

MARIANA ORTEGA PEREZ

**Avaliação do comprometimento ósseo sistêmico e
localizado em mulheres pré-menopausadas com
artrite reumatoide de longa duração**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientador: Profa. Dra. Rosa Maria Rodrigues
Pereira

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Perez, Mariana Ortega

Avaliação do comprometimento ósseo sistêmico e
localizado em mulheres pré-menopausadas com artrite
reumatoide de longa duração / Mariana Ortega Perez. -
- São Paulo, 2021.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético.

Orientadora: Rosa Maria Rodrigues Pereira.

Descritores: 1.Artrite reumatoide 2.Tomografia
computadorizada quantitativa periférica de alta
resolução 3.Microarquitetura óssea 4.Erosão óssea
5.Osteófito

USP/FM/DBD-091/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

“É preciso amor pra poder pulsar
É preciso paz pra poder sorrir
É preciso a chuva para florir
Penso que cumprir a vida
Seja simplesmente
Compreender a marcha
E ir tocando em frente”

Tocando em Frente. Renato Teixeira e Almir Sater

Dedico à minha mãe Mercedes. Pelo amor incondicional, coragem e dedicação. Meu maior exemplo de perseverança e trabalho.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado muito mais do que eu pedi nas minhas orações. Por guiar meus passos e me fazer seguir em frente.

À minha mãe Mercedes. Obrigada por não ter medido esforços em todas as etapas que me fizeram chegar aqui. Esta tese é tão sua quanto minha, mãe.

À Profa. Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira, minha orientadora e minha inspiração como médica e professora. Agradeço por todas as oportunidades e confiança em meu trabalho. Minha admiração por sua força e capacidade extraordinária de realizar as coisas.

À Mônica, pelo amor e apoio incondicional. Obrigada por me acolher em todos os momentos desta jornada, pelo companheirismo e compreensão nos momentos em que estive ausente.

Às minhas irmãs Aparecida e Débora, meu maior elo ao passado e às minhas origens. Obrigada por fazerem com que tudo valesse a pena.

À Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que, além do ofício de reumatologista, trouxe a oportunidade de conhecer grandes professores e amigos queridos. Obrigada pelo aprendizado e suporte a esta pesquisa e a todos os trabalhos realizados.

A Dr. Jayme Cobra, Dra. Camille Figueiredo e Dra. Jaqueline Lopes: vocês contribuíram de maneira inestimável para que eu conseguisse pavimentar o meu caminho até aqui. À Dra. Camille Figueiredo, obrigada pelas análises das imagens da HR-pQCT e, sobretudo, pela amizade e carinho.

À Valéria de Falco Caparbo, pela realização dos exames de HR-pQCT e, em especial, pela paciência e gentileza. Obrigada por todo apoio, sem você nada disso seria possível.

À Liliam Takayama, pela realização dos exames de densitometria óssea. Obrigada pelo apoio e carinho. Você foi fundamental para este trabalho.

À Dra. Ana Cristina de Medeiros, Dr. Diogo Domiciano e Dra. Karina Bonfiglioli, assistentes do Ambulatório de Artrite Reumatoide do HCFMUSP, pelas importantes contribuições a este trabalho e pela revisão do artigo enviado para publicação.

A Lucas Peixoto Sales, obrigada pela parceria e pelas incontáveis contribuições para esta tese.

Às secretárias da Disciplina de Reumatologia, em especial, Cláudia, Marta e Mayra, pela ajuda com o Programa de Pós-Graduação e demais trabalhos realizados.

Às secretárias da Pós-Graduação do Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético, em especial Tânia e Rosana, no importante suporte administrativo da tese.

Às pacientes deste trabalho. Obrigada pela confiança e disponibilidade.

Agradecimento Especial

À FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, que aprovou e financiou a execução deste projeto, pela confiança que dedica aos pesquisadores e à pesquisa científica (# 2016/00006-7 e # 2018/05596-2).

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS.....	9
3	MÉTODOS	11
3.1	População do estudo.....	12
3.2	Medições e procedimentos	14
3.2.1	Avaliação clínica e laboratorial	14
3.2.2	Avaliação da densidade mineral óssea	15
3.2.3	Avaliação de fraturas vertebrais	15
3.2.4	Aquisição de dados por HR-pQCT	17
3.2.4.1	Avaliação da densidade mineral óssea volumétrica e de parâmetros de microarquitetura óssea	17
3.2.4.2	Análise de elemento finito (FEA)	19
3.2.4.3	Grupo controle para parâmetros sistêmicos da HR-pQCT	20
3.2.4.4	Avaliação do envolvimento ósseo localizado por HR-pQCT	20
3.3	Análise estatística	22
4	RESULTADOS	23
4.1	Achados clínicos e laboratoriais	24
4.2	Avaliações por DXA	26
4.3	Mensurações por HR-pQCT.....	27
4.3.1	Parâmetros ósseos analisados por HR-pQCT em pacientes com AR comparado com controles saudáveis.....	27
4.3.2	Envolvimento ósseo localizado avaliado por HR-pQCT em pacientes com AR	29
4.3.3	Relação entre os envoltimentos ósseos sistêmico e localizado avaliados por HR-pQCT	30
4.4	Medicações	37
5	DISCUSSÃO	39
6	CONCLUSÃO.....	44
7	ANEXOS.....	46
8	REFERÊNCIAS	63
	APÊNDICES.....	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	-	Colégio Americano de Reumatologia
Anti-CCP	-	Anticorpos contra proteínas citrulinadas cíclicas
AR	-	Artrite reumatoide
BV/TV	-	Razão entre o volume ósseo e volume tecidual total
CDAI	-	Índice Clínico de Atividade de Doença
Ct.Po	-	Porosidade cortical
Ct.Th	-	Espessura cortical
Ct.vBMD	-	Densidade mineral óssea volumétrica cortical
DAS28	-	Escore de Atividade de Doença em 28 Articulações
DKK-1	-	Proteína 1 relacionada ao Dickkopf
DMO	-	Densidade mineral óssea
DP	-	Desvio padrão
DXA	-	Absorciometria por dupla emissão de raios-X
EULAR	-	Liga Europeia Contra o Reumatismo
F.load	-	<i>Failure load</i> (máxima carga suportada)
FEA	-	Análise de elemento finito
FR	-	Fator reumatoide
FRAX	-	Ferramenta para avaliação do risco de fratura
HR-pQCT	-	Tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução
IFP	-	Interfalângica proximal
IL	-	Interleucina
IMC	-	Índice de massa corpórea
ISCD	-	Sociedade Internacional de Densitometria Clínica
MCF	-	Metacarpofalângica
MVS	-	Mínima variação significativa
PAD	-	Peptidilarginina deiminase
PCR	-	Proteína C-reativa
RANK	-	Receptor ativador do fator nuclear kappa B

