

* Teste t de Student

Qui-Quadrado

4.2. VARIÁVEIS INDEPENDENTES ANALISADAS

4.2.2. Idade da paciente

A idade das pacientes no estudo variou de 16 a 57 anos, com média de 32,87 anos, com desvio padrão de 8,57 anos.

4.2.2. Idade no início da doença

A idade na qual as pacientes estudadas tiveram o início da enfermidade variou entre 12 e 52 anos, com a média entre elas de 26,9 e desvio padrão de 9,4 anos.

4.2.3. Tempo de doença

Quanto ao tempo de enfermidade no momento da avaliação, o menor foi de 12 meses e a paciente com a enfermidade há mais tempo, 240 meses (20 anos). A média do tempo de doença entre as mulheres com lúpus foi de 78,15 meses (DP= 52,34).

4.2.4. Doses de corticosteróide

Os resultados em relação às doses de corticosteróides podem ser observados na Tabela I.

A dose de corticosteróide (CE) em uso pelas pacientes com LES no dia da realização do estudo da densidade mineral óssea (DCE) variou de 5 mg até 80 mg, com uma média de 19,83 mg e desvio padrão de 18,35 mg.

Também foi calculada a dose cumulativa de corticosteróide em um ano precedente ao estudo densitométrico (DCA), tendo observado-se uma média de 5,61g (DP=3,93g). A maior dose cumulativa foi de 15,80g, e a menor 0,60 g.

Calculou-se ainda a dose cumulativa total (DCT)utilizada por cada paciente, tendo sido a média encontrada entre as mulheres estudadas de 29,27g, com desvio padrão de 17,60g. A paciente que mais usou corticosteróide nesta casuística, usou 76,70g, ao longo da evolução da enfermidade, enquanto 1,20g foi a menor dose observada.

A partir da dose cumulativa total de corticosteróide, calculou-se a dose média de CE utilizada por ano de doença(DCE/A). A média desta variável entre as pacientes foi de 5,79 g/ano (DP=5,30 g/ano).

Tabela II: Doses de corticosteróide

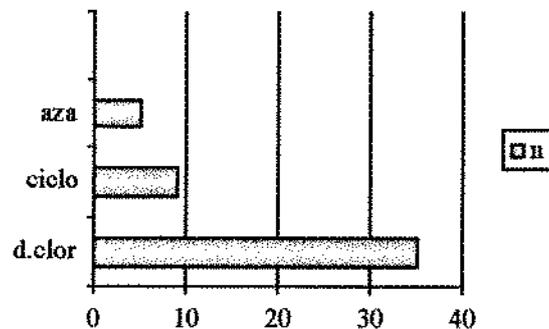
<i>Variável</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>Mín.</i>	<i>Máx.</i>
<i>DCE (mg)</i>	58	19,83	18,35	5	80,00
<i>DCA (g)</i>	57	5,61	3,93	0,60	15,80
<i>DCT (g)</i>	59	29,27	17,60	0	76,70
<i>DCE/A (g)</i>	60	5,79	5,30	0	34,00

DCE(mg)= dose de CE no momento da densitometria; DCA (g)=dose cumulativa de CE no último ano; DCT(g)= dose cumulativa total de CE
DCE/A(g)= dose média de CE por ano de doença. DP=desvio padrão

4.2.5. Outras drogas utilizadas

Observou-se que entre as 60 mulheres com LES analisadas, 35 faziam uso concomitante de corticosteróides e difosfato de cloroquina (58,3%), nove de corticosteóides e ciclofosfamida (15%) e cinco de corticosteróides e azatioprina (8,3%) (GráficoIII).

Gráfico III- Pacientes que utilizaram outras drogas .



4.2.6. Tabagismo

Cinco pacientes eram tabagistas (8,3%).

4.2.7. Atividade de doença.

Entre as pacientes estudadas, 25 foram consideradas em atividade de doença, ou seja apresentavam “score” igual ou superior a 12 conforme o índice de SLEDAI.

4.2.8. Dosagens hormonais

- Hormônio Folículo Estimulante (FSH)

Cinquenta e três pacientes foram pesquisadas quanto aos níveis de FSH. O menor título observado foi 0,9mUI/ml e o maior 18,10mUI/ml, com uma média de 6,26mUI/ml, com desvio padrão de 3,97.

- Hormônio Luteinizante (LH)

Em relação ao hormônio luteinizante (LH), cinquenta e duas mulheres com LES foram investigadas. A média entre elas foi de 8,80mUI/ml com desvio padrão de 3,38. O valor mínimo verificado neste grupo foi de 0,10mUI/ml, enquanto o máximo, 18,20mUI/ml.

-Estradiol (E2)

A média dos títulos de E2 entre as cinquenta e quatro pacientes nas quais a sua dosagem foi realizada foi 175,98pg/ml (DP 168,55pg/ml), sendo que os títulos variaram entre um mínimo de 10 e um máximo de 805pg/ml. Os achados referentes às dosagens hormonais estão sumarizados na tabela III.

Entre as mulheres do grupo controle, obteve-se a dosagem de estradiol em 57, sendo a média obtida 149,86pg/ml (DP 88,24pg/ml), sendo que os títulos variaram entre 32 e 380pg/ml. Quando comparados os títulos de estradiol plasmático (E2) entre as mulheres com LES e as sadias do grupo controle, não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0.3133$)

Tabela III : Média das dosagens de FSH, LH e E2 nas pacientes com LES

	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
<i>FSH mUI/ml</i>	53	6,26	3,97	0,90	18,10
<i>LH mUI/ml</i>	52	3,80	3,38	0,10	18,20
<i>E2 pg/ml</i>	54	175,98	168,55	10,00	805,00

FSH= Hormônio Foliculo Estimulante;

LH= Hormônio Luteinizante;

E2= Estra-diol plasmático;

DP= Desvio padrão

4.3. COMPARAÇÃO DAS MEDIDAS DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO) EM G/CM² E VALORES DE Z-SCORE (ADULTO JOVEM).

As médias da DMO em g/cm² obtidas para o grupo de pacientes com LES e para as mulheres sadias do grupo controle, assim como Z-score (desvio padrão em relação ao adulto jovem) foram obtidas e comparadas por região, conforme resumido na tabela IV e tabela V respectivamente. Observa-se que a média da densidade mineral óssea (DMO) foi significativamente menor entre as mulheres com LES do que aquela obtida entre as mulheres normais do grupo controle em todas as regiões analisadas.

Tabela IV: Médias da DMO (g/cm²) em regiões do fêmur e coluna lombar em pacientes com LES e em mulheres normais.

<i>Local</i>	<i>Pacientes</i>		<i>Controle</i>		<i>p*</i>
	<i>M (g/cm²)</i>	<i>DP</i>	<i>M (g/cm²)</i>	<i>DP</i>	
<i>C. do fêmur</i>	0,950	0,139	1,036	0,115	0,0003
<i>T. Ward</i>	0,855	0,160	0,967	0,132	0,0001
<i>Trocânter</i>	0,760	0,132	0,842	0,110	0,0003
<i>L2-L4</i>	1,098	0,178	1,209	0,137	0,0002
<i>N</i>	60		64		

* Teste t-Student

Tabela V: Médias de Z-score (adulto jovem) em fêmur e coluna lombar em pacientes com LES e em mulheres sadias.

<i>Local</i>	<i>Pacientes</i>		<i>Controle</i>		<i>p*</i>
	<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>	
<i>C.Fêmur</i>	-0,204	1,155	0,472	0,930	0,0005
<i>T.Ward</i>	-0,301	1,240	0,473	0,972	0,0002
<i>Trocânter</i>	-0,211	1,217	0,478	0,987	0,0008
<i>L2-L4</i>	-0,826	1,478	0,146	1,123	0,0001
<i>N</i>	57		64		

* Test t-Student

A comparação entre as médias de Z-score segundo os grupos de pacientes com LES e as mulheres do grupo controle evidenciam médias significativamente menores entre as pacientes com LES do que as mulheres normais em todas as regiões e especialmente em coluna lombar onde o nível de significância foi de 0,0001.

4.4. INFLUÊNCIA DAS VARIÁVEIS NA OCORRÊNCIA DE PERDA DE MASSA ÓSSEA EM MULHERES COM LES.

A influência das variáveis estudadas sobre a massa óssea das pacientes com LES foi analisada por região, através de regressão logística - modelo logito.

Considerou-se como variável resposta a perda de massa óssea, assumindo-se as categorias 0= não (ausência de perda de massa óssea) e 1=sim (presença de perda). Considerou-se ainda como variáveis explanatórias as descritas abaixo:

- Índice de massa corpórea - IMC - (em Kg/m²)
- Idade de início da doença - I I D - (em anos)
- Idade atual da paciente - IA (em anos)
- Tempo de doença - TD - (em meses)
- Dose de corticosteróide no momento da densitometria - DCE - (em mg)
- Dose cumulativa total de corticosteróide - DCT - (em g)
- Dose cumulativa do último ano antes da densitometria - DCA - (em g)
- Dose média de corticosteróide por ano de doença - DCE/A - (em g)
- Índice de atividade de doença - I A
- Títulos de estradiol plasmático - E2 - (em pg/ml)
- Tabagismo - TAB - (sim e não)
- Uso de ciclofosfamida - CICLO -(sim e não)
- Uso de azatioprina - AZA -(sim e não)

Para algumas variáveis que não apresentaram influência quando analisadas de forma contínua, foram categorizadas em agrupamentos de reconhecido significado clínico e consideradas na análise de forma agrupada. Entre elas, os níveis de estradiol (E2), onde foram considerados pacientes com títulos de E2 < 40 pg/ml (grupo 1), entre 40 e 125pg/ml, entre 125 e 200 pg/ml e maior que 200pg/ml.

Também foram estudadas interações de interesse clínico, como segue:

- Interação entre o índice de massa corpórea e idade de início de doença em anos (IT IMC IID).

-Interação entre o índice de massa corpórea e tempo de doença em meses (IT IMC TD).

-Interação entre o índice de massa corpórea, idade de início e tempo de doença (IT IMC IID TD).

-Interação entre índice de massa corpórea e estradiol (IT IMC E2)

-Interação entre idade de início, estradiol e índice de massa corpórea (IT IID E2 IMC).

-Interação entre idade de início e estradiol (IT IID E2).

-Interação entre a dose cumulativa do último ano de corticosteróide e índice de massa corpórea (IT DCA IMC).

-Interação entre a dose cumulativa do último ano de corticosteróide e estradiol (IT DCA E2).

-Interação entre a dose cumulativa do último ano de corticosteróide e idade de início de doença (IT DCA IID).

-Interação entre o índice de massa corpórea e dose cumulativa total de corticosteróide (IT IMC DTC).

4.4.1. Estudo na coluna lombar

-Região L2

Dentre as 60 pacientes estudadas quanto à presença de perda de massa óssea, 29 (48,3%) apresentaram perda, das quais 11 (18,3%) mostraram osteoporose, isto é com Z-score $< -2,5$ nesta região. A média da DMO para esta região entre as pacientes lúpicas sem perda de massa óssea foi 1,233 e desvio padrão de 0,107 e para aquelas que apresentaram perda, a média foi de 0,959 com desvio padrão de 0,122. A comparação entre as médias dos grupos mostrou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$)

Estudou-se então a influência das variáveis independentes separadamente sobre a perda de massa óssea e não se encontrou nenhuma significância estatística entre o grupo de pacientes que perderam massa óssea e o grupo de pacientes que não perderam.

A partir das variáveis explanatórias foi realizada a análise univariada, que consiste em estudar cada uma delas separadamente com a variável resposta (Perda de massa óssea). Essa análise é utilizada não só para identificar o quanto cada variável explanatória associa-se à perda de massa óssea individualmente, mas também para uma possível seleção de variáveis que posteriormente serão analisadas no modelo múltiplo.

Os resultados da regressão logística para análise univariada para a região L2 estão resumidas na Tabela VI.

Tabela VI : Resultado da regressão logística para análise univariada- região L2

<i>Parâmetros</i>	<i>Coefficiente</i>	<i>S.E.coeficiente</i>	<i>p</i>
<i>IMC</i>	-0,1012	0,0612	0,0981
<i>IID</i>	-0,0497	0,0298	0,0948
<i>TD</i>	0,0014	0,0050	0,7820
<i>DCE</i>	-0,0063	0,0145	0,6657
<i>DTC</i>	-0,0101	0,0151	0,5037
<i>DCE/ANO</i>	-0,0300	0,0523	0,5658
<i>E2 < 40</i>	0,0010	0,3485	0,5549
<i>E2 entre 40 e 125</i>	0	0,8216	1,000
<i>E2 entre 125 e 200</i>	0,6286	0,9304	0,4995
<i>E2 > 200</i>	-0,1335	0,8324	0,8725
<i>DCA</i>	-0,0110	0,0682	0,8713
<i>ATIVIDADE</i>	-0,0229	0,5241	0,9652
<i>CICLOF.</i>	0,3409	0,7271	0,6392
<i>AZA</i>	-0,3691	0,9519	0,6982
<i>IT IMC IID</i>	-0,0022	0,0010	0,0296
<i>IT IMC TD</i>	0	0,0002	0,8883
<i>IT IMC IID TD</i>	0	0	0,9114
<i>IT IMC E2</i>	0	0,0006	0,9243
<i>IT IID E2 IMC</i>	0	0	0,9624
<i>IT IID E2</i>	0	0	0,7464
<i>IT DCA IMC</i>	-0,0005	0,0006	0,3548
<i>IT DCA E2</i>	0	0	0,7169
<i>IT DCA IID</i>	-0,0005	0,0005	0,3424
<i>IT IMC DTC</i>	-0,0002	0,00018	0,2158

Vinte e cinco variáveis foram estudadas por regressão logística na análise univariada e nenhuma delas mostrou-se capaz de influenciar a perda de massa óssea entre as pacientes com lupus eritematoso sistêmico. Assim sendo, todas as variáveis analisadas que apresentaram por esta análise um $p < 0,20$, ou seja a idade da paciente ao início da doença (IID), o índice de massa corpórea (IMC) e a interação entre o índice de massa corpórea e a idade de início da doença (IT IMC IID) foram consideradas para entrar no modelo conjunto.

A única variável significativa no modelo conjunto foi a interação entre o índice de massa corpórea e a idade da paciente no início da doença. Contudo, pela importância da análise do estradiol neste estudo esta variável também foi considerada no modelo. O resultado final da regressão logística para a análise múltipla pode ser observado na Tabela VII.

Tabela VII : Resultado final da regressão logística para análise múltipla

<i>Parâmetro</i>	<i>Coefficiente</i>	<i>S.E. coeficiente</i>	<i>p</i>
<i>Media geral</i>	1,1866	0,7918	0,1340
<i>IT IMC IID</i>	-0,0024	0,0011	0,0272
<i>E2</i>	0,0015	0,0017	0,3832

Os níveis de estradiol não foram estatisticamente significativos para influenciar na probabilidade de perda de massa óssea entre as pacientes com LES, mais sim a interação entre o IMC e a idade da paciente ao início da doença em relação à região L2 da coluna lombar.

-Região L3

Vinte e seis pacientes (43,3%) apresentaram perda de massa óssea em região L3 das 60 investigadas, oito das quais (13,3%) com osteoporose ($Z\text{-score} < -2,5$). A média da DMO para esta região entre as pacientes com perda foi de 0,982 (DP 0,136) e entre as pacientes que não apresentaram perda foi de 1,241 (DP 0,118). Quando comparadas as médias entre os dois grupos, houve diferença estatisticamente significativa, com $p < 0,0001$.

Da mesma forma que para a região L2, o estudo das variáveis independentes não mostrou nenhuma significância estatística entre os grupos.

Realizou-se então a análise univariada e os resultados da regressão logística para esta análise pode ser observada na tabela VIII.