RANKL	-	Ligante do RANK
S	-	Rigidez óssea
SDAI	-	Índice Simplificado de Atividade de Doença
Tb.N	-	Número de trabéculas
Tb.Sp	-	Separação de trabéculas
Tb.Th	-	Espessura trabecular
Tb.vBMD	-	Densidade mineral óssea volumétrica trabecular
Th	-	T <i>helper</i>
TNF α	-	Fator de necrose tumoral alfa
VFA	-	Avaliação de Fratura Vertebral

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Varredura da cabeça do 2º metacarpo por HR-pQCT de paciente com artrite reumatoide. Corte axial mostrando associação entre osteófito (seta branca) e erosão (cabeça de seta branca) 6
- Figura 2 - Corte coronal (A) e axial (B) representando a tíbia e o rádio distais, sítios avaliados por HR-pQCT. (A) A linha pontilhada indica o plano de referência, enquanto as linhas cheias indicam os planos de início e de término do exame, compreendendo uma espessura de 9,02 mm. (C) Construção do modelo 3D da tíbia 7
- Figura 3 - Seleção das pacientes do estudo 13
- Figura 4 - Classificação de fratura vertebral de acordo com o método semiquantitativo de Genant..... 16
- Figura 5 - (A) No esquema, cada um dos cubos é um voxel com uma elasticidade específica, aqui representado por diferentes tonalidades de cinza. (B) O *software* do elemento finito imprime virtualmente uma carga ao fragmento ósseo (setas amarelas). A retirada das forças de compressão faz com que o material retorne ao seu formato original. (C) Exemplo do resultado de uma análise com o método do elemento finito. Em vermelho, áreas submetidas a maior estresse, em verde áreas sob menor estresse 19
- Figura 6 - Radiografias geradas pela HR-pQCT para a região de interesse avaliada (região entre as linhas pontilhadas). O operador posiciona a linha de referência (linha contínua) no ponto médio da superfície articular côncava na base da cabeça do 2º metacarpo, estendendo-se 9,02 mm na direção distal e 18,04 mm na direção proximal (A). Para avaliação das articulações interfalângicas proximais, a linha de referência é colocada na 2ª falange proximal, estendendo-se 9,02 mm em ambas as direções (B) 21
- Figura 7 - Varredura da 2ª cabeça do metacarpo pela HR-pQCT, com divisão anatômica em quatro quadrantes: I (palmar), II (ulnar), III (dorsal) e IV (radial) 21

Figura 8 - Representação da associação entre erosão óssea na 2ª e 3ª articulações metacarpofalângicas (MCF) e porosidade cortical na tíbia distal, em duas pacientes com artrite reumatoide (AR) pareadas por idade e duração da doença. A, B, C: Paciente 1) 39 anos e 8 anos de AR. Presença de erosões (setas brancas) na 2ª e 3ª MCF (A: plano axial e B: plano coronal) e porosidade cortical aumentada (setas pretas) (C). D, E, F: Paciente 2) 37 anos, 8 anos de AR. Ausência de erosão em 2ª e 3ª articulações MCF (D: plano axial e E: plano coronal) e porosidade cortical adequada (F)33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados clínico-laboratoriais das pacientes com AR participantes do estudo	24
Tabela 2 -	Parâmetros obtidos por HR-pQCT em mulheres pré-menopausadas com AR de longa duração, comparadas com controles saudáveis pareados por sexo, idade e IMC	28
Tabela 3 -	Associação entre presença de erosão óssea e parâmetros de HR-pQCT em região de rádio e tíbia em mulheres pré-menopausadas com AR de longa duração.....	31
Tabela 4 -	Modelo múltiplo para explicar presença de erosão em mulheres pré-menopausadas com AR de longa duração.....	32
Tabela 5 -	Correlação entre volume de osteófito e parâmetros de envolvimento ósseo sistêmico avaliados simultaneamente por HR-pQCT em mulheres pré-menopausadas com AR de longa duração	34
Tabela 6 -	Modelo múltiplo para explicar volume de osteófito em mulheres pré-menopausadas com AR de longa duração.....	35
Tabela 7 -	Modelo múltiplo para explicar presença de osteófito em mulheres pré-menopausadas com AR de longa duração.....	36
Tabela 8 -	Associação entre uso de glicocorticoide e parâmetros de HR-pQCT em mulheres pré-menopausadas com AR de longa duração	38

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Frequência de mulheres pré-menopausadas com AR de longa duração, quanto à atividade de doença, em relação ao DAS28-PCR, CDAI e SDAI.....25
- Gráfico 2 - Frequência de mulheres pré-menopausadas com AR de longa duração avaliadas, em relação à densidade mineral óssea26

RESUMO

Perez MO. *Avaliação do comprometimento ósseo sistêmico e localizado em mulheres pré-menopausadas com artrite reumatoide de longa duração* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: dois padrões de envolvimento ósseo são descritos na artrite reumatoide (AR), sistêmico e localizado. O envolvimento ósseo sistêmico é caracterizado por perda da massa óssea generalizada, osteoporose e risco de fraturas, e o localizado por osteopenia periarticular, cistos e erosões ósseas. A tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT) é uma metodologia de imagem capaz de avaliar a densidade mineral óssea volumétrica e microarquitetura óssea no rádio e tíbia distais, e lesões localizadas periarticulares catabólicas (erosões) e anabólicas (osteófitos) nas artropatias inflamatórias. **Objetivos:** avaliar mulheres na pré-menopausa com AR de longa duração e explorar a relação entre parâmetros de comprometimento ósseo sistêmico e localizado analisados simultaneamente por HR-pQCT. **Métodos:** oitenta mulheres consecutivas na pré-menopausa com AR foram avaliadas. A densidade mineral óssea volumétrica (vBMD), microarquitetura e análise de elemento finito foram realizados por HR-pQCT do rádio e tíbia distais e comparados com parâmetros de 160 controles femininos saudáveis pareados por idade e índice de massa corpórea. O envolvimento ósseo localizado foi avaliado por HR-pQCT na 2ª e 3ª articulações metacarpofalângicas e 2ª e 3ª interfalângicas proximais para identificar erosões e osteófitos. **Resultados:** a média de idade das pacientes foi de $39,4 \pm 6,7$ anos e o tempo de doença de $9,8 \pm 5,3$ anos. Pacientes com AR apresentaram comprometimento de parâmetros trabeculares, corticais e de resistência óssea, comparado com controles saudáveis ($p < 0,05$). Erosões ósseas foram encontradas em 75% das pacientes e osteófitos em 41,3%, ambos localizados principalmente na cabeça metacarpofalângica. Foi observada associação entre erosão e osteófito ($p = 0,001$). Comparando pacientes com erosão e sem erosão, tanto no rádio quanto na tíbia, menor vBMD cortical (rádio: 980 ± 72 mgHA/cm³ versus 1021 ± 47 mgHA/cm³, $p = 0,03$; e tíbia: 978 ± 34 mgHA/cm³ versus 1003 ± 34 mgHA/cm³, $p = 0,04$, respectivamente) e maior porosidade cortical (rádio: $2,8 \pm 2,5\%$ versus $1,8 \pm 1,6\%$, $p = 0,04$; e tíbia: $3,7 \pm 1,6\%$ versus $2,7 \pm 1,6\%$, $p = 0,01$, respectivamente) foram observadas nas pacientes com erosão. No rádio, o volume de osteófito foi correlacionado positivamente com vBMD trabecular (0,392, $p = 0,02$), número de trabéculas (0,381, $p = 0,03$) e rigidez óssea (0,411, $p = 0,02$), e correlacionado negativamente com separação trabecular (-0,364, $p = 0,04$). **Conclusão:** este estudo demonstrou que

mulheres pré-menopausadas com AR de longa duração apresentaram fragilidade óssea sistêmica em sítios periféricos. Observou-se também que as erosões ósseas foram associadas à fragilidade do osso cortical no rádio e tíbia, e os osteófitos correlacionados com reparo do osso trabecular no rádio.

Descritores: artrite reumatoide; tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução; microarquitetura óssea; erosão óssea; osteófito.

ABSTRACT

Perez MO. *Evaluation of systemic and localized bone involvement in premenopausal women with long-standing rheumatoid arthritis* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Introduction: two patterns of bone involvement are described in rheumatoid arthritis (RA), systemic and localized. Systemic bone involvement is characterized by generalized bone mass loss, osteoporosis and increased risk of fractures, while localized bone involvement by periarticular osteopenia, bone cysts and bone erosions. High resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT) is an imaging methodology capable of evaluating volumetric bone mineral density and bone microarchitecture at the distal radius and tibia, and localized periarticular lesions, catabolic (erosion) and anabolic (osteophytes) in inflammatory arthropathies. **Objectives:** to evaluate premenopausal women with long-standing RA and to explore the relationship between parameters of systemic and localized bone involvement assessed simultaneously using HR-pQCT. **Methods:** eighty consecutive RA premenopausal women were evaluated. Volumetric bone mineral density (vBMD), microarchitecture and finite element analysis were performed using HR-pQCT at the distal radius and tibia and compared with parameters from 160 female healthy controls matched by age and body mass index. Localized bone involvement was also assessed using HR-pQCT in the 2nd and 3rd metacarpophalangeal and 2nd and 3rd proximal interphalangeal joints to identify erosions and osteophytes. **Results:** the mean age of patients was 39.4 ± 6.7 years, and the disease duration was 9.8 ± 5.3 years. Bone erosions were found in 75% of patients, and osteophytes were found in 41.3%, both of which were mainly located in the metacarpophalangeal head. An association between erosion and osteophyte was observed ($p = 0.001$). RA patients had impaired trabecular, cortical and bone strength parameters compared with healthy controls at the radius and tibia ($p < 0.05$). Comparing patients with and without erosions, at the radius and tibia, a lower cortical vBMD (radius: 980 ± 72 mgHA/cm³ versus 1021 ± 47 mgHA/cm³, $p = 0.03$; and tibia: 978 ± 34 mgHA/cm³ versus 1003 ± 34 mgHA/cm³, $p = 0.04$, respectively) and higher cortical porosity (radius: $2.8 \pm 2.5\%$ versus $1.8 \pm 1.6\%$, $p = 0.04$; and tibia: $3.7 \pm 1.6\%$ versus $2.7 \pm 1.6\%$, $p=0.01$, respectively) were observed in patients with erosion. At the radius, osteophyte volume was positively correlated with trabecular vBMD (0.392, $p = 0.02$), trabecular number (0.381, $p = 0.03$) and stiffness (0.411, $p = 0.02$), and negatively correlated with trabecular separation (-0.364 , $p = 0.04$). **Conclusion:** this

study showed that premenopausal women with long-standing RA had systemic bone fragility at peripheral sites. It was observed that erosions were associated with cortical bone fragility at the radius and tibia, and osteophytes correlated with repair of trabecular bone at the radius.

Descriptors: rheumatoid arthritis; high-resolution peripheral quantitative computed tomography; bone microarchitecture; bone erosion; osteophyte.

1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória, sistêmica e de natureza autoimune, que causa comprometimento articular e extra-articular. A AR é uma das doenças reumáticas mais prevalentes, acometendo cerca de 1% da população, em sua maioria mulheres entre 30-50 anos (Alpizar-Rodrigues *et al.*, 2017). Indivíduos com AR apresentam um quadro de poliartrite crônica, que pode levar à deformidade e incapacidade permanentes, se não tratada precocemente (Bellucci *et al.*, 2016; Conigliaro *et al.*, 2019).

Na AR, a membrana sinovial é o principal substrato lesional, sendo caracteristicamente acometida por um infiltrado inflamatório linfomonocitário, tornando-se mais espessada, com capacidade de invasão do osso subcondral e formação de erosões ósseas. Como consequência, a AR leva a um quadro clínico de poliartrite simétrica de pequenas e grandes articulações, rigidez matinal prolongada, e sintomas constitucionais oriundos da inflamação sistêmica, como fadiga e perda ponderal (Bellucci *et al.*, 2016; Conigliaro *et al.*, 2019).

Dois padrões de envolvimento ósseo são descritos na AR, localizado e sistêmico (generalizado). O envolvimento ósseo localizado é caracterizado pela presença de osteopenia periarticular, cistos e erosões ósseas, enquanto o envolvimento ósseo sistêmico é caracterizado por perda de

massa óssea, osteoporose e maior risco de fraturas (Heinlen e Humphrey, 2017). De fato, a prevalência de osteoporose em indivíduos com AR foi aproximadamente duas vezes mais alta em comparação com a população em geral (Haugeberg *et al.*, 2000).