Tabela VIII: Resultado da regressão logística da análise univariada-região L3

<i>Parâmetros</i>	<i>Coefficiente</i>	<i>S.E. coeficiente</i>	<i>p</i>
<i>IMC</i>	-0,0545	0,0581	0,3485
<i>IHD</i>	-0,0004	0,0279	0,9874
<i>TD</i>	-0,0016	0,0051	0,7601
<i>DCE</i>	0,0062	0,0145	0,6695
<i>DTC</i>	-0,0262	0,0164	0,1100
<i>DCE/ANO</i>	-0,0356	0,0551	0,5184
<i>E2 < 40</i>	0,0026	0,0018	0,1386
<i>E2 entre 40 e 125</i>	0,4700	0,8515	0,5810
<i>E2 entre 125 e 200</i>	0,2877	0,9574	0,7638
<i>E2 > 200</i>	0,5754	0,8580	0,5025
<i>DCA</i>	0,0460	0,0688	0,5034
<i>ATIVIDADE</i>	0,0465	0,5282	0,9298
<i>CICLOF.</i>	-2,0402	1,0970	0,0629
<i>AZA</i>	0,7357	0,9529	0,4401
<i>TABAGISMO</i>	1,7918	1,1514	0,1197
<i>IT IMC IHD</i>	-0,0005	0,0009	0,5923
<i>IT IMC TD</i>	0	0,0002	0,8914
<i>IT IMC IHD TD</i>	0	0	0,9369
<i>IT IMC E2</i>	0	0	0,2259
<i>IT IHD E2 IMC</i>	0	0	0,1122
<i>IT IHD E2</i>	0,0001	0	0,0841
<i>IT DCA IMC</i>	-0,0009	0,0006	0,1198
<i>IT DCA E2</i>	0	0	0,5510
<i>IT DCA IHD</i>	-0,0006	0,0005	0,2225
<i>IT IMC DTC</i>	-0,00003	0,000019	0,1858

Nenhuma variável estudada foi significativa para influenciar a perda de massa óssea em região L3.

Seguindo-se o mesmo princípio utilizado para a região anterior, todas as variáveis que apresentaram um $p < 0,20$ foram consideradas para entrar no modelo de regressão conjunta. Para a região L3 estas variáveis foram: a dose cumulativa total de corticosteróide (DTC), títulos de estradiol agrupados, o uso de ciclofosfamida concomitante (CICLOF.), tabagismo, interação entre a idade de início, estradiol e o índice de massa corpórea (IT IID E2 IMC), interação entre a idade de início de doença e estradiol (IT IID E2), interação entre a dose cumulativa do último ano de corticosteróide e índice de massa corpórea (IT DCA IMC) e interação entre o índice de massa corpórea e a dose cumulativa total de corticosteróide (IT IMC DTC). Nenhuma destas variáveis apresentou-se estatisticamente significativa no modelo conjunto, ou seja, nenhuma das variáveis estudadas mostrou significância estatística na probabilidade de perda de massa óssea na região de L3.

- Região L4

Quando analisou-se a região L4 observou-se que 32 pacientes (53,4%) apresentaram perda de massa óssea nesta região, das quais 13 (21,7%) com osteoporose, com Z-score menor que -2,5. A média da DMO neste grupo de pacientes nesta região foi de 0,965 com desvio padrão de 0,190 e a média entre as 28 pacientes que não tiveram perda foi de 1,221, com desvio padrão de 0,124. A diferença entre as médias destes dois grupos foi estatisticamente significativa, com $p < 0,0001$.

Para esta região os estudos das variáveis independentes, bem como a regressão logística univariada e posteriormente na análise múltipla não mostraram nenhum parâmetro com significância estatística para influenciar a perda da massa óssea verificada nesta região. Os resultados da regressão logística para a análise univariada encontram-se na tabela IX. Quando colocadas na análise múltipla aquelas variáveis que apresentaram um $p < 0,20$, que no caso da vértebra L4 foram a interação entre o índice de massa corpórea e idade de início de doença e o índice de massa corpórea independentemente, não se observou influência significativa sobre a perda de massa óssea destas variáveis.

Tabela IX: Resultado da regressão logística para a análise univariada-região L4

<i>Parâmetros</i>	<i>Coefficiente</i>	<i>S.E. coeficiente</i>	<i>p</i>
<i>IMC</i>	-0,1028	0,0603	0,0880
<i>IID</i>	-0,0103	0,0278	0,7111
<i>TD</i>	-0,0022	0,0050	0,6550
<i>DCE</i>	-0,0104	0,0146	0,4756
<i>DTC</i>	-0,0131	0,0152	0,3866
<i>DCE/ANO</i>	0,0569	0,0599	0,3418
<i>E2 < 40</i>	0,0002	0,0016	0,9175
<i>E2 entre 40 e 125</i>	0,6751	0,8269	0,4142
<i>E2 entre 125 e 200</i>	0,6286	0,9309	0,4995
<i>E2 > 200</i>	-0,1335	0,8324	0,8725
<i>DCA</i>	0,0144	0,0686	0,8333
<i>ATIVIDADE</i>	0,1840	0,5260	0,7265
<i>CICLOP.</i>	0,1054	0,7271	0,8848
<i>AZA</i>	0,2963	0,9520	0,7556
<i>TABAGISMO</i>	-	-	-
<i>IT IMC IID</i>	-0,0011	0,0009	0,2194
<i>IT IMC TD</i>	0,0001	0,0002	0,6185
<i>IT IMC IID TD</i>	0	0	0,7351
<i>IT IMC E2</i>	0	0	0,6919
<i>IT IID E2 IMC</i>	0	0	0,7163
<i>IT IID E2</i>	0	0,0001	0,9803
<i>IT DCA IMC</i>	-0,0006	0,0006	0,2462
<i>IT DCA E2</i>	0	0	0,9438
<i>IT DCA IID</i>	-0,0002	0,0005	0,6268
<i>IT IMC DTC</i>	-0,00002	0,000018	0,3404

-Região L2-L4

O estudo da região L2-L4 evidenciou que dentre as 60 pacientes com LES, 31 (51,7%) apresentaram diminuição de massa óssea nesta área, das quais 12 com osteoporose. A média da DMO entre aquelas com perda foi de 0,974 (DP 0,128), enquanto a do grupo de mulheres que não apresentaram perda de massa óssea foi de 1,232 (DP 0,117). A diferença entre elas mostrou-se estatisticamente significativa ($p < 0,0001$).

Da mesma forma que para as regiões anteriores o estudo das variáveis independentes não mostrou nenhuma diferença significativa entre ambos os grupos.

A regressão logística univarida e posteriormente múltipla foram realizadas e os resultados podem ser observados nas tabelas X e XI respectivamente. Nenhum dos parâmetros estudados, entre eles os níveis de estradiol, atividade de doença, doses de corticosteróides utilizadas, idade, idade de início de doença, índice de massa corpórea, uso de drogas imunossupressoras, interferiram com a perda ou não de massa óssea nestas pacientes.

Tabela X: Resultado da regressão logística para a análise univariada -região L2-L4

<i>Parâmetros</i>	<i>Coefficiente</i>	<i>S.E.coeficiente</i>	<i>p</i>
<i>IMC</i>	-0,1041	0,0607	0,0863
<i>IID</i>	-0,0448	0,0292	0,1248
<i>TD</i>	-0,0020	0,0050	0,6897
<i>DCE</i>	-0,0020	0,0145	0,8889
<i>DTC</i>	-0,0068	0,0150	0,6512
<i>DCE/ANO</i>	-0,0248	0,0508	0,6256
<i>E2<40</i>	0,0004	0,0016	0,8291
<i>E2 entre 40 e 125</i>	-0,2231	0,8199	0,7855
<i>E2 entre 125 e 200</i>	-0,2231	0,9220	0,8088
<i>E2 > 200</i>	-0,5798	0,8324	0,4861
<i>DCA</i>	0,0499	0,0693	0,4713
<i>ATIVIDADE</i>	0,2983	0,5260	0,5706
<i>CICLOF.</i>	0,1839	0,7270	0,8003
<i>AZA</i>	0,3691	0,9519	0,6982
<i>TABAGISMO</i>	-	-	-
<i>IT IMC IID</i>	-0,0021	0,0010	0,0359
<i>IT IMC TD</i>	0	0,0002	0,8619
<i>IT IMC IID TD</i>	0	0	0,8091
<i>IT IMC E2</i>	0	0,0001	0,7984
<i>IT IID E2 IMC</i>	0	0	0,7993
<i>IT IID E2</i>	0	0,0001	0,9153
<i>IT DCA IMC</i>	-0,0004	0,0005	0,4370
<i>IT DCA E2</i>	0	0	0,9559
<i>IT DCA IID</i>	-0,0004	0,0005	0,3692
<i>IT IMC DTC</i>	-0,00002	0,000018	0,2170

Para esta região as variáveis índice de massa corpórea, a idade de início de doença e a interação entre ambos apresentaram um $p < 0,20$ e foram consideradas para a análise múltipla, tendo sido a única variável com significância menor que 0,20 a interação entre a idade de início e o índice de massa corpórea (IT IID IMC). Assim mesmo dada a importância de testar também a participação do estradiol, ele foi incluído no modelo conjunto, porém não apresentou significância.

Tabela XI: Resultado final da regressão logística para análise múltipla região L2-L4

<i>Parâmetro</i>	<i>Coefficiente</i>	<i>S.E. coeficiente</i>	<i>p</i>
<i>Média geral</i>	1,0320	0,7698	0,1801
<i>IT IMC IID</i>	-0,0019	0,0010	0,0697
<i>E2</i>	0,0007	0,0017	0,6745

4.4.2 Estudo no fêmur

-Região do Colo do fêmur

O número de mulheres com LES que apresentaram perda de massa óssea nesta região foi de 17 (28,4%) das 60 investigadas, quatro das quais com osteoporose. A média da DMO para esta região foi de 0,804 entre as com perda (DP 0,105) e de 1,007 entre as sem perda (DP 0,104) e a diferença entre elas estatisticamente significativa ($p < 0,0001$).

Nenhuma variável estudada independentemente, tanto na comparação entre os grupos quanto na regressão logística univariada mostrou-se estatisticamente significativa em relação à perda da massa óssea nesta região. Os resultados são observados na tabela XII.

Tabela XII: Resultado da regressão logística para a análise univariada- Região do colo femoral.

<i>Parâmetros</i>	<i>Coefficiente</i>	<i>S.E.coeficiente</i>	<i>p</i>
<i>IMC</i>	-0,0827	0,0707	0,2416
<i>IHD</i>	-0,0167	0,0315	0,5965
<i>TD</i>	0,0002	0,0055	0,9760
<i>DCE</i>	-0,0269	0,0202	0,1826
<i>DTC</i>	-0,0014	0,0165	0,9350
<i>DCE/ANO</i>	-0,0052	0,0559	0,9259
<i>E2<40</i>	0,0006	0,0018	0,7421
<i>E2 entre 40 e 125</i>	-0,5596	0,9063	0,5369
<i>E2 entre 125 e 200</i>	0,2877	0,9574	0,7638
<i>E2 > 200</i>	-0,4855	0,9094	0,5934
<i>DCA</i>	-0,0868	0,0811	0,2843
<i>ATIVIDADE</i>	-0,7357	0,6138	0,2307
<i>CICLOF.</i>	-1,2967	1,1028	0,2397
<i>AZA</i>	-0,4953	1,1568	0,6685
<i>TABAGISMO</i>	0,5754	0,9618	0,5497
<i>IT IMC IHD</i>	-0,0010	0,0011	0,3794
<i>IT IMC TD</i>	-0,0001	0,0002	0,7863
<i>IT IMC IHD TD</i>	0	0	0,8298
<i>IT IMC E2</i>	0	0,0001	0,8819
<i>IT IHD E2 IMC</i>	0	0	0,7577
<i>IT IHD E2</i>	0	0,0001	0,7127
<i>IT DCA IMC</i>	-0,0004	0,0006	0,5342
<i>IT DCA E2</i>	0	0	0,4695
<i>IT DCA IHD</i>	-0,0003	0,0005	0,6287
<i>IT IMC DTC</i>	-0,00002	0,000021	0,4096

-Região do Triângulo de Ward

Vinte e uma (35%) pacientes apresentaram perda de massa óssea nesta região, sendo seis com osteoporose. A média da DMO foi de 0,688 (DP 0,098) no grupo das pacientes com perda e de 0,944 (DP 0,105) entre as sem perda. A comparação entre as médias mostrou diferença estatística significativa ($p < 0,0001$).

Também nesta região nenhuma das variáveis estudadas mostrou significância em relação à perda de massa óssea observada. Os resultados das regressões encontram-se na tabela XIII.

Tabela XIII: Resultado da regressão logística para a análise univariada- região do Triângulo de Ward.

<i>Parâmetros</i>	<i>Coefficiente</i>	<i>S.E. coeficiente</i>	<i>p</i>
IMC	-0,0249	0,0594	0,6745
IID	-0,0229	0,0299	0,4438
TD	0,0031	0,0052	0,5474
DCE	-0,0049	0,0154	0,7485
DTC	-0,0089	0,0155	0,5666
DCE/ANO	-0,0001	0,0518	0,9979
E2 < 40	0,0012	0,0017	0,4906
E2 entre 40 e 125	-1,0296	0,8783	0,2411
E2 entre 125 e 200	0,2231	0,9220	0,8088
E2 > 200	-0,6523	0,8563	0,4462
DCA	-0,0472	0,0723	0,5157
ATIVIDADE	-0,2277	0,5534	0,6807
CICLOF.	-0,0870	0,7654	0,9095
AZA	-0,8267	1,1526	0,4732
TABAGISMO	1,1260	0,9570	0,2394
IT IMC IID	-0,0009	0,0010	0,3723
IT IMC TD	0,0001	0,0002	0,3892
IT IMC IID TD	0	0	0,3890
IT IMC E2	0	0,0001	0,5393
IT IID E2 IMC	0	0	0,4299
IT IID E2	0	0,0001	0,4285
IT DCA IMC	0,0003	0,0006	0,6381
IT DCA E2	0	0	0,5653
IT DCA IID	0,0001	0,0005	0,8600
IT IMC DTC	0	0,000018	0,9134

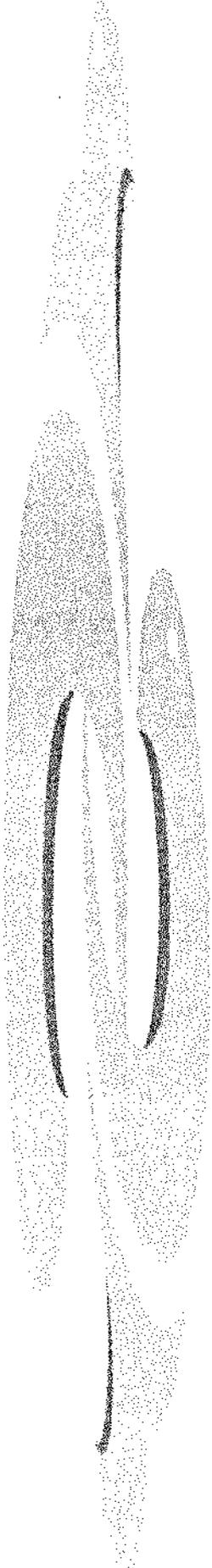
-Região de Trocânter

No trocânter o número de pacientes com perda foi de 18 (30%), sendo seis com osteoporose. A média da DMO foi de 0,621 no grupo de pacientes com perda (DP 0,085) e de 0,820 entre as mulheres com densitometria normal (DP 0,099) com diferença estatisticamente significativa entre elas ($p < 0,0001$).

Como nas demais regiões analisadas nenhuma variável mostrou-se significante em relação à perda de massa óssea verificada nas 18 pacientes com LES estudadas, exceto a atividade de doença que mostrou influência sobre a probabilidade de perda, com nível de significância de 5%. O resultado final da regressão pode ser observado na tabela XIV.

Tabela XIV: Resultado da regressão logística para a análise univariada- região do trocânter.