O envolvimento ósseo localizado e sistêmico tem como via patológica comum a presença de inflamação e atividade da doença (Solomon *et al.*, 2009; Gong *et al.*, 2019). Estudos anteriores sugerem que as erosões ósseas podem estar associadas à baixa densidade mineral óssea (DMO) em pacientes com AR. Curiosamente, a osteoporose pode ser um determinante importante e independente de erosões ósseas na AR. A osteoporose pode estar relacionada à perda óssea localizada devido à ativação da osteoclastogênese, principalmente pela presença de citocinas pró-inflamatórias na AR (Tanaka e Ohira, 2018; Allard-Chamard *et al.*, 2020).

Na AR, existe um desequilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea, com predomínio desta última. Um espectro variado de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e mediadores pró-osteoclastogênicos, incluindo o receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANK) e seu ligante (RANKL), desempenham um papel decisivo no processo de perda óssea na AR (Tanaka e Ohira, 2018; Allard-Chamard *et al.*, 2020). Citocinas altamente expressas na sinóvia da AR, tais como a interleucina (IL)-1, IL-6, IL-17 e fator de necrose tumoral alfa (TNF α), são osteoclastogênicas, à medida que ativam o sistema RANK-RANKL-Osteoprotegerina, desencadeando perda óssea (Tanaka e Ohira, 2018; Allard-Chamard *et al.*, 2020). Interessantemente, subtipos de células T, como linfócitos T *helper* (Th)17,

presentes na sinóvia de pacientes com AR, tem capacidade de produzir RANKL, bem como IL-6 e metaloproteases, favorecendo um ambiente pró-inflamatório e de destruição óssea (Goldring, 2015).

Além desses mecanismos bem descritos, parece haver uma ligação entre o desenvolvimento de anticorpos anticitrulinados e perda óssea, antes mesmo do diagnóstico clínico de AR ser realizado. A presença de anticorpos contra proteínas citrulinadas cíclicas (anti-CCP) leva à perda óssea local e sistêmica por meio da ativação de osteoclastos, mesmo na ausência de inflamação crônica (Steffen *et al.*, 2019; Sun *et al.*, 2019). Os osteoclastos humanos podem expressar enzimas que promovem a citrulinação de proteínas, como é o caso da peptidilarginina deiminase (PAD), uma enzima envolvida na citrulinação de proteínas, em um padrão similar ao que ocorre na membrana sinovial inflamada de indivíduos com AR (Steffen *et al.*, 2019). De fato, pacientes com AR soropositiva apresentam um perfil mais agressivo de doença, com maior progressão de erosão óssea e destruição articular (Steffen *et al.*, 2019; Sun *et al.*, 2019).

Por outro lado, nota-se uma resistência ao reparo completo das erosões ósseas na AR, por comprometimento da via Wnt de formação óssea. A falha no reparo ocorre, em grande parte, em decorrência da inibição da formação óssea pela regulação positiva de inibidores da via Wnt, prejudicando a diferenciação dos osteoblastos (Panagopoulos e Lambrou, 2018). A proteína 1 relacionada ao Dickkopf (DKK-1), um inibidor da via Wnt, é regulada positivamente na membrana sinovial por citocinas pró-inflamatórias como o TNF α (Delgado-Calle *et al.*, 2017). Outros inibidores da

via Wnt, incluindo a *frizzled-related protein 1* e a esclerostina, também estão aumentados em decorrência da inflamação sinovial e participam da inibição da formação óssea (Cici *et al.*, 2019).

Diferentemente de outras doenças reumáticas, em que ocorre predominantemente comprometimento de osso trabecular, principalmente pelo uso crônico do glicocorticoide, na AR tanto o osso trabecular como o cortical podem ser afetados por causas multifatoriais (Adami *et al.*, 2019). Nesse contexto, o comprometimento ósseo na AR é resultado de fatores de risco clássicos, como sexo feminino, idade, pós-menopausa, tabagismo atual, baixa ingesta de cálcio e baixas concentrações séricas de vitamina D, além de fatores de risco intrínsecos à própria doença, como inflamação, imobilidade e uso de glicocorticoide. Estes fatores, associados a uma biomecânica articular alterada, aumentam o risco de fraturas e consequente morbimortalidade (Adami e Saag, 2019).

As fraturas em pacientes com AR são observadas tanto em mulheres como em homens. Nos homens, o aumento do risco de fraturas por fragilidade ocorre predominantemente naqueles acima dos 50 anos, enquanto nas mulheres ocorre em qualquer idade após o diagnóstico. As fraturas na AR estão localizadas em sítios maiores, como vértebra, quadril e punho (Brennan *et al.*, 2014). No algoritmo Ferramenta para Avaliação do Risco de Fratura (FRAX), a AR é a única causa secundária de osteoporose considerada independente da DMO e de outros fatores de risco tradicionais, como imobilidade ou uso de glicocorticoide (Broy *et al.*, 2011). Utilizando o escore FRAX para estimar o risco de fraturas em 10 anos, a AR confere um

risco aumentado de 30% para fraturas de sítios maiores (como coluna, punho e úmero) e 40% para fraturas de quadril (Kanis *et al.*, 2008).

Indivíduos com AR podem fraturar mesmo com DMO normal avaliada pela absorciometria por dupla emissão de raios-X (DXA), devido ao comprometimento da microarquitetura óssea (Xue *et al.*, 2017). Nesse sentido, algumas metodologias de imagem, como a tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT) podem ser promissoras na avaliação da microarquitetura óssea e do risco de fratura em pacientes com AR, fornecendo informações independentes da DMO. Além disso, a HR-pQCT mostrou-se um método interessante para detecção de lesões ósseas catabólicas (erosão) e anabólicas (osteófitos) (Figura 1) nas articulações metacarpofalângicas (MCF) e interfalângicas proximais (IFP), com precisão superior aos métodos convencionais (Finzel *et al.*, 2011; Albrecht *et al.*, 2013; Kocijan *et al.*, 2014).