<i>Parâmetros</i>	<i>Coefficiente</i>	<i>S.E.coeficiente</i>	<i>p</i>
IMC	0,0065	0,0605	0,9146
IID	-0,0179	0,0310	0,5632
TD	0,0073	0,0054	0,1751
DCE	-0,0254	0,0194	0,1893
DTC	0,0146	0,0160	0,3620
DCE/ANO	-0,0278	0,0608	0,7166
E2 < 40	0,0008	0,0017	0,6454
E2 entre 40 e 125	-1,0296	0,8783	0,2411
E2 entre 125 e 200	0,6286	0,9309	0,4995
E2 > 200	-1,3173	0,9245	0,1542
DCA	-0,1873	0,0925	0,0430
ATIVIDADE	-1,2528	0,6455	0,0525
CICLOF.	0,1823	0,7710	0,8131
AZA	-0,5819	1,1555	0,6145
TABAGISMO	0,4855	0,9599	0,6130
IT IMC IID	-0,0006	0,0010	0,5713
IT IMC TD	0,0003	0,0002	0,1223
IT IMC IID TD	0	0	0,1332
IT IMC E2	0	0,0001	0,5869
IT IID E2 IMC	0	0	0,3823
IT IID E2	0	0,0001	0,4432
IT DCA IMC	0,0005	0,0006	0,3654
IT DCA E2	0	0	0,6445
IT DCA IID	0,0002	0,0005	0,7532
IT IMC DTC	0	0,000019	0,7353



5. DISCUSSÃO

5.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é doença crônica e multissistêmica que acomete predominantemente indivíduos do sexo feminino. A sobrevida desta enfermidade vem aumentando consideravelmente nos últimos anos. Em 1984 menos de 50% das pacientes com LES estavam vivas após quatro anos de doença (BRENISHAN, 1989), enquanto que relatos mais recentes mostram um substancial aumento desta sobrevida, chegando a 80% em dez anos de evolução da enfermidade (MILLS, 1994). Este aumento da sobrevida levou ao aparecimento de novos aspectos mórbidos anteriormente pouco freqüentes em populações de enfermos com lúpus e entre estes, a osteoporose. Entretanto, a real incidência desta alteração, bem como as suas características permanecem ainda pouco elucidadas.

De uma maneira geral, a diminuição da densidade mineral óssea predispõe ao aumento do risco de fraturas e constitui um problema relativamente comum entre as doenças reumáticas. A etiologia desta redução de massa óssea nos pacientes com estas doenças envolve múltiplos mecanismos e pode incluir fatores intrínsecos do processo inflamatório, substrato etiopatogênico freqüente entre estas enfermidades, distúrbios relacionados com as características peculiares a cada doença, anormalidades que levam à quebra da homeostase do cálcio e, por outro lado, pode ainda estar relacionada à toxicidade provocada pelos inúmeros esquemas terapêuticos utilizados para o controle destas moléstias, não raro envolvendo drogas indutoras da perda de massa óssea.

O principal exemplo disto é a artrite reumatóide, onde a patogênese da perda da densidade mineral óssea está relacionada à idade (MAGARO e cols., 1991), à capacidade funcional do paciente (KROGER e cols., 1994), à presença da menopausa, à duração e nível de atividade de doença (GOUGH e cols., 1994), à dose e duração do tratamento com corticosteróides (LAAN e cols., 1992) e efeito das citocinas sobre os ossos (JOFFE & EPSTEIN, 1991).

Embora acredite-se que estes mesmos fatores possam estar implicados também no lúpus eritematoso sistêmico, os estudos realizados em relação à análise da densidade mineral óssea (DMO) mostraram resultados conflitantes e algumas conclusões divergentes.

Assim sendo nos pareceu oportuno realizar este estudo numa população de mulheres com LES, comparando-as inicialmente com um grupo controle constituído por mulheres sadias e posteriormente tentando estabelecer o grau de influência de alguns destes fatores, comparando o grupo de pacientes com LES que apresentaram perda de massa óssea com aquele de mulheres com LES e que não a apresentaram.

O grupo de mulheres estudadas constituiu-se predominantemente por mulheres caucasóides. Este achado vem de encontro aos de outros trabalhos realizados na região sudeste do Brasil e que mostraram uma incidência mais alta do LES entre as mulheres deste grupo racial (SATO e cols., 1991; COSTALLAT e cols., 1995).

Os resultados mostraram que os indivíduos do grupo de pacientes e do grupo controle foram pareados quanto à idade, índice de massa corpórea e também quanto à raça. Além disto a média de idade entre eles foi de aproximadamente 33 anos entre os doentes e de 31 entre as mulheres sadias, idade onde em circunstâncias normais ocorrem os picos de massa óssea (NILAS & CHRISTIANSEN, 1987). Nenhuma das mulheres estudadas apresentou sinais clínicos ou laboratoriais de menopausa.

Quando foram comparados os dois grupos em relação às médias de densidade mineral óssea observou-se uma diminuição significativa desta entre as pacientes com lúpus em relação às mulheres normais do grupo controle, tanto nas regiões do fêmur proximal quanto em coluna lombar. O mesmo ocorreu quando foram comparadas as médias de Z-score que foram significativamente menores entre as pacientes portadoras de LES do que entre as mulheres normais do grupo controle. Estes achados mostram que as mulheres com LES apresentam uma menor densidade de massa óssea do que a população normal, o que é concordante com os achados de Kalla e colaboradores que já haviam observado este fato em 1992 através de densitometria em região do carpo e posteriormente também em fêmur e coluna lombar (KALLA e cols., 1993). Estes resultados foram comprovados em outro

estudo realizado por FORMIGA e colaboradores (1994) que encontraram uma significativa redução na densidade mineral óssea na coluna lombar (em região L2-L4) e no fêmur em 74 pacientes com LES no período pré-menopausa comparadas com mulheres normais. Da mesma forma, SELS e colaboradores (1995) também confirmaram a existência desta significativa redução de massa óssea entre 22 pacientes com LES comparadas com mulheres normais. Outros autores ainda encontraram achados semelhantes (ARAÚJO e cols., 1994; HORSLEV-PETERSEN, 1995; HOUSSIAU e cols., 1996; KIPEN e cols., 1997).

Com relação aos fatores que pudessem interferir nesta redução, a maioria dos estudos de avaliação da densidade mineral óssea (DMO) ocupou-se em estabelecer relação entre esta diminuição e a dose de corticosteróide utilizada e alguns outros, da DMO com a atividade de doença.

DHILLON e colaboradores(1990) estudando 36 mulheres com LES não encontraram uma menor DMO, fato relacionado provavelmente ao pequeno número de mulheres analisadas e sugeriram um possível papel do estrogênio na proteção contra a osteoporose nesta doença. Alteração do estrogênio e de seus metabólitos já foram demonstrados no LES, com ênfase no hiperestrogenismo crônicoque ocorre nestas pacientes (LAHITA e cols., 1982). A hipótese de que este hiperestrogenismo crônico pudesse ter papel protetor, evitando a perda de massa óssea nas pacientes com LES, embora aventada, nunca foi de fato analisada.

Um outro fator a ser considerado na gênese da perda de massa óssea nas pacientes com LES é a corticoterapia. É fato que a maioria das mulheres que são acometidas pelo lúpus eritematoso sistêmico são submetidas a regimes terapêuticos com altas doses de corticosteróides (CE)por períodos prolongados, o que poderia ser um fator agravante no aparecimento de osteopenia ou de osteoporose nestas pacientes. Assim sendo, no presente trabalho foi verificada a possível influência destas duas variáveis, ou seja, as doses cumulativas totais de corticosteróides, aquelas utilizadas no último ano de doença e aquela utilizada no momento da avaliação, bem como os níveis de estradiol plasmático destas pacientes, e sua influência na densidade mineral óssea. Para este fim as pacientes com LES foram divididas em dois grupos, o primeiro constituído por aquelas que apresentaram

diminuição de DMO e o segundo por aquelas com estudo densitométrico normal. A análise destas variáveis foi então realizada para cada vértebra da coluna lombar estudada, além do segmento total (L2-L4), assim como para cada uma das três regiões do fêmur proximal.

5.1.1. Coluna lombar

Vinte e nove pacientes apresentaram perda de massa óssea em vértebra L2, dentre as quais somente 11 (18%) com osteoporose. O número de pacientes a apresentar diminuição da densidade mineral óssea (DMO) foi 26 na vértebra L3, oito das quais osteoporóticas. Na região L4, 32 apresentaram diminuição de DMO, 13 com níveis osteoporóticos e no segmento L2-L4, o número de pacientes com perda de massa óssea foi de 31, sendo 12 com osteoporose.

A análise dos dados mostrou que apenas a interação entre o índice de massa corpórea (IMC) e idade da paciente ao início da doença foi capaz de influenciar o surgimento de osteopenia em região da vértebra L2, isto é, quanto mais jovem for a paciente ao início da doença e menor o seu índice de massa corpórea, maior a probabilidade dela desenvolver osteopenia nesta região. O mesmo foi observado em seguimento L2-L4, embora não significativamente ($p=0,06$). Nenhum dos estudos disponíveis sobre a massa óssea no LES encontrou relação da osteopenia com idade e peso das pacientes, entretanto nenhum deles realizou a análise do IMC, que é a relação entre o peso e o quadrado da altura. Embora seja bastante conhecida a correlação entre os dados antropométricos e a massa óssea (LYEL e cols., 1988; KATZMAN e cols., 1991; HEISS e cols., 1995; LEWIN e cols., 1996), com evidências de que quanto menor for o IMC da mulher, maior a chance de desenvolver perda de massa óssea, não se conhecem dados sobre a interação do IMC com a idade. Em estudo realizado em nosso meio, onde foram avaliados os efeitos do uso do acetato de medroxiprogesterona de depósito sobre o peso corporal, observou-se que as usuárias desta droga e que apresentavam IMC inferior a 27Kg/m^2 apresentavam um ganho de peso maior do que aquelas consideradas obesas (PAIVA, 1993), o que levou a autora a sugerir em estudo posterior que o efeito negativo do uso desta droga observado sobre a massa óssea das mulheres que a utilizaram e que apresentavam baixo peso poderia ser minimizado pelo ganho de peso que ocorre em decorrência do seu uso (PAIVA, 1997).

Em relação aos achados do presente estudo e baseados na sugestão de PAIVA, seria possível cogitar-se que no LES isto também poderia ocorrer. Como as pacientes fazem uso crônico de CE que sabidamente podem levar à perda de massa óssea, mas também, por outro lado, pode induzir a um ganho de peso secundário (comprovado pela análise do IMC médio das pacientes, ou cerca de $25,28\text{Kg/m}^2$) e este aumento de peso poderia ser um dos fatores atenuantes do efeito osteopeniante do CE. Contudo, este trabalho não responde esta questão e outros estudos talvez possam comprovar estas hipóteses.

Não houve associação da perda de massa óssea com as doses cumulativa total de corticosteróides, dose cumulativa no último ano de doença antes do estudo ou dose no momento do estudo, em nenhuma das regiões estudadas. Este achados em relação à corticoterapia são semelhantes àqueles observados por DHILON e colaboradores em 1990 e posteriormente por outros autores (ALLA e cols., 1993; ARAÚJO e cols.; FORMIGA e cols., 1995; SELLS e cols., 1996; RAMSEY-GOLDMAN, 1996; FORMIGA e cols., 1996) que não encontraram associação entre a diminuição de massa óssea e o uso de corticosteróides pelas pacientes com LES, porém diferem de outro estudo realizado por PETRI (1996) que, especificamente para a região da vértebra L2, encontrou associação entre dose de CE e densidade mineral óssea através de uma análise de regressão múltipla onde analisou-se a DMO de L2, raça, sexo, nível baixo de fração C4 do complemento e altas doses de CE. Esta associação, contudo, não foi encontrada para as demais regiões da coluna lombar. O modelo estatístico utilizado por Petri também foi utilizado no presente estudo, porém os grupos foram diferentes em relação à raça, pois o grupo aqui estudado era predominantemente constituído por caucasóides, enquanto o de Petri por negróides (afro-americanas) ;além disto, foi utilizado como índice de atividade de doença apenas o nível baixo de C4, enquanto que neste estudo utilizou-se como parâmetro de atividade de doença o SLEDAI. As diferenças podem explicar a discordância entre os resultados dos dois trabalhos.

Outro estudo também encontrou associação entre dose de CE e diminuição de DMO em L2, mas não para as demais regiões (HEARTH-HOLMES e cols., 1996), porém, este estudo foi realizado em um grupo de apenas 18 pacientes usando a medicação, tendo como controle um grupo de nove pacientes sem corticosteróides, não pareados com a idade. Dois outros estudos com casuísticas grandes encontraram associação com altas doses de CE e perda de massa óssea (ROSIN e cols., 1996; KIPEN e cols., 1997), o que vem reforçar ainda mais a controvérsia em relação à corticoterapia e a perda de massa óssea no LES, apontando para a existência de outros fatores, agravantes ou protetores, envolvendo esta perda e ainda não totalmente esclarecidos. Nesta casuística todas as pacientes, à exceção de duas, devido à alta complexidade dos casos atendidos no Hospital das Clínicas da Unicamp, faziam uso de corticosteróides e, portanto não houve possibilidade de divisão de grupos de usuários e não usuários de CE, como fez HEARTH-HOLMES (1996). Esta seria, sem dúvida, a melhor maneira de analisar-se a influência das doses de CE sobre a massa óssea, uma vez que já foi demonstrado que a perda de massa óssea induzida por corticosteróides ocorre rapidamente nos primeiros seis a doze meses de corticoterapia, após o que a taxa de perda alcança um platô (LoCASCIO e cols., 1990; ADACHI, BENSEN, HODSMAN, 1993). Em pacientes com artrite reumatóide ativa foi observada uma reversão da perda de massa óssea após a suspensão do tratamento com corticosteróides (LAAN e cols., 1993).

Analisou-se também a hipótese da associação entre os níveis de estrogênio, através do estradiol plasmático, e a densidade mineral óssea nas pacientes com LES. É conhecida a importância do estrogênio na manutenção da massa óssea, sendo freqüentemente a sua deficiência associada à perda de massa óssea. Em 1992, foram encontrados receptores para o estrogênio nos osteoclastos humanos (OSLER e cols., 1992) o que sugere que este deve agir diretamente sobre as células ósseas; além disto há evidências de que a deficiência estrogênica aumentaria a produção de interleucina I (IL-1) bem como também a do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) (PACIFICI, 1991) levando por conseqüência a um aumento de reabsorção óssea. Uma vez já ter sido demonstrada a ocorrência de um estado de hiperestrogenismo crônico tanto em homens quanto em mulheres com LES (LAHITA, 1982; LAHITA 1992a; LAHITA, 1992b), poder-se-ia

esperar, então, que os pacientes com lúpus estariam protegidos contra a perda de massa óssea.

A análise dos resultados demonstrou que as médias entre os níveis séricos de estradiol plasmático não foram diferentes entre as pacientes com ou sem perda de massa óssea em qualquer das regiões estudadas e quando analisados por regressão logística univariada, múltipla e através de interação com outras variáveis não mostraram influência sobre a diminuição da DMO. Estes achados nos permitiram concluir que os níveis de estradiol não desempenham qualquer papel protetor contra o surgimento de osteopenia nesta enfermidade, ao contrário do que havia sido proposto por DHILLON e colaboradores (1990) e referendado por FORMIGA e colaboradores (1995). Nenhuma das pacientes examinadas apresentaram evidência clínica ou laboratorial de menopausa.

Além disto outras variáveis, como o tempo de doença, a idade atual das pacientes, etc., foram analisadas e também não mostraram associação com a ocorrência da diminuição da massa óssea em nenhuma das regiões da coluna lombar. Tão pouco o tabagismo que é um fator frequentemente relacionado à diminuição de massa óssea mostrou-se associado à esta alteração nas pacientes com LES.

O uso concomitante de outras drogas imunossupressoras, especificamente da azatioprina e da ciclofosfamida, foi analisado tendo em vista o fato de que estas drogas, em particular a ciclofosfamida, podem levar pacientes com LES a uma falência ovariana precoce. AUSTIN e cols. (1986) encontraram falência ovariana em 45% de pacientes com LES com idade inferior a 45 anos tratadas anteriormente com ciclofosfamida em pulsos e que não apresentavam alterações hormonais sugestivas de menopausa clínica ou laboratorial. Mais recentemente outros autores confirmaram estes achados (Mc DERMOTT & POWELL, 1996). Esta falência poderia levar a uma deficiência estrogênica e conseqüentemente a um maior risco para apresentar diminuição de massa óssea. Este fato, contudo, não foi observado entre as pacientes deste grupo, onde não se verificou influência deste regime terapêutico sobre a perda de massa óssea.

Quanto as diferentes manifestações clínicas, inicialmente foram realizadas as análises em relação à presença de manifestação renal, porém, a diferença entre os grupos com perda e sem perda de massa óssea em relação à esta manifestação não se mostrou estatisticamente significativa. Este fato está provavelmente relacionado ao perfil das pacientes analisadas neste trabalho, ou seja, apenas dez pacientes dentre as 60 apresentaram nefropatia pelo LES e nenhuma delas estava em insuficiência renal. Como é conhecido os pacientes com insuficiência renal podem apresentar perda de massa óssea pelo hiperparatireoidismo secundário resultante da diminuição da hidroxilação renal da vitamina D em seu metabólito ativo, com subsequente redução na absorção intestinal de cálcio. Os achados desta casuística são semelhantes aos da série estudada por RAMSEY-GOLDMAN e colaboradores (1996) que também não observaram diferenças em relação à presença ou não de nefropatia. Os demais estudos da literatura não se ocuparam em analisar esta manifestação isoladamente.

Um outro aspecto de relevância analisado nesta casuística foi a relação da osteopenia observada nas pacientes e o índice de atividade de doença.

Em relação à atividade de doença, avaliada através do SLEDAI ("Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index") e diminuição da massa óssea, foi possível verificar que a atividade da doença não influenciou de forma significativa a probabilidade de perda de massa óssea em nenhuma das regiões da coluna vertebral analisadas. Estes achados são semelhantes aos observados por outros trabalhos da literatura (FORMIGA e cols., 1995; KIPEN e cols., 1997) nos quais o índice de atividade de doença não se mostrou importante como preditivo de redução de massa óssea.

5.1.2. Fêmur proximal

O estudo densitométrico do fêmur proximal foi realizado através da avaliação do colo do fêmur, triângulo de Ward e trocânter. O número de pacientes com LES e que apresentaram perda de massa óssea nestas regiões foi de 17 em colo do fêmur, quatro das quais em níveis osteoporóticos, 21 em triângulo de Ward (seis com osteoporose) e 18 em trocânter (seis osteoporóticas). Estas observações diferem das de KALLA e cols. que encontraram uma maior redução de massa óssea na região do colo femoral, enquanto nesta casuística o local de maior perda foi no triângulo de Ward.

Da mesma forma que o ocorrido nas regiões da coluna lombar estudadas, quando foram analisadas as relações entre a perda de densidade mineral óssea observada nas pacientes e as variáveis idade da paciente ao início da doença, idade atual, índice de massa corpórea, tempo de doença, doses de corticosteróides utilizadas, níveis estrogênicos, uso concomitante de outras drogas imunossupressoras, tabagismo, bem como a interação de duas ou mais destas variáveis, também não foi observada significância estatística entre os grupos com ou sem perda de massa óssea nas três regiões femorais estudadas. Estes resultados são semelhantes aos observados pelos autores já discutidos em região de coluna lombar, exceto aos de HEARTH-HOLMES e colaboradores (1996) que observaram uma influência da dose cumulativa total de corticosteróide nos primeiros 12 meses de tratamento sobre a diminuição da densidade mineral óssea na região do colo femoral. No entanto, os próprios autores em seus comentários relatam que esta influência foi apenas estatística e clinicamente insignificante, tendo sido observado por eles que ao aumentar-se a dose de prednisona em 1%, houve menos que 0,001% de alteração na densidade mineral óssea desta região. Em estudo recente realizado entre pacientes australianos, a associação entre uso de corticosteróides e diminuição de DMO nas regiões do fêmur foi observada (KIPEN e cols., 1997), entretanto, ao analisar-se este trabalho, observa-se que vários foram os fatores que poderiam prejudicar os resultados observados por aqueles autores (fatores de "bias"), ressaltando-se a inclusão no estudo de pacientes com altas taxas de fraturas, o que poderia levar à diminuição dos níveis de DMO. Além disto o estudo de Kipen e colaboradores incluiu 37 pacientes na menopausa e 20 das quais em uso de reposição hormonal, seis usando vitamina D e 27 com suplementação de cálcio, o que difere substancialmente do nosso estudo, onde todas as pacientes analisadas estavam na pré-menopausa, o que foi verificado tanto clínica quanto laboratorialmente. O uso de reposição estrogênica, vitamina D e suplementação de cálcio foi considerado nesta casuística como critérios de exclusão para o estudo.

Entre todas as variáveis analisadas nesta casuística nas diversas regiões do fêmur, apenas o índice de atividade (SLEDAI) influenciou na probabilidade de perda de massa óssea em região do trocânter, contudo esta significância foi em região limite ($p=0,0525$), o que dificulta conclusões, porém, pode indicar que exista uma associação entre perda de massa óssea nesta região e a atividade de doença, sendo que o sentido desta associação seria aquelas pacientes que apresentam atividade de doença tendem a ter perda de massa óssea.

5.2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo evidenciou uma maior frequência de osteopenia entre as mulheres com LES do que entre mulheres sadias pareadas em relação à idade, raça e índice de massa corpórea, confirmando achados anteriores da literatura e já discutidos anteriormente e que incluem a osteopenia entre o espectro das manifestações clínicas do LES.

Foi possível ainda verificar uma maior probabilidade de desenvolver osteopenia na coluna lombar (vértebra L2) em pacientes lúpicas com idade mais baixa ao início da doença e que apresentem índice de massa corpórea menor. Não foi encontrada associação da perda de massa óssea com as doses de corticosteróides utilizadas, nem interação destas doses com outras variáveis. No entanto, sugere-se que em pacientes mais jovens, com índice de massa corpórea baixo, e que tenham que fazer uso de corticosteróides, uma terapêutica profilática contra o desenvolvimento de osteopenia possa ser introduzida.

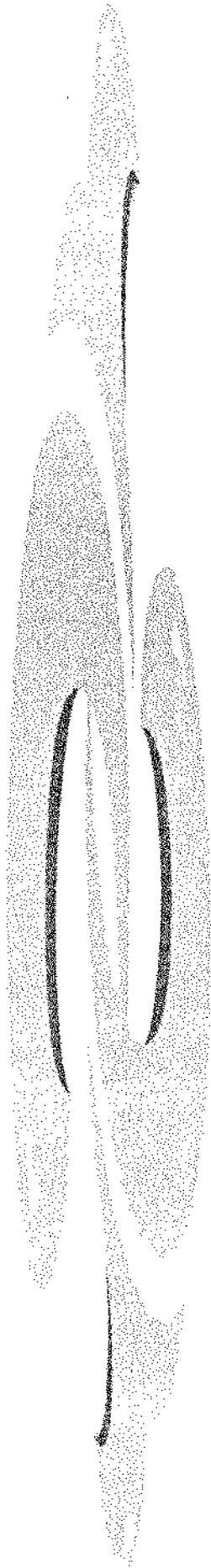
Com relação às outras medicações, não houve associação da perda de massa óssea e o uso de ciclofosfamida ou da azatioprina.

Quanto à outra hipótese analisada, a associação dos níveis de estrogênio e DMO, evidenciou-se que os níveis plasmáticos de estradiol não influenciam a perda de massa óssea em pacientes com LES, nem tão pouco desempenham papel protetor.

À semelhança do que ocorre com outras doenças inflamatórias, diversos mecanismos parecem estar envolvidos na patogenia desta perda de massa óssea. Alguns destes mecanismos podem estar associados com outras variáveis relacionadas ao LES e que aqui não foram analisadas. As citocinas dentre as quais incluem-se a interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral, além de apresentarem-se elevados no soro de pacientes com LES (LINKER-ISRAELI e cols., 1991; AL-JANADI e cols., 1993; TANAKA e cols., 1989) exercem também ação direta sobre os ossos, incluindo o estímulo à reabsorção óssea, além de inibir a formação óssea (MacDONALD e cols., 1992). Não se pode também deixar de levar em conta outros mecanismos que indiretamente possam estar envolvidos, como a redução da atividade física associada aos episódios de artrites ou aos outros sintomas constitucionais, além de outras manifestações que levam a constantes internações. Além disto, se por um lado a não exposição à luz solar é recomendada para evitar-se exacerbações da doença, este fato pode levar a paciente com LES a apresentar alterações no mecanismo de hidroxilação da vitamina D e por conseqüência diminuir a absorção intestinal de cálcio.

Um último fator ainda a ser considerado é que em geral o pico de massa óssea é alcançado em torno dos trinta anos de vida e pode ser que uma vez que o LES é doença que acomete mulheres ao redor desta faixa este pico não seja atingido por estas pacientes.

Tendo em vista os conhecimentos atuais sobre a ocorrência de osteopenia ou osteoporose em pacientes com LES, em que pese o pouco conhecimento dos mecanismos pelos quais se desenvolvem, é importante o diagnóstico de perda de massa óssea nestas pacientes para que uma abordagem terapêutica adequada possa ser implementada.



6. CONCLUSÃO

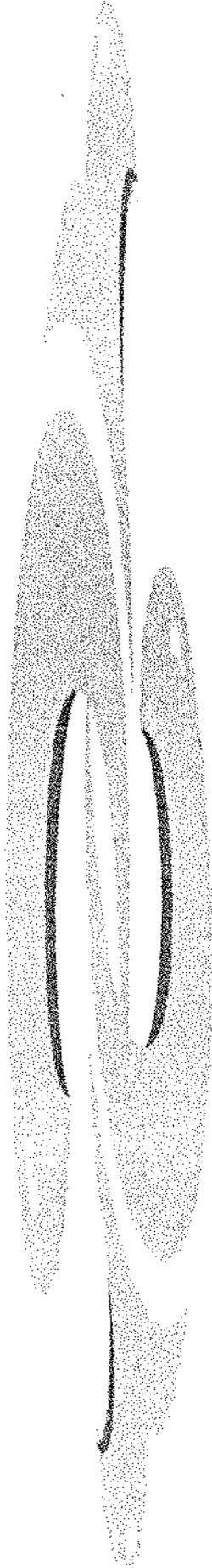
01. A densidade mineral óssea, analisada em coluna lombar e em fêmur proximal, das pacientes com lúpus eritematoso sistêmico foi significativamente menor do que a das mulheres normais do grupo controle.

02. Não houve associação entre a maior perda de massa óssea observada nas pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e as doses cumulativa total, cumulativa no último ano de doença, nem com a dose atual de corticosteróides.

Não houve influência do uso de ciclofosfamida ou de azatioprina sobre a diminuição de massa óssea observada.

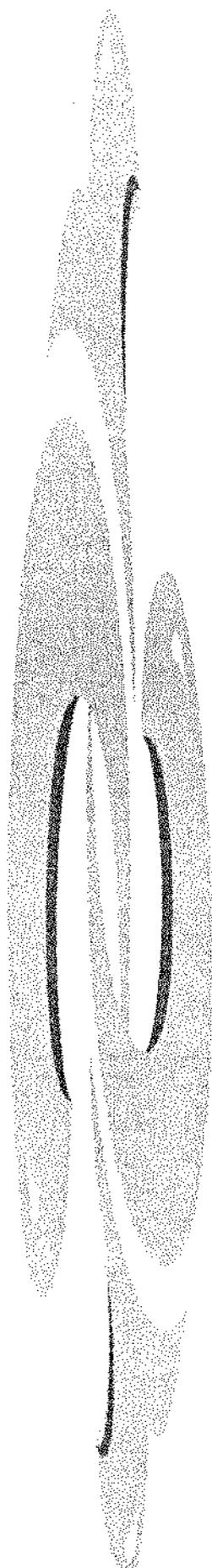
03. Não houve influência dos níveis plasmáticos de estradiol com a perda de massa óssea, mostrando que este não desempenhou papel protetor contra o surgimento de osteopenia no LES nesta casuística.

04. O índice de massa corpórea baixo interagindo com baixa idade da paciente ao início da doença influencia a probabilidade do surgimento da osteopenia nas pacientes com LES em coluna lombar.



7. SUMMARY

The objectives of this study were: 1) to evaluate bone mineral density (BMD) in premenopausal patients with systemic lupus erythematosus (SLE); 2) to determine the role of corticosteroids and citotoxic drugs and 3) to assess estrogen effect on BMD in SLE. BMD was measured by dual energy x-ray absorptiometry at lumbar vertebrae (L2-L4) and at femoral neck in 60 premonopausal patients with SLE and in 64 normal women. Serum concentrations of estradiol were measured by radioimmunoassay (RIA). Age, age at the disease onset, body mass index (BMI), time of disease, disease activity (SLEDAI), total cumulative prednisone dose, prednisone dose at the evaluation and cumulative prednisone dose in the last year before evaluation were also assessed. The mean age was 32,87 among patients and 31,16 among the control group. The mean serum concentrations of estradiol was 175,98 pg/ml in the patients group and 149,9 in the controls. BMD was inferior in patients than in controls and the difference was statistically significant. The mean prednisone dose at evaluation was 19,17 mg per day, while the mean cumulative prednisone dose was 28,78 g. The last year cumulative dose of prednisone was 5,33 g. There was no association neither with corticosteroids doses and loss of bone mass, nor with citotoxic drug used. No association was found with the other variables disease related analysed. The serum concentrations of estradiol did not influence the bone mass loss. The body mass index and the age at the disease onset showed influence on BMD at L2. In conclusion, BMD was significantly low in patients with SLE than in controls; there was no association with CE or other drugs and loss of bone mass in patients with SLE; the estradiol had no effect on BMD in these patients and low bone mass index interacting with early onset of disease might influence the probability of loss of bone mass.



8. BIBLIOGRAFIA

- AARDEN, E. M.; BURGER, E. H.; NIJWEIDE, P. J. - Function of osteocytes in bone. **J. Cell. Biochem.**, **55**: 287-299, 1994.
- ABRASS, C. K.; NIES, K. M.; LOWIE, J. S.; BORDER, W. A.; GLASSOCK, R. J. - Correlation and predictive accuracy of circulating immunocomplexes with disease activity in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, **23**: 273-282, 1980.
[IBC1]
- ADACHI, J. D.; BENSON, W. G.; HODSMAN, A. B. - Corticosteroid-induced osteoporosis. **Semin. Arthritis Rheum.**, **22**:375-384, 1993.
- ADAMS, J. S.; WAHL, T. O.; LUKERT, B. P. - Effects of hydroxychlorotiazide and dietary sodium restriction on calcium metabolism in corticosteroid treated patients. **Metabolism**, **30**: 217-221, 1981.
- AHMED, S. A. & TALAL, N. - Sex hormones and the immune system- Part 2 Animal Data. **Baillier's Clinical Rheumatology** **4**: 13-31, 1980. Apud In: WALLACE, D. J.; HAHN, B. H.- **Dubois' Lupus Erythematosus**. 5th. edition Philadelphia Lea & Febiger, 1993.
- AHMED, S. A.; PENHALE, W. J. - The influence of testosterone on the development of autoimmune thyroiditis in thymectomized and irradiated rats. **Clin.Exp.Immunol**, **8**: 367-374, 1982.
- AHMED, S. A.; PENHALE, W. J.; TALAL, N. - Sex hormones, immune responses and autoimmune diseases. **Am. J. Pathol.**, **121**: 531-51, 1985.
- AHMED, S. A. & TALAL, N. - The survival value of non-clonic target sites for sex hormone action in the immune and central nervous system. **Clin. Immunol Newslett**, **6**: 97-99, 1985.