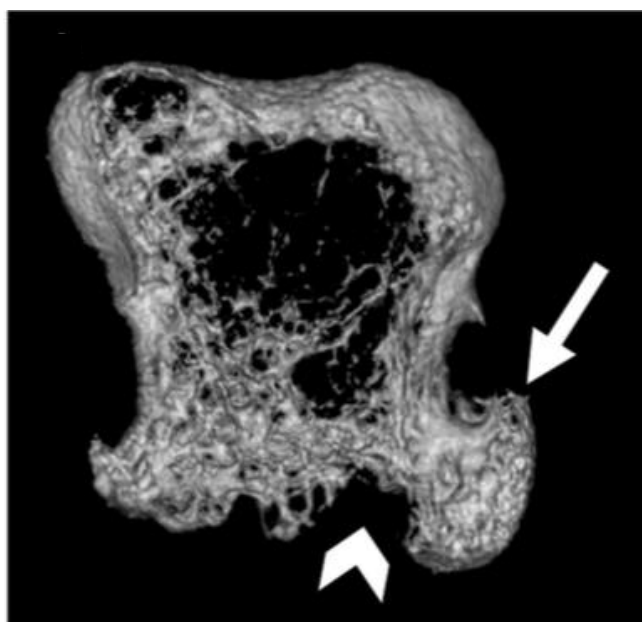


Figura 1 - Varredura da cabeça do 2º metacarpo por HR-pQCT de paciente com artrite reumatoide. Corte axial mostrando associação entre osteófito (seta branca) e erosão (cabeça de seta branca) [Fonte: Figueiredo *et al.*, 2021a]

A HR-pQCT é um método não invasivo que permite avaliar a microestrutura óssea do esqueleto apendicular. Avalia separadamente o componente cortical e trabecular das extremidades distais (rádio e tíbia) (Figura 2) (Fuller *et al.*, 2015; Alvarenga *et al.*, 2017) e também permite identificar danos ósseos periarticulares, como pequenas descontinuidades corticais e formações osteofitárias, estas últimas podendo estar associadas à osteoartrite, especialmente nos pacientes com AR de longa evolução (Finzel *et al.*, 2011; Albrecht *et al.*, 2013; Kocijan *et al.*, 2014).

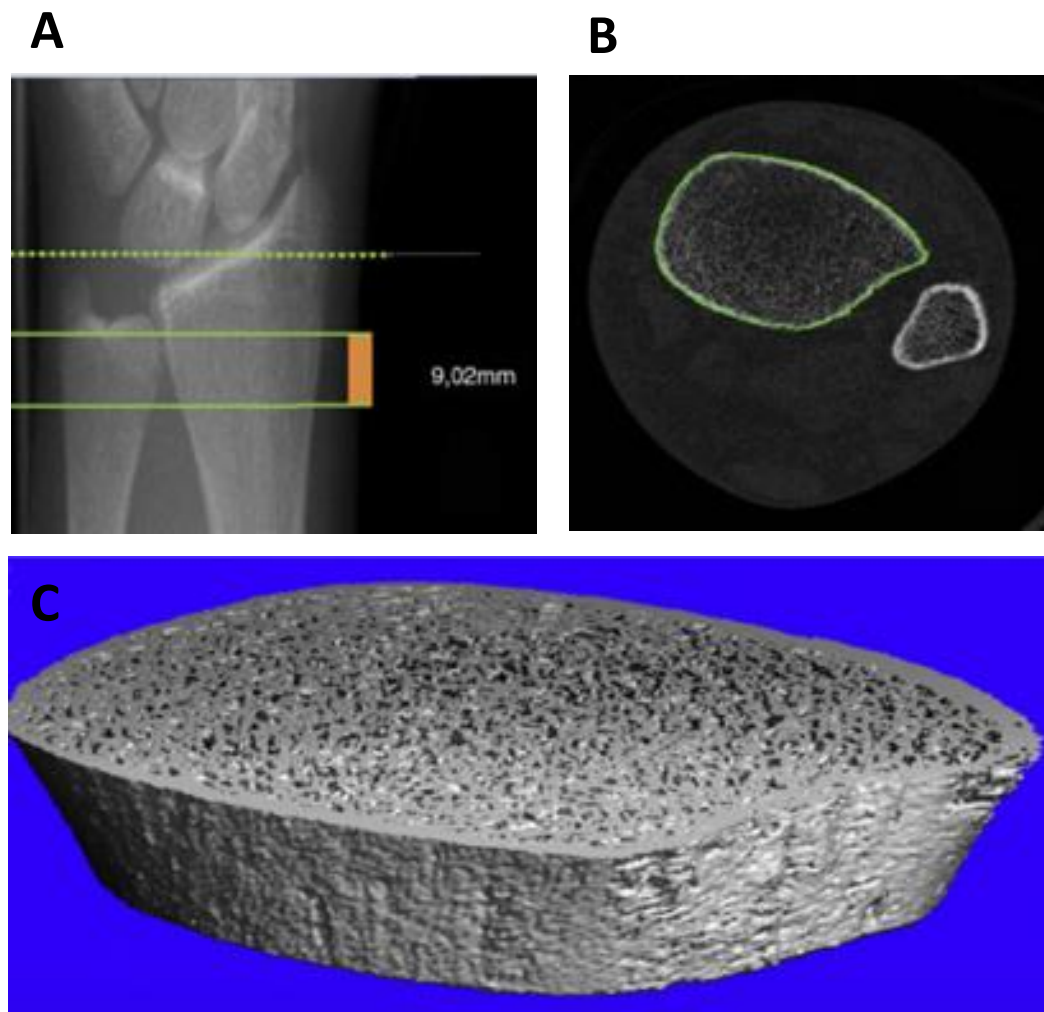


Figura 2 - Corte coronal (A) e axial (B) representando a tíbia e o rádio distais, sítios avaliados por HR-pQCT. (A) A linha pontilhada indica o plano de referência, enquanto as linhas cheias indicam os planos de início e de término do exame, compreendendo uma espessura de 9,02 mm. (C) Construção do modelo 3D da tíbia [Fonte: Fuller *et al.*, 2015]

Particularmente em mulheres pré-menopausadas com longo tempo de AR, os dados de microarquitetura óssea são escassos. Até o momento, a avaliação do envolvimento ósseo sistêmico e localizado simultaneamente por HR-pQCT não foi realizada nessa população de pacientes com AR.