- AHMED, S. A. & TALAL, N. - Sex steroids, sex steroids receptors and autoimmune diseases. In: SHERIDAN, P. S.; BLUM, K.; TRACHTENBERG, M. C., editors **Steroid Receptors and Disease: Cancer, Autoimmune, Bone and Circulatory Disorders**. New York, Basel: Marcel Dekker, 289-316, 1988.
- AHMED, S. A. & TALAL, N. - Sex hormones and autoimmune rheumatic disorders. **Scand. J. Rheumatol.**, **18**: 69-76, 1989
- AHMED, S. A. & TALAL, N. - Immune-endocrine interactions and autoimmune diseases. In: KAMMULER, M. E.; BLOKSMA, N.; SEINEN, W., editors. **Autoimmunity and Toxicology**. Holland: Elsevier, 415-428, 1989.
- AHMED, S. A. & TALAL, N. - Importance of hormones in systemic lupus erythematosus. In: WALLACE, D. J.; HAHN, B. H. - **Dubois' Lupus Erythematosus**. Philadelphia, Lea & Febiger, p. 148-156, 1993.
- AKATSU, T.; TAKAHASHI, N.; UDAGAWA, N.; SATO, K.; NAGATA, N.; MOSELEY, J. M.; MARTIN, T. J.; SUDA, T. - Parathyroid hormone (PTH)-related protein is a potent stimulator of osteoclast-like multinucleated cell formation to the same extent as PTH in mouse marrow cultures. **Endocrinology**, **125**: 20-35, 1989.
- ALARCON-SEGÓVIA, D.; ISBEIN, E.; BOTENCOURT, V. M. - Antibodies to nucleoprotein and to hydrazide-altered soluble nucleoprotein in tuberculosis patients receiving isoniazid. **Clin.Exp.Immunol.**, **5**: 429-437, 1969.
- AL-JANADI, M.; AL-BALLA, S.; AL-DALLAN, A.; RAZIUDDIN, S.: Cytokine profile in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. **J. Clin. Immunol.**, **13**: 58-67, 1993.
- AMINO, N.; MIYAI, K.; KURO, R.; TANIZAWA, O.; AZUKIZAWA, M.; TAKAI, S.; TANAKA, F.; NISHI, K.; KAWASHIMA, M.; KUMAHARA, Y.; - Transient postpartum hypothyroidism: fourteen cases with autoimmune thyroiditis. **Ann. Intern. Med.**, **87**: 155-159, 1977.

- ANDREWS, B. S.; EISENBERG, R. A.; THEOFILOPOULOS, A. N.; IZUI, S. N.; WILSON, C. B.; McCONAHEY, P. S.; MURPHY, E. D.; ROTH, J. B.; DIXON, F. J. - Spontaneous murine lupus-like syndromes. Clinical and immunopathological manifestations in several strains. **J. Exp. Med.**, **148 (5)**: 1198-1215, 1978.
- ARAÚJO, N. C.; SZEJNFELD, V. L.; SATO, E. I.; MUNHOZ, M. C. V. B.; ATRA, E. - Estudo da densidade óssea em pacientes com lupus eritematoso sistêmico na pré-menopausa.
- ARNALICH, F.; BENITO-URBINA, S.; GONZALES-GANCEDO, P.; IGLESIAS, E.; de MIGUEL, E.; GHON-BAÑOS, J. - Inadequate production of progesterone in women with systemic lupus erythematosus. **British J. Rheumatol.**, **31 (4)**: 247-251, 1992.
- ASHERSON, R. A. & LAHITA, R. G. -Sex hormone modulation in systemic lupus erythematosus: Still a therapeutic option. **Ann. Rheum. Dis.**, **50**: 897-898, 1991.
- AUSTIN, H. A.; KLIPPEL, J. H.; BALOW, J. E.- Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisolone and cytotoxic drugs. **N. Engl. J. Med.**, **314**: 614-619, 1986.
- BALSAN, S.; GARABEDIAN, M.; LARCHET, M. - Long-term nocturnal calcium infusions can cure rickets and promote normal mineralization in hereditary resistance to 1,25- dihydroxyvitamin D. **J. Clin. Invest.**, **77**: 1661-1667, 1986.
- BARON, R.; NEFF, L.; LOUVARD, D.; COURTOY, P. J. - Cell-mediated extracellular acidification and bone resorption: evidence for a low pH in resorbing lacunae and localization of a 100-kD lysosomal membrane protein of the osteoclast ruffled border. **J. Cell Biol.** **101**: 2210-2222, 1985.
- BEIGUELMAN, B.- Curso prático de bioestatística. Ribeirão Preto, **Rev. Bras.Genét.**, 224p, 1988.
- BERCZI, I. - Prolactin, pregnancy and autoimmune disease. **J. Rheumatol.**, **20 (7)**: 1095 - 1100, 1993. [Editorial].

- BERTOLINI, D. R.; NEDWIN, G. E.; BRINGMAN, T. S.; SMITH, D. D.; MUNDY, G. R. - Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation *in vitro* by human tumor necrosis factor. **Nature**; **319**: 516-518, 1986.
- BIKLE, D. D.; HALLORAN, B.; FONG, L.; STEINBACH, L.; SHELLITO, J. - Elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with prednisone. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** **76**: 456-461, 1993.
- BINGHAM, P. J.; BRAZELL, I. A.; OWEN, M. - The effect of parathyroid extract on cellular activity and plasma calcium levels *in vivo*. **J. Endocrinol.** **45**: 387-400, 1969.
- BIZZARRI, C.; SHIOL, A.; TEITELBAUM, S. L.; OHARA, J.; HARWALKAR, V. A.; ERDMANN, J. M.; LACEY, D. L.; CIVITELLI, R. - Interleukin-4 inhibits bone resorption and acutely increases cytosolic Ca²⁺ in murine osteoclasts. **J. Biol. Chem.**, **269**: 13817-13824, 1994.
- BLANK, M.; MENDLOVIC, S.; FRICKE, H.; MOZES, E.; TALAL, N.; SHOENFELD, Y. - Sex hormone involvement in the induction of experimental systemic lupus erythematosus by pathogenic anti-DNA idiotype in native mice. **J. Rheumatol.**, **17**: 311-317, 1990.
- BOMBARDIER, C.; GLADMAN, D. D.; UROWITZ, M. B.; CARON, D.; CHANG, C. H. and The committee on prognosis studies in SLE. Derivation of the SLEDAI: - A disease activity index for lupus patients. **Athritis Rheum.**, **35**: 630-640, 1992.
- BRANDLI, D. W.; GOLDE, G.; GREENWALD, M.; SILVERMAN, S. L. - Glicocorticoid-induced osteoporosis: a cross-sectional study. **Steroids** **56**: 518-523, 1991.
- BRESNIHAN, B. - Outcome and survival in systemic lupus erythematosus. **Ann. Rheum. Dis.**, **48**: 443-445, 1989.

- BRESSOT, C.; MEUNIER, P. J.; CHAPUY, M. C. - Histomorphometric profile, pathophysiology and reversibility of corticoid-induced osteoporosis. **Metabol. Bone Dis. Rel. Res.**, **1**: 303-307, 1979.
- CALZOLARI, A. - Recherches experimentales sur un rapport probable entre la fonction du thymus et celle des testicules. **Acta Ital. Biol.** 30: 71-89, 1898. Apud In: WALLACE, D. J.; HAHN, B. H. - **Dubois' Lupus Erythematosus** 5th. edition. Philadelphia Lea & Febiger, 1993.
- CANALIS, E. M. - Effect of glucocorticoid on type I collagen synthesis, alkaline phosphatase activity, and deoxyribonucleic acid content in cultured rat calvariae. **Endocrinology**, **112**: 931, 1983.
- CANALIS, E. & RAISZ, L. G. - Effect of epidermal growth factor on bone formation in vitro. **Endocrinology**, **104**: 862-869, 1979.
- CENTRELLA, M.; McCARTY, T. L.; CANALIS, E. - Platelet derived growth factor enhances deoxyribonucleic acid and collagen synthesis in osteoblast-enriched cultures from fetal rat parietal bone. **Endocrinology**, **125**: 13-19, 1989.
- CHAHADE, W. H.; SATO, E. I.; MOURA Jr., J. E.; COSTALLAT, L. T. L.; ANDRADE, L. E. C. - Occasional Series: Lupus Around the World. Systemic lupus erythematosus in Sao Paulo/ Brazil: a clinical and laboratory overview. **Lupus**, **4**: 100-103, 1995.
- CHAMBERS, T. J.; DARBY, J. A.; FULLER, K. - Mammalian collagenase predisposes bone surfaces to osteoclastic resorption. **Cell Tissue Res.** **241**: 671-675, 1985.
- CHAUDHARY, R. L.; SPELSBERG, T. C.; RIGGS, B. L. - Production of various cytokines by normal human osteoblast-like cells in response to interleukin-1 and tumor necrosis factor- α : lack of regulation by 17 β -estradiol. **Endocrinology**, **130**: 2528-2534, 1992.

- CHEN, T. L.; CONE, C. M.; MOREY-HOLTON, E.; FELDMANN, D. - 1-alfa, 25-dihydroxyvitamin D3 receptors in cultured rat osteoblast-like cells: Glucocorticoid treatment increases receptor content. **J. Biol. Chem.** **258**: 4350-4355, 1983.
- CHESNEY, R. W.; MAZESS, R. B.; HAMSTRA, A. J.; DE LUCCA, H. F.; O'REAGAN, S. - Reduction of serum 1,25-dihydroxyvitamin D3 in children receiving glucocorticoids. **Lancet**, **2**: 1123, 1978.
- CHEVASSIEUX, P.; PASTOUREAU, P.; CHAPUY, M. C.; DELMAS, P. D.; MEUNIER, P. J. - Glucocorticoid-induced inhibition of osteoblastic bone formation in ewes: A biochemical and histomorphometric study. **Osteoporos. Int.**, **3**: 97-102, 1993.
- CHIODI, H. - The relationship between the thymus and the sexual organs. **Endocrinology**, **89**: 211-215, 1940.
- CHRISTIAN, C. - Etiologic hypothesis for systemic lupus erythematosus. In: Lahita, R. G. **Systemic lupus erythematosus**. New York, John Wiley & sons, 65-79, 1987.
- CHYUN, Y. S. & RAISZ, L. G. - Opposing effects of prostaglandin E2 and cortisol in bone growth in organ culture. **Clin. Res.**, **30**: 387A, 1982.
- COSTALLAT, L. T. L.; GARLLIP, C. R.; MARQUES-NETO, J. F.; SAMARA, A. M. - Estudo do fenótipo de acetilação da isoniazida no lupus eritematoso. **Rev. Bras. Reum.**, **24 (2)**: 45, 1984.
- COSTALLAT, L. T. L.; BALLONI, D. J.; SIQUEIRA, M. C. S.; TRICA, M. T.; SAMARA, A. M. - Lupus eritematoso sistêmico e Síndrome de Klinefelter. **Acta Reuma. Port.**, **XIII (3)**: 175-180, 1988.
- COSTALLAT, L. T. L.; COIMBRA, A. M. V. - Lupus Eritematoso Sistêmico: Análise clínica e laboratorial de 272 casos em um hospital universitário (1973-1992). **Rev. Bras. Reumatol.** **35 (1)**: 23-29, 1995.

- CRILLY, R. G.; CAWOOD, M.; MARSHALL - Hormonal status in normal, osteoporotic and corticosteroid-treated postmenopausal women. **J. R. Soc. Med.**, **71**: 733, 1978.
- CRIPPS, D. J.; RANKIN, J. - Action spectra of lupus erythematosus and experimental immunofluorescence. **Arch. Dermatol.**, **107**: 563-567, 1973.
- CRITCHLOW, M. A.; BLAND, Y. S.; ASHHURST, D. E. - The effects of age on the response of rabbit periosteal osteoprogenitor cells to exogenous transforming growth factor- β 2. **J. Cell Sci.**, **107**: 499-516, 1994.
- DANIEL, L.; SOVWEINE, G.; MONIER, J. C.; SAEZ, S. - Specific estrogen binding sites in human lymphoid cells and thymic cells. **J. Steroid Biochem.**, **18**: 559-562, 1983.
- DAUGHADAY, W. H.; HALL, K.; RABEN, M. S.; SALMON, W. D.; BRANDE, J. L.; WYK, J. J. - Somatomedin: proposed designation for sulfation factor. **Nature**, **235 (5333)**: 107, 1972.
- DEMPSTER, D. W.; ARLOT, M. A.; MEUNIER, P. J. - Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in corticosteroid-induced osteoporosis. **Calcif. Tissue Int.** **35**: 410, 1983.
- DHILLON, V. B.; DAVIES, M. C.; HALL, M. L.; ROUND, J. M.; ELL, P. J.; JACOBS, H. S.; SNAITH, M. L.; ISENBERG, D. A. - Assessment of the effect of oral corticosteroids on bone mineral density in systemic lupus erythematosus: a preliminary study with dual energy x-ray absorptiometry. **Ann. Rheum. Dis.**, **49**: 624-626, 1990.
- DOERR, P. & PIRKE, K. M. - Cortisol-induced suppression of plasma testosterone in normal adult males. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **43**: 622-629, 1976.
- DUBOIS, E. editor. **Lupus Erythematosus**. A review of the current status of discoid and systemic lupus erythematosus and their variants, 2nd. ed revised. Los Angeles: USC Press, 232-242, 1976.

- DUBOIS, E.: **Lupus Erythematosus** 3rd. edition, University of Southern California Press, 1987.
- DUBOIS, E. & WALLACE, D. J. -Etiology and pathophysiology: introduction and historical review. In: WALLACE, D. J. AND DUBOIS, E. L. **Duboi's Lupus Erythematosus** Philadelphia, Lea & Febiger: 33-37, 1987.
- DUSTAN, H. P.; TAYLOR, R. D.; CORCORAN, A. C.; PAGE, I. H. - Rheumatic and febrile syndrome during prolonged hydralazine therapy. **JAMA**, **154**: 23-29, 1954.
- DYKMAN, T. R.; GLUCK, O. S.; MURPHY, W. A; HAHN, B. H. - Evaluation of factors associated with glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. **Arthritis Rheum.**, **28**: 361-368, 1985.
- EGAN, J. J.; GRONOWICZ, G.; RODAN, G. A.- Parathyroid hormone promotes the disassembly of cytoskeletal actin and myosin in cultured osteoblastic cells: mediation by cAMP. **J. Cell Biochem.**, **45**: 101-111, 1991.
- ERNST, M.; HEATH, J. K.; RODAN, G. A. - Estradiol effects on proliferation, messenger ribonucleic acid for collagen and insulin-like growth factor-1, and parathyroid gormone-stimulated adenylate cyclase activity in osteoblastic cells from calvariae and long bones. **Endocrinology**, **125**: 825-833, 1989.
- ERNST, M.; PARKER, M. G.; RODAN, G. A.- Functional estrogen receptors in osteoblastic cells demonstrated by transfection with a reporter gene containing an estrogen response element. **Mol. Endocrinol.**, **5**: 1597-1606, 1991.
- FESSEL, W. J. - Systemic lupus erythematosus in the community. **Arch. Int. Med.**, **134**: 1027, 1974.
- FESSEL, W. J. - Epidemiology systemic lupus erythematosus. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, **14 (1)**: 15-23, 1988.

- FISHER, R. A. - Statistical methods for research workers. 13rd ed., Hafner Publ. Co.Inc, New York, 1958.
- FOLOMEEV, M.; DOUGADOS, M.; BEAUNE, J.; KOUYOUMDJIAN, J. C.; NAHOUL, K.; AMOR, A.; ALEKBEROVA, Z. - Plasma sex hormone and aromatase activity in tissues of patients with systemic lupus erythematosus. **Lupus**, 1: 191-195, 1992.
- FORMIGA, F.; MOGA, I.; NOLLA, J. M.; PAC, M.; MITJAVILA, F.; ROIG-ESCOFET, D. - Loss of bone mineral density im premenopausal women with systemic lupus erythematosus. **Ann. Rheum. Dis.**, 54: 274-276, 1995.
- FORMIGA, F.; NOLLA, J. M.; MITJAVILA, F.; BONNIN, R.; NAVARRO, M. A.; MOGA, I. - Bone mineral density and hormonal status in men with systemic lupus erythematosus. **Lupus**, 5: 623-626, 1996.
- FRAGA, A.; MINTZ, G.; OROZCO, J. et al. - Sterility and fertility rates, fetal wastage and maternal morbidity in systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, 1: 293, 1974.
- FRANKLYN, J. A.; BETTERIDGE, J.; DAYKIN, J. - Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. **Lancet**, 340: 9-13, 1992.
- FRIEDMAN, E. A. & RUTHERFORD, J. W. - Pregnancy and lupus erythematosus. **Obstet. Gynecol.**, 8: 801, 1956.
- FRIES, J. F. - Clinical aspects of systemic lupus erythematosus. **Med. Clin. North Am.**, 61 (2): 229-239, 1977.
- FREEMAN, R. G.; KNOX, J. M.; OWENS, D. W. - Cutaneous lesions of lupus erythematosus induced by monochromatic light. **Arch. Dermatol.**, 100: 677-682, 1969.
- GARSENSTEIN, M.; POLLAK, V. E.; KARK, R. M. - Systemic lupus erythematosus and pregnancy. **N. Engl. J. Med.**, 267: 165, 1962.

- GROSSMAN, C. - Regulation of the immune system by sex steroids. **Endocrinol. Rev.**, **5**: 435-55, 1984.
- GUTIERREZ, M. A.; SCOPELITIS, E.; CITERA, G.; SILVEIRA, L. H.; ANAYA, L. M.; ESPINOZA, L. R. - Prolactin, a neuroimmunomodulador implicated in the pathogenesis of rheumatic diseases. **Rev. Bras. Reumatol.**, **34 (2)**: 65-69, 1994.
- HAHN, T. J.; HALSTEAD, L. R.; TEITELBAUM, S. L.; HAHN, B. H. - Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia. Effect of 25-hydroxyvitamin D administration. **J. Clin. Invest.**, **64**: 655-665, 1979.
- HALBERG, P. - Survival and causes of death in patients with systemic lupus erythematosus. **Clin. Rheumatol.**, **10**: 367-368, 1991.
- HAMMAR, J. A. - Uber Gewicht Involution und Persistenz der tymus im Post-fetal-leben des Menschen. **Arch. F. Anta U. Physiol. Anat. Abt. Supple Bd**: 91. 1906. Apud In: WALLACE, D. J.; HAHN, B. H. - **Dubois' Lupus Erythematosus** 5th. edition Philadelphia Lea & Febiger , 1993.
- HEARTH-HOLMES, M.; NANDY, I.; ELDER, C.; WOLF, R. - Bone mineral density (BMD) in two groups of patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, **39 (suppl. 9)**: S 292, 1996.
- HEATH, J. K.; RODAN, S. B.; YOON, K.; RODAN, G. A. - Rat calvarial cell lines immortalized with SV-40 large T antigen: constitutive and retinoic acid-inducible expression of osteoblastic cells. **Endocrinology**, **124**: 3060-3068, 1989.
- HEATH, J. K.; SUVA, L. J.; YOON, K. - Retinoic acid stimulates transcription activity from the alkaline phosphatase promoter in the immortalized rat calvaria cell line, RTC-1, **Mol. Endocrinol.**, **6**: 636-646, 1992.
- HEISS, C. J.; SANBORN, C. F.; NICHOLS, D. L.; BONNICK, S. L.; ALFORD, B. B. - Association of body fat distribution, circulating sex hormones and bone density in postmenopausal women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **80**: 1591-1596, 1995.

- HENCH, P. A. - The potential reversibility of rheumatoid arthritis. **Mayo Clin. Proc.** **24**: 167-178, 1949.
- HERANI, M. L.G. -Normas para apresentação de dissertação e teses- São Paulo, BIREME, 1990, 45p.
- HESS, E. V. & MONGEY, A. B. - Drug related diseases. **Bull. Rheum. Dis.**, **40 (4)**: 1-8, 1991.
- HOCHBERG, M. C.; ARNETT, F. Y. - Systemic lupus erythematosus epidemiology and genetics. **Md State Med J.**, **32**: 524-8, 1984.
- HOCHBERG, M. C.; FLORSHEIM, F.; SCOTT, J. et al. -Familial aggregation of systemic lupus erythematosus. **Am. J. Epidemiol.**, **122**: 526, 1985.
- HOLTROP, M. E.; RAISZ, L. G.; SIMMONS, H. A. - The effects of parathyroid hormone, colchicine and calcitonin on the ultrastructure and the activity of osteoclasts in organ culture. **J. Cell Biol.**, **60**: 346-355, 1974.
- HOLTROP, M. E.; RAISZ, L. G.- Comparison of the effects of 1,25-dihydroxycolecalciferol, prostaglandin E₂ and osteoclasts activating factor with parathyroid hormone on the ultrastructure of osteoclasts in cultured long bones of fetal rats. **Calcif. Tissue Int.** **29**: 201-205, 1979.
- HORSLEV-PETERSEN, K. et al. - Influence of disease activity and drug treatment on bone mineral density (BMD) in patients with systemic lupus erythematosus. **Rheumatology in Europe**, **24 (suppl. 3)**: 11, 1995.
- HOUSSIAU, F. A.; LEFEBVRE, C.; DEPRESSEAU, G.; LAMBERT, M.; DEVOGELAER, J. P.; NAGANT-de DEUXCHANS, C.- Trabecular and cortical bone loss in systemic lupus erythematosus (SLE): **Br. J. Rheumatol.**, **35 (3)**: 244-247, 1996.

- HSUEH, A. J. & ERICKSON, G. F. - Glucocorticoid inhibition of FSH-induced estrogen production in cultured rat granulosa cells. **Steroids**, **32**: 639-648, 1978.
- HUNZIKER, E. B.; WAGNER, J.; ZAPF, J. - Differential effects of insulin-like growth factor I and growth hormone on developmental stages of rat growth plate chondrocytes in vivo. **J. Clin. Invest.**, **93**: 1078-1086, 1994.
- INMAN, R. D.; JOVANOVIĆ, L.; MARKENSON, J. A. - Systemic lupus erythematosus in man. Genetic and endocrine features. **Arch. Int. Med.**, **142(10)**: 1813-1815, 1982.
- ISHIMI, Y.; MIYAURA, C.; JIN, C. H. et al. - IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. **J. Immunol.**, **145**: 3297- 3303, 1990.
- JARA, L. J.; GOMEZ-SANCHEZ, C.; SILVEIRA, L. M.; MARTINEZ-OZUMA, P.; SALEZNICK, F. U.; ESPINOSA, L. - Hiperprolactinemia in systemic lupus erythematosus: Association with immunological and clinical activity (abstr.) **Arthritis Rheum.**, **34 (9)** C 181 suppl., 1991.
- JARA-QUEZADA, L.; GRAEF, A.; LAVALLE, C. -Prolactin and gonadal hormones during pregnancy in systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, **18**: 349-53, 1991.
- JOFFE, I; EPSTEIN, S. - Osteoporosis associated with rheumatoid arthritis: Pathogenesis and mangement. **Semin. Arthritis Rheum.**, **20**: 256-272, 1991.
- JOHANSSON, A. G.; LINDH, E.; LJUNGHALL, S. - Insulin-like growth factor I stimulates bone turnover in osteoporosis. **Lancet**, **339**: 1619, 1992.
- JOHANSSON, E. A.; MUSTAKALLIO, K. K.; MATILLA, M. M.; THILIKAINAM, A. - Cutaneous reaction to drugs, acetylation phenotype and HLA antigens in patients with and without systemic lupus erythematosus. **Ann.Clin.Res.**, **8**: 126-128, 1976.
- JOHNSON, R. A.; BOYCE, B. F.; MUNDY, G. R.; ROODMAN, G. D. - Tumors producing human TNF induce hypercalcemia and osteoclastic bone resorption in nude mice. **Endocrinology**, **124**: 1424-1427, 1989.

- JONES, S. J.; BOYDE, A. - Experimental study of changes in osteoblastic shape induced by calcitonin and parathyroid extract in an organ culture system. **Cell Tissue Res.**, **169**: 449-465, 1976.
- JOWSEY, J. & RIGGS, B. L. - Bone formation in hypercortisonism. **Acta Endocrinol.** **63**:21-28, 1970.
- JUNGERS, P.; DOUGADOS, M.; PELISSIER, C.; KUTTEN, F.; TRON, F.; LESAVRE, P.; BACH, J. F. - Lupus nephropaty and pregnancy: Report of 104 cases in 36 patients. **Arch. Int. Med.** **142**: 771-776, 1982 a.
- JUNGERS, P.; DOUGADOS, M.; PELISSIER, C.; KUTTEN, F.; TRON, F.; LESAVRE, P.; BACH, J. F. - Influence of contraceptive and systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, **25**: 618-623, 1982 b.
- KALLA, A. A.; van WYK KOTZE, T. J.; MEYERS, O. L. - Metacarpal bone mass in systemic lupus erythematosus. **Clin. Rheumatol.**, **11**: 475- 482, 1992.
- KALLA, A. A.; FATAAR, A. A.; JESSOP, S. J.; BEWERUNGE, L. - Loss of tabecular bone mineral density in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, **36**: 1726 - 1734, 1993.
- KATZMAN, D. K.; BACHRACHL, K.; CARTER, D. R.; MARCUS, R. - Clinical anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **73**: 1332-1339, 1991.
- KELSO, A & MUNCK, A. - Glucocorticoid inhibition of lymphokine secretion by alloreactive T lymphocyte clones. **J. Immunol.**, **133 (2)**: 784-791, 1984.
- KING, G. J.; HOLTROP, M. E. - Actin-like filaments in bone cells of cultured mouse calvaria as demonstrated by binding to heavy meromyosin. **J. Cell Biol.**, **66**: 445-451, 1975.

- KIPEN, Y.; BUCHBINDER, R.; FORBES, A.; STRAUSS, B.; LITTLEJOHN, G.; MORAND, E. - Prevalence of reduced bone mineral density in systemic lupus erythematosus and the role of steroids. **J. Rheumatol.**, **24** (10): 1922-1929, 1997.
- KOIKE, T.; KAGAMI, M.; TAKKABAYASHI, K.; MARUYAMA, N.; TOMIOKA, H.; YOSHIDA, S. - Antibodies to human T cell leukemia virus are absent in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, **28** (5): 481-484, 1985.
- KONIG, A.; MUHLBAUER, R.C.; FLEISCH, H. - Tumor necrosis factor alfa and interleukin-1 stimulate bone resorption *in vivo* as measured by urinary [3H]-tetracycline excretion from prelabelled mice. **J. Bone Miner. Res.**, **3**: 621-627, 1988.
- KREAM, B. E.; PETERSEN, D. N.; RAISZ, L. G. - Cortisol enhances the anabolic effects of insulin-like growth-factor I on collagen synthesis and procollagen messenger ribonucleic acid levels in cultured 21-day fetal rat calvariae. **Endocrinology**, **126**: 1576-1583, 1990.
- KROGER, H.; HONKANEN, R.; SAARIKOSKI, S.; ALHAVA, E. - Decreased axial bone mineral density in perimenopausal women with rheumatoid arthritis- a population based study. **Ann.Rheum. Dis.**, **53**: 18-23, 1994.
- KURLAND, L. T.; HAUSER, W. A.; GERGUSON, R. H.; HOLLEY, K. E. - Epidemiologic features of diffuse conective tissue disorders in Rochester, Minn. ,1951 through 1967, with special reference of systemic lupus erythematosus. **Mayo Clin. Proc.**, **44**: 649-663, 1969
- LAAN, R. F. J. M.; VAN RIEL, P. L. C. M.; VAN ERNING, L. J. T. H. O.; LEMMENS, J. A. M.; RUIJS, S. H. J.; VAN DE PUTTE, L. B. A.- Vertebral osteoporosis in rheumatoid arthritis patients: Effect of low dose prednisone therapy. **Br. J. Rheumatol.**, **31**: 91-96, 1992.

- LAAN, R. F. J. M.; VAN RIEL, P. L. C. M.; VAN ERNING, L. J. T. H. O.; LEMMENS, J. A. M.; RUIJS, S. H. J.; VAN DE PUTTE, L. B. A. - Low -dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in rheumatoid arthritis patients. **Ann. Intern. Med.**, **119**: 963-968, 1993.
- LACEY, D. L.; ERDMANN, J. M.; TEITELBAUM, S. L.; TAN, H. L.; OHARA, J.; SHIOI, A. - Interleukin-4, interferon-gama, and prostaglandin E impact the osteoclastic cell-forming potential of murine bone marrow macrophages. **Endocrinology**, **136 (6)**: 2367-2376, 1995.
- LADD, A. T. - Procainamide-induced lupus erythematosus. **N. Engl. J. Med.**, **267**: 1357-1358, 1962.
- LAHITA, R. G.; BRADLOW, H. L.; KUNKEL, H. G.; FISHMAN, J. - Alterations in estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, **22 (11)**: 1195 - 1198, 1979.
- LAHITA, R. G.; BRADLOW, H. L.; KUNKEL, H. G.; FISHMAN, J. - Estogen metabolism in systemic lupus erythematosus (patients and family members) **Arthritis Rheum.**, **25**: 843-6, 1982.
- LAHITA, R. G.; KUNKEL, H. G.; BRADLOW, H. L. - Increased oxidation of testosterone in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, **26 (12)**: 1517-1521, 1983.
- LAHITA, R. G.; BUCALA, R.; BRADLOW, H. L.; FISHMAN, J. - Determination of 16-alpha-hydroestrone by radioimmunoassay in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, **28**: 1122 -1127, 1985.
- LAHITA, R. G.; BRADLOW, H. L.; GINZLER, E.; PANG, S.; NEW, M. - Low plasm androgens in woman with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, **30 (3)**: 241 -247, 1987.
- LAHITA, R. G. - Sex steroids and SLE: metabolism of androgens and estrogens. **Lupus I**: 125 - 127, 1992a. [Editorial]

- LAHITA, R. G. - The importance of estrogens in systemic lupus erythematosus. **Clin. Immunol. Immunopathol.**, **63 (1)**: 17-8, 1992b.
- LAHITA, R. G. - Sex and age in systemic lupus erythematosus. In: LAHITA, R. G., Editor. Systemic lupus erythematosus. New York: Wiley, 523-539, 1984 Apud In: WAALACE, D. J.; HAHN, B. H. editors. **Dubois' Lupus Erythematosus** 4th. edition pg 143, Philadelphia Lea & Febiger, 1993.
- LAVALLE, C.; LOYO, E.; PANIAGUA, R.; BERNARDEZ, J. A.; HENERA-BARCENA, D.; FRAGA, A. - A correlation study between prolactin and estrogens in male patients with systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, **14**: 268-272, 1987.
- LAWRENCE, J. S.; MARTINS, L.; DRAKE, G. - A family survey of lupus erythematosus. Heritability. **J. Rheumatol.**, **14**: 913-921, 1987.
- LERNER, U. H. & OHLIN, A. - Tumor necrosis factors-alfa can stimulate bone resorption in cultured mouse calvariae by a prostaglandin-independent mechanism. **J. Bone Miner. Res.**, **8**: 147-155, 1993.
- LEWIN, S.; GOUVEIA, A.; MARONE, M. M. S.; WEHBA, S. ; MALVESTITI, L. F.; BIANCO, A. C. - Densidade mineral óssea vertebral e femoral de 724 mulheres brancas brasileiras: influência da idade e do peso corporal. **Rev. Ass. Med. Brasil.**, **42**: 2-6, 1996.
- LIEL, Y.; EDWARD, J.; SHARY, J.; SPICER, K. M.; GORDON, L.; BELL, N. H. - The effects of race and body habitus on bone mineral density of the radius, hip and spine in premenopausal women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **66**: 1247-1250, 1988.
- LINKER-ISRAELI, M.; DEANS, R. J.; WALLACE, D. J.; PREHN, J.; OZERI-CHEN, T.; KLINENBERG, J. R. - Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus. **J. Immunol.**, **147**: 117-123, 1991.
- LoCASCIO, V. - Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. **Bone Miner.**, **8**: 39-51, 1990.