2 OBJETIVOS

Em mulheres pré-menopausadas com AR:

- 1) Avaliar o comprometimento ósseo sistêmico por HR-pQCT em rádio e tíbia distais, comparando pacientes com AR com controles saudáveis pareados por sexo, idade e índice de massa corpórea (IMC).
- 2) Avaliar o comprometimento ósseo localizado por HR-pQCT em região de MCF e IFP.
- 3) Estudar a relação entre comprometimento ósseo sistêmico e localizado, bem como suas relações com parâmetros clínicos e laboratoriais da doença.

3 MÉTODOS

3.1 População do estudo

Esta pesquisa faz parte de um projeto temático aprovado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo: 2016/00006-7 (Vigência 01-08-2017 a 31-07-2022).

Duzentos e noventa e quatro pacientes do sexo feminino com AR com idade entre 18-50 anos foram selecionadas consecutivamente no Ambulatório de Artrite Reumatoide da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo (HCFMUSP). Todas as pacientes preencheram os critérios classificatórios para AR do Colégio Americano de Reumatologia (ACR)/Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) (ACR-EULAR 2010) (Aletaha *et al.*, 2010). Destas, 214 pacientes foram excluídas por apresentarem algum dos seguintes critérios de exclusão do estudo, isto é, fatores de confundimento para perda de massa óssea (Figura 3): pós-menopausa (n = 72), dose de prednisona superior a 7,5 mg/dia (n = 24), outras doenças autoimunes associadas (n = 32), tratamento para osteoporose com agentes antirreabsortivos ou anabólicos (n = 18), diabetes mellitus descompensado (n = 9), situações de imobilidade não associadas à AR (como acidente vascular encefálico, doenças neuromusculares e uso de dispositivo auxiliar de marcha, n = 9), cirurgia bariátrica (n = 8), síndrome

disabsortiva (n = 8), neoplasia (n = 7), doenças da tireoide descompensadas (n = 6), doença renal crônica (n = 5), cirrose (n = 3), gestação ou aleitamento (n = 3), hepatite B (n = 2), hepatite C (n = 2), infecção por HIV (n = 1) e recusa em participar (n = 5). Oitenta pacientes foram elegíveis para o estudo.

Previamente à participação das pacientes e coleta de dados, o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade de São Paulo (CAPPesq: 51178115.1.0000.0068). Todas as participantes deram consentimento informado por escrito, de acordo com a Declaração de Helsinque (*World Medical Association*, 2013).

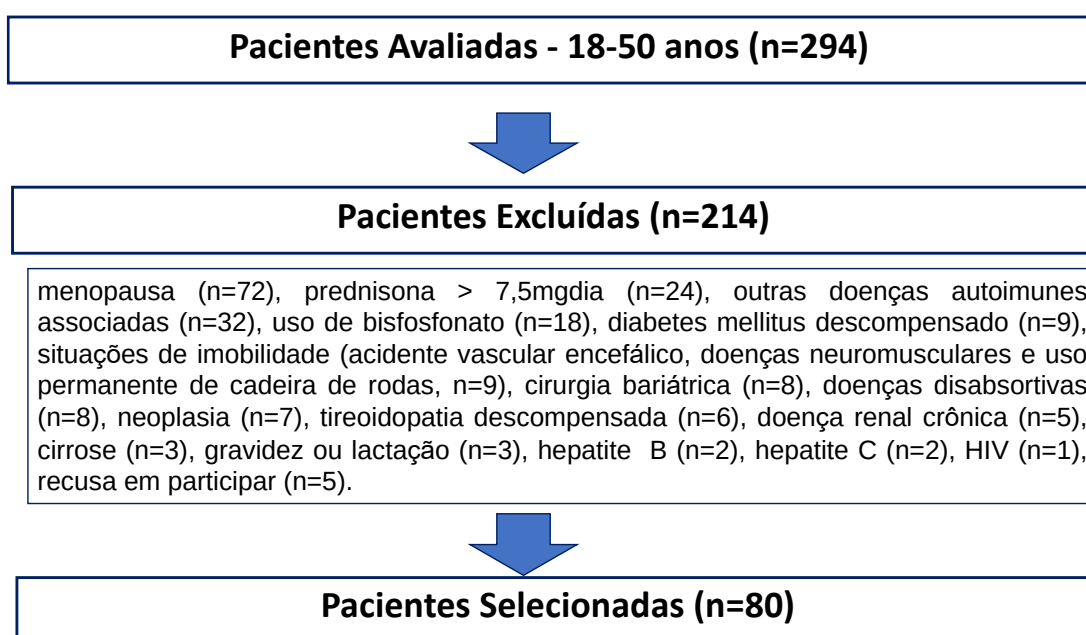


Figura 3 - Seleção das pacientes do estudo

3.2 Medições e procedimentos

3.2.1 Avaliação clínica e laboratorial

Dados demográficos e clínicos foram obtidos por meio de entrevistas com as pacientes e revisão de prontuário médico, incluindo: raça, idade, duração da doença, comorbidades, dados de tratamento da AR, bem como história pessoal de fratura. A raça foi considerada com base na raça autorreferida do segundo descendente da geração, um método já usado para a população brasileira (Lopes *et al.*, 2011). Indivíduos com quatro avós informados como brancos foram classificados como brancos, enquanto os indivíduos com antepassados brancos e negros (raça mista) foram classificados como não brancos. Indivíduos com antepassados asiáticos, foram classificados como raça amarela (Lopes *et al.*, 2011).

Avaliações laboratoriais (proteína C-reativa [PCR], fator reumatoide [FR] e anti-CCP) foram realizadas usando métodos automatizados padronizados. Atividade de doença foi avaliada por Escore de Atividade de Doença em 28 Articulações (DAS28) com PCR, Índice Clínico de Atividade de Doença (CDAI) e Índice Simplificado de Atividade de Doença (SDAI).

3.2.2 Avaliação da densidade mineral óssea

A densidade mineral óssea da região de fêmur e coluna lombar foi determinada por DXA no aparelho GE Lunar iDXA, GE Healthcare (Bucks, Reino Unido). Os exames foram realizados de acordo com os critérios da Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD) (Baim *et al.*, 2008). Todas as medições de DXA foram realizadas pelo mesmo tecnólogo experiente (LT). A mínima variação significativa (MVS) com intervalo de confiança de 95% foi de 0,034 g/cm² na coluna lombar, 0,046 g/cm² no colo do fêmur e 0,044 g/cm² no fêmur total.

3.2.3 Avaliação de fraturas vertebrais

A avaliação de fratura vertebral foi realizada por meio do software Avaliação de Fratura Vertebral (VFA) integrado ao aparelho da DXA (GE Lunar iDXA), com as pacientes em posição lateral (perfil). Para a identificação de fratura vertebral, foram avaliadas cada imagem das vértebras T4-L4 para decidir se havia a presença de fratura. Apenas vértebras adequadamente visualizadas foram analisadas independentemente por duas reumatologistas experientes (RMRP e MOP) quanto à deformidade, usando o método semiquantitativo de Genant (Genant *et al.*, 1993). Um consenso foi alcançado entre as avaliadoras para qualquer diferença de interpretação. Vértebras não visíveis foram excluídas. Cada vértebra fraturada identificada foi classificada de acordo com o grau (Figura 4): leve (grau 1) = uma redução de 20%-25% da altura anterior, média e/ou posterior em relação aos corpos vertebrais

adjacentes; moderado (grau 2) = uma redução de 26%-40% em qualquer altura; e grave (grau 3) = redução > 40% em qualquer altura (Genant *et al.*, 1993). Todas as fraturas vertebrais avaliadas pelo VFA foram confirmadas com radiografias de coluna torácica e lombar incidência perfil, usando uma distância tubo-filme de 40 polegadas centrada em T7 e L2.

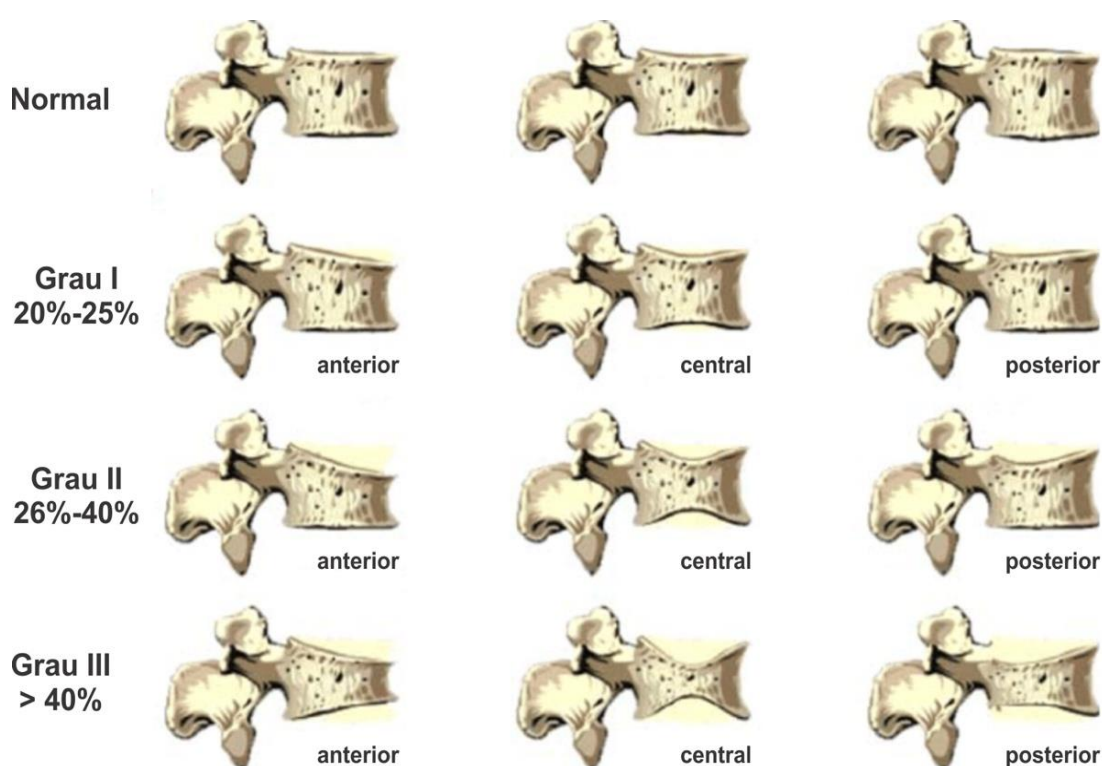


Figura 4 - Classificação de fratura vertebral de acordo com o método semiquantitativo de Genant [Fonte: Guglielmi *et al.*, 2008]

3.2.4 Aquisição de dados por HR-pQCT

3.2.4.1 Avaliação da densidade mineral óssea volumétrica e de parâmetros de microarquitetura óssea

A densidade mineral óssea volumétrica e parâmetros de microarquitetura óssea foram avaliados usando o aparelho de HR-pQCT (Xtreme CT Scanco Medical AG, Brüttisellen, Suíça) em região de rádio e tíbia distais com o protocolo de varredura padrão (60 kVp, 1,0 mA) (Alvarenga *et al.*, 2017).

Para tanto, o antebraço e a perna das pacientes foram imobilizados em uma concha de fibra de carbono para evitar artefatos decorrentes da movimentação, os quais podem levar à necessidade de um novo exame. Inicialmente foi feita uma radiografia convencional pelo próprio equipamento para a determinação dos planos padronizados de início e de término da tomografia. Cada exame incluiu 110 fatias tomográficas, correspondendo a uma dimensão de 9,02 mm para a extremidade distal, partindo de 9,5 mm proximal à linha de referência no rádio distal e 22,5 mm proximal à linha de referência na tíbia, com uma resolução de 82 μ M (Fuller *et al.*, 2015; Alvarenga *et al.*, 2017). O exame foi realizado com as seguintes configurações: corrente do tubo de raios-X de 95 mA, potencial de tubo de raios-X de 60 kVp e uma matriz 1.536 $\times$ 1.536. A dose efetiva de radiação do exame de HR-pQCT é menor do que 5 μ Sv por medida (Alvarenga *et al.*, 2017).

Finalizada a obtenção das imagens, o sistema fez automaticamente uma avaliação inicial dividida em dois processos: transformação dos dados digitais em imagens seccionais e construção de um modelo 3D (Fuller *et al.*, 2015; Alvarenga *et al.*, 2017).

Sequencialmente, foram determinados os contornos do osso, ou seja, o perímetro externo da cortical óssea, para que o sistema reconheça o volume total do tecido e possa fazer as análises. O *software* tem um método semiautomatizado para que seja feito o contorno das estruturas. Todo o volume de interesse foi separado automaticamente em regiões corticais e trabeculares, usando um algoritmo baseado em limiares. O limiar usado para discriminar o osso cortical do trabecular foi estabelecido em um terço da densidade óssea cortical aparente. A espessura cortical média foi definida como o volume cortical médio dividido pela superfície óssea externa. A densidade mineral óssea volumétrica trabecular (Tb.vBMD) foi calculada como a densidade mineral média dentro do volume trabecular de interesse (Boutroy *et al.*, 2005; Fuller *et al.*, 2015).