- LOCKSHIN, M. D.; REINITZ, E.; DRUZIN, M. L.; MURRMAN, M.; ESTES, D. - Lupus pregnancy: case-control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during or after pregnancy. **Am. J. Med.**, **77**: 893-898, 1984.
- LORENZO, J. A. - The role of cytokines in the regulation of local bone resorption. **Crit. Rev. Immunol.**, **11**: 195-213, 1991.
- LORZ, H. M.; FRUMIN, A. M.; - Spontaneous remission in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. **Obstet. Gynecol.**, **17**: 362-363, 1961.
- LUKERT, B. P. & ADAMS, J. S. - Calcium and phosphorus homeostasis in man: effect of corticosteroids. **Arch. Intern. Med.**, **136**:1249-1253, 1976
- LUKERT, B. P. & RAISZ, L. G. - Glucocorticoid-induced osteoporosis. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, **20 (3)**: 629-649, 1994.
- LUKERT, B. P.; STANBURY, S. W.; MAWER, E. B. - Vitamin D and intestinal transport of calcium: effects of prednisolone. **Endocrinology**, **93**: 718-722, 1973.
- MacADAMS, M. R.; WHITE, R. H.; CHIPPS, B. E. - Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. **Ann. Intern. Med.**, **104**: 648, 1986.
- MacDONALD, B. R.; GOWEN, M. - Cytokines and bone. **Br. J. Rheumatol.**, **31**: 149-155, 1992.
- MAGARO, M.; TRICERRI, A.; PIANE, D. - Generalized osteoporosis in non-steroid treated rheumatoid arthritis. **Rheumatol. Int.**, **11**: 73-76, 1991.
- MAJESKA, R. J.; RODAN, G. A. - Alkaline Phosphatase inhibition by parathyroid hormone and isoproterenol in a clonal rat osteosarcoma cell line: possible mediation by cAMP. **Calcif. Tissue Int.**, **34**: 59-66, 1982.
- MARCHISIO, P. C.; CIRILLO, D.; NALDINI, L. - Cell-substratum interaction of cultured avian osteoclasts is mediated by specific adhesion structures. **J. Cell Biol.**, **99** : 1696-1705, 1984.

- McCARTHY, T. L.; CENTRELLA, M.; CANALIS, E. - Cortisol inhibits the synthesis of insulin-like growth factor-I in skeletal cells. **Endocrinology**, **126**: 1569-1575, 1990.
- McDERMOTT, E. M.; POWELL, R. J. - Incidence of ovarian failure in systemic lupus erythematosus after treatment with pulse cyclophosphamide. **Ann. Rheum. Dis.**, **55**: 224-229, 1996.
- McMURRAY, R.; KEISLER, D.; IZUI, S. - Postpartum disease activity in the female B/W mouse model of SLE. **Arthritis Rheum.**, **34 (9)** suppl.: S163, 1991.
- MEESNER, R. P.; LINDSTROM, F. D.; WILLIAMS JR, R. C. - Peripheral blood lymphocyte cell surface markers during the course of SLE. **J. Clin. Invest.**, **56**: 3046, 1973.
- MICHAISKI, J. P.; SNYDER, S. M.; McLEOD, R. L.; TALAL, N. - Monozygotic twins with Klinefelter's syndrome discordant for systemic lupus and symptomatic myasthenia gravis. **Arthritis Rheum**, **21**: 306-309, 1977.
- MILLER, M. H.; UROWITZ, M. B.; GLADMAN, D. D.; KILLINGER, D. W. - Systemic lupus erythematosus in males. **Medicine** **62**: 327-334, 1983.
- MILLER, S. C. - Rapid activation of the medullary bone osteoclasts cell surface by parathyroid hormone. **J Cell Biol** **76**: 615-618, 1978.
- MILLS, J. A. - Systemic lupus erythematosus. **New Engl. J. Med.**, **330**: 1871-1879, 1994.
- MINTZ, G. & RODRIGUEZ-ALVAREZ, C. - Systemic lupus erythematosus. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, **15**: 255-274, 1989.
- MONTECUCCO, C.; BALDI, F.; FORTINA, A.; TOMASSINI, G.; CAPORAI, R.; CHERIE, L.; LIGNIERE, E. L.; FRATINO, P. - Serum osteocalcin (bone gla-protein) following corticosteroid therapy in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: Comparison of the effect of prednisone and deflazacort. **Clin. Rheum.**, **7**: 366-371, 1988.

- MUND, A.; SIMSON, J.; ROTHFIELD, N. F. - Effect of pregnancy on course of systemic lupus erythematosus. **JAMA**, **183**: 917- 922, 1963.
- MUNDY, G. R. - Peptides and growth regulatory factors in bone. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, **20**: 577-587, 1994.
- MURPHY, E. L. J. R.; DECEULAER, K.; WILLIAMS, N. et al. - Lack of relation between human T-lymphotropic virus type I infection systemic lupus erythematosus in Jamaica, West Indies **J. AIDS**, **1**: 18, 1988
- MYERS, M. J.; PULLEN, J. K.; GHILDYAL, N.; EUSTIS-TURF, E.; SCHOOK, L. B. - Regulation of IL-1 and TNF expression during the differentiation of bone marrow derived macrophages. **J. Immunol.**, **142**: 153-160, 1989.
- NG, K. W.; GUMMER, P. R.; MICHELANGELI, V. P.; BATEMAN, J. F.; MASKARA, T.; COLE, W. G.; MARTIN, T. J. - Regulation of alkaline phosphatase expression in neonatal rat clonal calvarial cell strain by retinoic acid. **J. Bone Miner. Research**, **3**: 53-61, 1988.
- NG, Y. C. & WALPORT, M. - Immunogenetics of SLE and primary Sjögren's syndrome. **Clin. Rheumatol.**, **2**: 623, 1988.
- NILAS, L.; CHRISTIANSEN, C. - Bone mass and its relationship to age and the menopause. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**; **65**: 697-701, 1987.
- NODA, M.; RODAN, G. A. - Type- β transforming growth factor inhibits proliferation and expression of alkaline phosphatase in murine osteoblast-like cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, **140**: 56-65, 1986.
- NOVOTNY, E. A.; RAVECHE, E. S.; SHARROW, S.; OTTINGER, M.; STEINBERG, A. D. - Analysis of thymocyte subpopulations following treatment with sex hormone. **Clin Immunol Immunopathol**, **28**: 205-217, 1983.

- OKA, M.; VAINIO, V. - Effect of pregnancy on the prognosis and serology of rheumatoid arthritis. **Acta Rheum Scand**, **12**: 47-52, 1966.
- OREFFO, R. O.C.; TETI, A.; TRIFFIT, J. T.; FRANCIS, E.; CARANO, A.; ZALLONE, A. Z. - Effect of vitamin A on bone resorption: evidence for direct stimulation of isolated chicken osteoclasts by retinol and retinoic acid. **J. Bone Miner. Res.**, **3**: 203-210, 1988.
- ORWOLL, E. S.; STRIBRSKA, L.; RAMSEY, E. E. - Androgen receptors in osteoblast-like cell lines. **Calcif. Tissue Int.** **49**: 183-187, 1991.
- OSHAKI, Y.; TAKAHASI, S.; SCARCEZ, T. - Evidence for an autocrine-paracrine role for interleukin-6 in bone resorption by giant cells from giant cell tumors in bone. **Endocrinology**, **131**: 2229-2234, 1992.
- OURSLEER, M. J.; CORTESE, C.; KEETING, P.; ANDERRSON, M. A.; BONDE, S. K.; RIGGS, B. L.; SPELSBERRG, T. C. - Modulation of transforming growth factor- β production in normal human osteoblast-like cells by 17β -estradiol and parathyroid hormone. **Endocrinology**, **129**: 3313-3320, 1991.
- OURSLEER, M. J.; PEDERSON, L.; FITZPATRICK, L. - Human giant cell tumors of the bone (osteoclastomas) are estrogen target cells. **J. Bone Miner. Res.**, **7**: S 111, 1992.
- OVERGAARD, K.; HANSEN, M. A.; JENSEN, S. B.; CHRISTIANSEN, C. Effect of calcitonin intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose response study. **Br. Med. J.**, **305**: 556-561, 1992.
- PACIFICI, R.; BROWN, C.; PUSCHECK, E.; FRIEDRICH, E.; SLATOPOLSKY, V.; MAGIO, D.; McCRAKEN, R.; AVIOLI, L. V. - Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, **88**: 5134-5138, 1991.

- PAIVA, L. H. S. C.- Avaliação da performance do acetato de medroxiprogesterona injetável como anticoncepcional e efeitos sobre o peso corporal, pressão arterial, ciclo menstrual e histologia endometrial. Campinas, 1993. [Tese-Mestrado -Universidade Estadual de Campinas]
- PAIVA, L. H. S. C. - Densidade mineral óssea de usuárias de acetato de medroxiprogesterona injetável como anticoncepcional comparada à de não-usuárias, no menacme e na pós-menopausa. Campinas, 1997. [Tese- Doutorado- Universidade Estadual de Campinas].
- PAPADOPOULOS, N. G.; GEORGANAS, K.; SKOUTELLAS, V.; KONSTANTELLOS, E.; LYRITIS, G. P. - Correlation of interleukin-6 serum levels with bone density in postmenopausal women. *Clin. Rheum.*, **16 (2)**: 162-165, 1997.
- PEAD, M. J.; LANYON, L. E. - Indomethacin modulation of load-related stimulation of new bone formation in vivo. *Calcif. Tissue Int.*, **45**: 34-40, 1989.
- PERRY, H. M. & SCHROEDER, H. A. - Syndrome simulating collagen disease caused by hydralazine (apresoline). *JAMA*, **154**: 670-673, 1954.
- PERRY, H. M. -Late toxicity to hydralazine resembling systemic lups erythematosus or rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.*, **54**: 58-72, 1973.
- PETRI, M. - Osteoporosis in SLE: Prednisone affects lumbar spine more than other areas. *Arthritis Rheum.*, **39 (suppl. 9)**: S 138, 1996.
- PISTINER, M.; WALLACE, D. J.; NESSIM, S.; METZGER, A. L.; KLINENBERG, J. R.- Lupus erythematosus in the 1980's: A survey of 570 patients. *Semin. Arthr. Rheum.*, **21 (1)**: 55-64, 1991.
- POLI, V.; BALENA, R.; FATTORY, E.; MARKATOS, A.; YAMAMOTO, M.; TANAKA, H.; CILIBERTO, G.; RODAN, G. A.; CONSTANTINI, F.- Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *EMBO J.*, **13**: 1189-1196, 1994.

- POVVEDINI, D. M.; TSOUKAS, C. D.; DEFTOS, L. J.; MANOLAGAS, S. C. - 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. **Science**, **221**: 1181-1183, 1983.
- PRICE, P. A. & BAUKOL, S. A. - 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases synthesis of the vitamin K dependent bone protein by osteosarcoma cells. **J. Biol. Chem.**, **255**: 11660-11663, 1980.
- PRICE, P. A. & BAUKOL, S. A. - 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases serum levels of the vitamin K- dependent bone protein. **Biochem. Biophys Res. Commun.**, **99**: 928-935, 1981.
- RAISZ, L. G. - Stimulation of bone resorption by parathyroid hormone in tissue culture. **Nature**, **197**: 1015-1016, 1963.
- RALSTON, S. H.; RUSSEL, R. G. G.; GOWEN, M. - Estrogen inhibits release of tumor necrosis factor from peripheral blood mononuclear cells in postmenopausal women. **J. Bone Miner. Res.**, **5**: 983-988, 1990.
- RAMSEY-GOLDMAN, R. - Pregnancy in systemic lupus erythematosus. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, **14**: 169-185, 1988.
- RAMSEY-GOLDMAN, R.; SCHILLING, E.; DAUGHERTY, C.; CONTE, C.; RAIRIE, J.; MANZI, S. - Fractures in patients with lupus. **Arthritis Rheum.**, **39 (suppl. 9)**: S89, 1996.
- REICHLIN, M.; HARLEY, J. B. & LOCKSHIN, M. D. - Serologic studies of monozygotic twins with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, **35 (4)**: 457-64, 1992.
- REID, I. R.; EVANS, M. C.; WATTIE, D. J.; WATTIE, D. J.; AMES, R.; CUNDY, T. F. - Bone mineral density of the proximal femur and lumbar spine in glucocorticoid-treated asthmatic patients. **Osteoporos. Int.**, **2**: 103-105, 1992.
- RHINER, M. & MCGRATH JR, H. - Fluorescent light photosensitivity in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, **35 (8)**: 949-952, 1992.

- RODAN, G. A. & RODAN, S. B. - Dexametasone effects on β - adrenergic receptors and adenylate cyclase regulatory proteins Gs and Gi in ROS 17/2.8 cells. **Endocrinology**, **118**: 2510-2518, 1986.
- RODAN, G. A. & RODAN, S. B. - The cells of bone. In: **Osteoporosis: etiology, diagnosis and management**. (Ed.) Riggs, B.L.; Melton, L. J. pg 1- 39. Philadelphia Lippincott - Raven 2nd. edition, 1995.
- RODAN, S. B.; RODAN, G. A.; SIMMONS, H. A. - Bone resorptive factor produced by osteosarcoma cells with osteoblastic features in PGE2. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, **102**: 1358-1365, 1981.
- RODAN, S. B.; FISCHER, M. K.; EGAN, J. J.; EPSTEIN, P. M.; RODAN, G. A. - The effect of dexamethasone on parathyroid hormone stimulation of adenylate cyclase in ROS 17/2.8 cells. **Endocrinology**, **115**: 951-958, 1984.
- RODAN, S. B.; WESOLOWSKI, G.; THOMAS, K.; RODAN, G. A. - Growth stimulation of rat calvariae osteoblastic cells by acidic fibroblast growth factor. **Endocrinology**, **121**: 1917-1923, 1987.
- ROSIN, M.; YARBORO, C.; NUZZO, V.; KLIPPEL, J.; GOURLEY, M. - Corticosteroid (CS) effects on bone mineral density (BMD) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). **Arthritis Rheum.**, **39 (suppl.9)**: S 293, 1996.
- ROTHFIELD, N. F. - Systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory aspects. In: **Arthritis and allied conditions** (Ed) McCarty, D. J. pg 691-714. Philadelphia Lea and Febiger 11th edition, 1989.
- ROUBINIAN, J.; TALAL, N.; SIITERI, P. K.; SADAKIAN, J. A. - Sex hormone modulation of auto-immunity in NZB/NZW mice. **Arthritis Rheum.**, **22(11)**: 1162-1169, 1979.

- ROULEAU, M. F.; MITCHELL, J.; GOLTZMAN, D. - In vivo distribution of parathyroid hormone receptors in bone: evidence that a predominant osseous target cells is not the mature osteoblast. **Endocrinology**, **123**: 187-191, 1988.
- ROULEAU, M. F.; MITCHELL, J.; GOLTZMAN, D. - Characterization of the major parathyroid hormone target cell in the endosteal metaphysis of rat long bones. **J. Bone Miner. Res.**, **5**: 1043-1053, 1990.
- ROWE, D. W. & KREAM, B. E. - Regulation of collagen synthesis in fetal rat calvaria by 1,25-dihydroxyvitamin D3. **J. Biol. Chem.**, **257**: 8009-8015, 1982.
- SAKAKURA, M.; TAKEBE, K.; NAKAGAWA, S. - Inhibition of luteinizing hormone secretion induced by synthetic LRH by long-term treatment with glucocorticoids in human subjects. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **40**: 774, 1975.
- SASSON, S.; MAYER, M. - Effect of androgenic steroids on rats thymus thymocyte in suspension. **J. Steroid Biochem.**, **14**: 509-512, 1981.
- SATO, E. I.; NATOUR, J.; MARTINELLI, V. P. L.; ASSIS, L. S. S.; FARAO, S. R.; MEDEIROS, E. L.; ATRA, E.- Seguimento clínico e laboratorial de 132 pacientes com LES. **Rev. Bras. Reumat.**, **31 (2)**: 57-62, 1991.
- SATO, K.; FUJII, Y.; KASONO, K.; SAJI, M.; TSUSHIMA, T.; SHIZUME, K. - Stimulation of prostaglandin E2 and bone resorption by recombinant human interleukin 1-alfa in fetal mouse bones. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** **138**:618-624, 1986.
- SCHEINBERG, M. A; CATHCART, E. S. - B cell and T cell lymphopenia in systemic lupus erythematosus. **Immunol.**, **12**: 309-314, 1974.
- SCHUR, P. H. - Genetics of complement deficiency associated with lupus-like syndromes. **Arthritis Rheum.**, **21(suppl.5)**: 153-160, 1978.

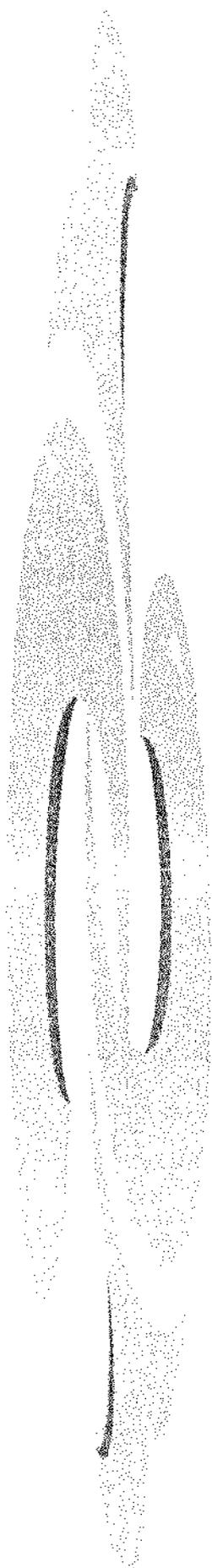
- SCREPANTI, I.; MORRONE, S.; MECO, D.; SANTONI, A.; GULINO, A.; PAOLINI, R.; CRISANTI, A.; MATHIESON, B. J.; FRATI, L. - Steroid sensitivity of thymocytic subpopulations during intrathymic differentiation. Effects of 17-B- estradiol and dexamethasone on subsets expressing T cell antigen receptor or IL-2 receptor. **J. Immunol.**, **142**: 3378-3383, 1989.
- SELS, F. et al. - Bone density in systemic lupus erythematosus. **Rheumatology in Europe**, **24 (suppl 3)**: 353, 1995. Apud In: SELS.F.; DEQUEKER, J.; VERWILGHEN, J.; MBUYI-MUAMBA, J. M.- SLE and osteoporosis:dependence and/or independence on glucocorticoids. **Lupus**, **5**: 89-92 , 1996.
- SELS, F.; DEQUEKER, J.; VERWILGHEN, J.; MBUYI-MUAMBA, J. M. - SLE and osteoporosis: dependence and/or independence on glucocorticoids. **Lupus**, **5**: 89-92, 1996.
- SHEAR, H. A.; WOFSY, D.; TALAL, N. - Effect of castration and sex jormones on immune clearance and autoimmune diseases in MRL/MP-lpr/lpr and MRL/mp-mice. **Clin. Immunol. Immunopathol.**, **26**: 361 -369, 1983.
- SILVE, C. H.; HRADEK, G. T.; JONES, A. L.; ARNAUD, C. D. - Parathyroid hormone receptor in intact embryonic chicken bone: characterization and cellular localization. **J. Cell Biol.**, **94**: 379-386, 1982.
- SLOOTWEG, M. C.; EDERVEEN, A. G. H.; SCHOT, L. P. C.; SCHOONEN, W. G.; KLOOSTERBOER, H. J. - Estrogen and progestogen synergistically stimulate human and rat osteoblast proliferation. **J. Endocrinol.**, **133**: R5-R8, 1992.
- SOLINGER, A. M.- Drug-related lupus: clinical and etiologic considerations. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, **14 (1)**: 187-202, 1988.

- STEINBERG, A. D.; MELEZ, K. A.; RAVECHE, E. S.; REEVES, J. P.; BOEGEL, W. A.; SMATHERS, P. A.; TAUROG, J. D.; WEILEING, L.; DUVIC, M. - Approach to the study of the role of sex hormones in autoimmunity. **Arthritis Rheum.**, **22**: 1170-1176, 1979.
- STEINBERG, A. D. & KLINMAN, D. M. - Pathogenesis of lupus erythematosus. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, **14 (1)**: 25-41, 1988.
- STERN, R.; FISHMAN, J.; BRUSHMAN, H.; KUNKEL, H. G. - Systemic lupus erythematosus associated with Klinefelter's syndrome. **Arthritis Rheum.**, **20**: 18-22, 1977.
- STIMSON, W. H. - Oestrogen and human T lymphocytes: Presence of specific receptors in T supressor/cytotoxic/subset. **Scand. J. Immunol.**, **28**: 345-350, 1988.
- SUDA, T.; TAKAHASHI, N.; MARTIN, T. J. - Modulation of osteoclast differentiation. **Endocr. Rev.**, **13**: 66-80, 1992.
- SULIK, K. K.; COOK, C. B.; WEBSTER, W. S. - Teratogens and craniofacial malformations: relationship to cell death. **Development**, **103**: 213-232, 1988.
- TALAL, N. - Immunoendocrinology: endocrine aspects of autoimmune disease. In: FABRIS, N.; GARACI, E.; HADDEN, J.; MITCHISON, N. A. - **Immunoregulation**. Urbino (Italy). p.259-270, 1981.
- TALAL, N. - Sex hormones and the immune response in SLE. **Rheum. Clin. Dis.**, **8**: 23-28, 1982.
- TALAL, N.; DANG, H.; AHMED, S. A.; KRAIG, E.; FISHBACH, M. - Interleukin 2, T cell receptor and sex hormone studies in autoimmune mice. **J. Rheumatol.**, **14 (supplement 13)**: 21-25, 1987.
- TAN, E. M. - Systemic lupus erythematosus: Immunologic aspects. In: **Arthritis and allied conditions** (Ed) Mc Carty, D. J. 1049-1054 Philadelphia: Lea and Febiger. 1985.

- TANAKA, Y.; WATANABE, K.; SUZUKI, M. - Spontaneous production of bone-resorbing lymphokines by B cells in patients with systemic lupus erythematosus. **J. Clin. Immunol.**, **9**: 415-420, 1989.
- TEITELBAUM, S. L.; STEWART, C. C.; KAHN, A. J. - Rodent peritoneal macrophages as bone resorbing cells. **Calcif. Tissue Int.**, **27**: 255-261, 1979.
- THORENS, B.; MERMOD, J. J.; VASSALLI, P. - Phagocytosis and inflammatory stimuli induce GM-CSF mRNA in macrophages through posttranscriptional regulation. **Cell**, **48**: 671-678, 1987.
- TURTON, J. A.; HICKS, R. M.; GWYNNE, J.; HUNT, R.; HAWKEY, C. M. - Retinoid toxicity. **Ciba Found Symp.** **113**: 220-251, 1985. In: RIGGS, B. L. & MELTON III, L. J.- **Osteoporosis. Etiology, Diagnosis and Management.** Philadelphia Lippincott-Raven, pag. 21, 1995
- UNTERMAN, T. J. & PHILLIPS, L. S. - Glucocorticoids effects on somatomedins and somatomedin inhibitors. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **61**: 618-626, 1985.
- UPHILL, P. F. & DANIEL, M. R. - A comparison of the effects of tixocortol pivalate (JO 1016), hydrocortisone acetate, and beclomethasone dipropionate on collagen synthesis and degradation. **Arzneimittelforschung**, **31(3)**: 467-469, 1981. Apud In: LUKERT, B. P.; RAISZ, L. G. - Glucocorticoid-induced osteoporosis. **Rheum. Dis. Clin. North Am.** **20(3)**: 635, 1994.
- VANSANT, J.; WOOSLEY, R. L.; JOHN, J. T.; SERGENT, J. S. - Normal distribution of acetylation phenotypes in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, **21**: 192-195, 1978.
- VARNER, M. W.; MEEHAN, R. T.; SYROP, C. H.; STROTTMANN, M. P.; GOPLERUD, C. P. - Pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **145**: 1025-1037, 1983.

- WALKER, S. E. - Prolactin: An immune-stimulating peptide that regulates other immune-modulating hormones. **Lupus** 2: 67-69, 1993.
- WATANABE, K.; TANAKA, Y.; MORIMOTO, I.; YAHATA, K.; ZEKI, K.; FUJIHIRA, T.; YAMASHITA, U.; ETO, S. - Interleukin-4 as a potent inhibitor of bone resorption. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 172: 1035-1041, 1990.
- WINFIELD, J. B.; KOFLER, K.; KUNKEL, H. G. - Specific concentration of polynucleotide immunocomplexes in the cryoprecipitates of patients with systemic lupus erythematosus. **J. Clin. Invest.**, 56: 563-570, 1975.
- WONG, G. L. - Basal activities and hormone responsiveness of osteoblastic activity. **J. Biol. Chem.**, 254: 6337-6340, 1979.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva, WHO, 1994. 130p (Reports series, 843).
- WRANA, J. L.; MAENO, M.; HAWRYLYSHYN, B.; YAO, K. L.; DOMENICUCCI, C.; SODEK, J. - Differential effects on transforming growth factor- β on the synthesis of extracellular matrix proteins by normal fetal rat calvarial bone cell populations. **J. Cell Biol.**, 106: 915-924, 1988.
- WUSTER, C.; RAUE, F.; MEYER, C.; BERGMANN, M.; ZIEGLER, R. - Long -term excess of endogeneous calcitonin in patients with medullary thyroid carcinoma does not affect bone mineral density. **J. Endocrinol.**, 134: 141-147, 1992.
- YAMAMOTO, K. R. - Steroid receptors regulated transcription of specific genes and gene networks. **Annu. Rev. Genet.**, 19: 209-252, 1985.
- YEH, C. K. & RODAN, G. A. - Tensile forces enhance prostaglandin E synthesis in osteoblastic cells grown on collagen ribbons. **Calcif. Tissue Int.**, 36: 567-571, 1984.

- YOCURO, M. W.; GROSSMAN, J.; WATERHOUSE, C.; ABRAHAM, G. N.; MAY, A. G.; COUDEMI, J. J. - Monozygotic twins discordant for SLE. **Arthritis Rheum.**, **18**: 193-199, 1975.
- YOON, K.; BUENAGA, R.; RODAN, G. A. - Tissue specificity and developmental expression of rat osteopontin. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, **148**: 1129-1136, 1987.
- YOSHIKI, T.; MELLOERS, R. C.; STRAND, M.; AUGUST, J. T. - The viral envelope glycoprotein of murine leukemia virus and the pathogenesis of immune-complex A glomerulonephritis of New Zeland mice. **J. Exp. Med.**, **140**: 1011-1027, 1974
- ZVAIFLER, N. J. & WOODS Jr, V. L. - Etiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: KELLEY, W. N.; HARRIS, E.; RUDDY, S. & SLEDGE, C. B. **Textbook of Rheumatology**. Philadelphia, W. B. Saunders Co. v.2, 1042-1070, 1985.



9. ANEXOS

**ESTUDO DA MASSA ÓSSEA EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO E SUA ASSOCIAÇÃO COM FATORES HORMONAIS**

Nome: _____ Raça: _____ HC: _____

N: _____ Idade: _____ Peso: _____ Alt _____ Idade de início: _____ tempo de
doença(meses) _____

Dose de corticosteróide quando fez a BMD: _____

Dose cumulativa de CE: _____ Dose média de CE / ano _____

Outras drogas em uso : Cloroquina _____ Ciclofosfamida _____ Azatioprina _____

Drogas de exclusão para o estudo: Anticonvulsivantes: _____ Barbitúricos: _____

Tiazídicos: _____ Estrógenos: _____ Andrógenos: _____ Fluoreto de Sódio: _____ Cálcio: _____

Calcitonina: _____ Anticoagulantes : _____

Índice de atividade: _____

Apresentou amenorréia por mais de 12 meses ao longo do tratamento ?(não
necessariamente consecutivos) Sim _____ (meses) Não _____

Houve ausência de menstruação por 3 meses no mínimo? Sim _____ Não _____

Doenças que possam alterar massa óssea: Hiperparatireoidismo _____ Síndrome
disabsortiva _____ doença hepática concomitante _____

Tabagismo _____

Densitometria óssea: coluna lombar : L2 _____ Z _____ L3 _____ Z _____ L4 _____ Z _____ L2-
L4 _____ Z _____

fêmur: Colo _____ Z _____ Ward _____ Z _____ Trocânter _____ Z _____

Comentários: OPGCL _____ OPMCL _____ OPDCL _____ ENCL _____ OPCL _____

OPGFE _____ OPMFE _____ OPDFE _____ ENFE _____ OPFE _____

Estradiol: _____

FSH: _____

LH: _____

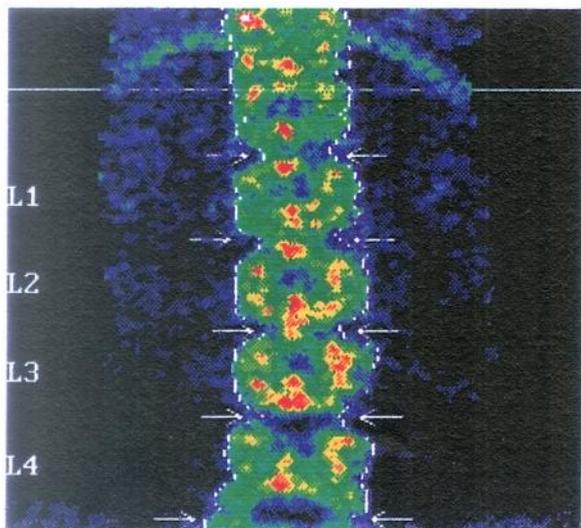
MAPEAMENTO DA DENSIDADE OSSEA
Coluna Lombar - AP

MEDICINA NUCLEAR

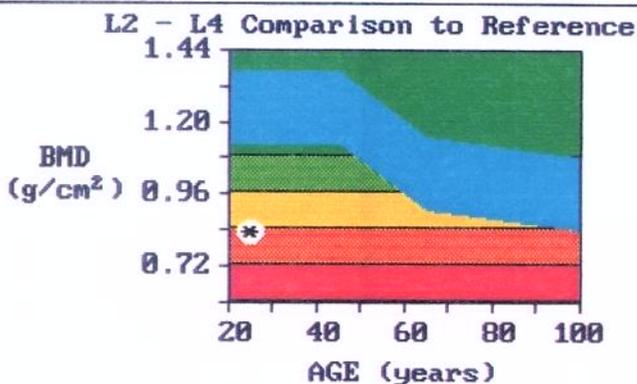
CAMP-IMAGEM NUCLEAR

PATIENT ID: QUINTANILHA
NAME: QUINTANILHA, LUCIMAR SIMOES

SCAN: 1.2 04.05.93
ANALYSIS: 1.2 10.05.93



ID: QUINTANILHA, LUCIM SCAN DATE: 04.05.93



L2 - L4 BMD (g/cm²)¹ 0.836 ± 0.01
L2 - L4 % Young Adult² 70 ± 3
L2 - L4 % Age Matched³ 67 ± 3

LUNAR®

IMAGE NOT FOR DIAGNOSIS

Age (years).....	25	Large Standard.....	278.33	Scan Mode.....	Medium
Sex.....	Female	Medium Standard.....	206.74	Scan Type.....	DPX-L
Weight (Kg).....	76.0	Small Standard.....	147.17	Collimation (mm).....	1.68
Height (cm).....	174	Low keV Air (cps)...	803833	Sample Size (mm).....	1.2x1.2
Ethnic.....	White	High keV Air (cps)...	469195	Current (uA).....	750
System.....	7309	Rvalue (%Fat).....	1.364(14.2)		

REGION	BMD g/cm ²	Young Adult ²		Age Matched ³	
		%	Z	%	Z
L1	0.780	65	-3.50	63	-3.87
L2	0.886	74	-2.62	71	-2.99
L3	0.936	78	-2.20	75	-2.57
L4	0.725	60	-3.96	58	-4.33
L1-L2	0.837	73	-2.61	70	-2.97
L1-L3	0.871	74	-2.49	72	-2.86
L1-L4	0.824	70	-2.97	67	-3.33
L2-L3	0.910	76	-2.41	73	-2.78
L2-L4	0.836	70	-3.04	67	-3.40
L3-L4	0.814	68	-3.22	65	-3.59

1 - See appendix E on precision and accuracy. Statistically 68% of repeat scans will fall within 1 SD.

2 - USA AP Spine Reference Population, Ages 20-45. See Appendix C.

3 - Matched for Age, Weight, Ethnic. See Appendix C.

total p. 128