Os parâmetros da HR-pQCT utilizados na análise foram (a) parâmetros de densidade mineral óssea volumétrica (mgHA/cm³): densidade mineral óssea volumétrica trabecular (Tb.vBMD) e densidade mineral óssea volumétrica cortical (Ct.vBMD); e (b) parâmetros de estrutura óssea: razão entre o volume ósseo e volume tecidual total (BV/TV, %), número de trabéculas (Tb.N, 1/mm), espessura trabecular (Tb.Th, mm), separação de trabéculas (Tb.Sp, mm), e (c) parâmetros corticais: espessura cortical (Ct.Th, mm) e porosidade cortical (Ct.Po, %) (Pasoto *et al.*, 2016; Pauptiz *et al.*, 2016; Alvarenga *et al.*, 2017).

3.2.4.2 Análise de elemento finito (FEA)

Modelos lineares de FE do rádio distal e da tíbia foram criados diretamente a partir das imagens de HR-pQCT, usando elementos finitos específicos do software. Este software usa a chamada técnica de conversão de voxel para criar modelos de elementos finitos (*software* de Elemento Finito v. 1.13, Scanco Medical AG, Suíça, 2009) e, assim, avaliar a resistência óssea biomecânica (Figura 5). As duas propriedades biomecânicas analisadas usando FEA foram (a) rigidez óssea (S, kN/mm) e (b) estimativa da carga máxima suportada (F.load, N) (Fuller *et al.*, 2015).

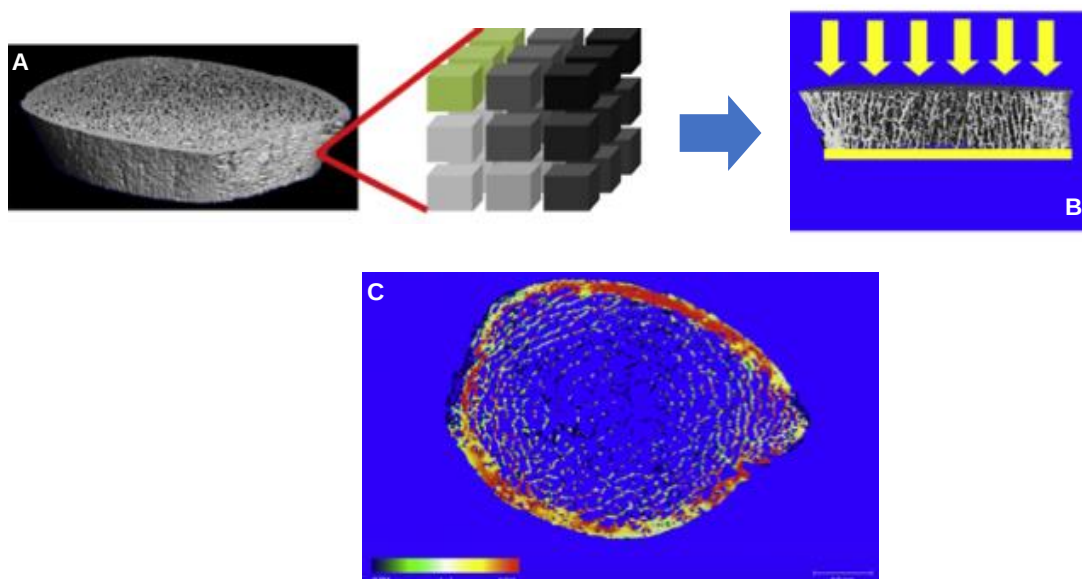


Figura 5 - (A) No esquema, cada um dos cubos é um voxel com uma elasticidade específica, aqui representado por diferentes tonalidades de cinza. **(B)** O *software* do elemento finito imprime virtualmente uma carga ao fragmento ósseo (setas amarelas). A retirada das forças de compressão faz com que o material retorne ao seu formato original. **(C)** Exemplo do resultado de uma análise com o método do elemento finito. Em vermelho, áreas submetidas a maior estresse, em verde áreas sob menor estresse [Fonte: Fuller *et al.*, 2015]

3.2.4.3 Grupo controle para parâmetros sistêmicos da HR-pQCT

Os parâmetros obtidos por HR-pQCT na região distal do rádio e tíbia foram comparados com parâmetros de mulheres saudáveis pareadas por idade e IMC (Alvarenga *et al.*, 2017), na proporção de 1 paciente com AR (n = 80) para 2 controles saudáveis (n = 160), respectivamente.

3.2.4.4 Avaliação do envolvimento ósseo localizado por HR-pQCT

O exame de HR-pQCT foi realizado nas regiões de 2ª e 3ª articulações MCF e 2ª e 3ª articulações IFP (Figuras 6A e 6B) para identificar erosões (lesões catabólicas) e osteófitos (lesões anabólicas). As imagens foram avaliadas usando um visualizador de imagem digital e comunicação em medicina de código aberto (software OsiriX Lite, v.11.0.2 32 bit para Mac iOS) e foram avaliadas de forma independente e cega (Figueiredo *et al.*, 2021b). Erosões foram definidas como rupturas na cortical óssea, que eram visíveis em pelo menos dois planos (Stach *et al.*, 2010). Osteófitos foram definidos como protrusões ósseas emergindo da cortical óssea (Stach *et al.*, 2010). Para a localização exata das lesões ósseas, as cabeças metacarpais e as bases falângicas das articulações MCF e IFP foram divididas em 4 quadrantes (I = palmar, II = ulnar, III = dorsal e IV = radial) (Figura 7). O número de lesões ósseas em cada quadrante foi contado. Em um quadrante com mais de uma erosão ou osteófito, apenas o tamanho da maior lesão foi medido (Figueiredo *et al.*, 2016; Figueiredo *et al.*, 2018; Figueiredo *et al.*, 2021b). Após a identificação, as erosões ósseas foram delineadas semiautomaticamente pelo operador, para que o volume total da erosão fosse calculado automaticamente pelo software

OsiriX, e o resultado registrado em milímetros cúbicos. O volume de osteófito foi avaliado seguindo o mesmo método de análise de volume de erosão e registrado em milímetros cúbicos Figueiredo *et al.*, 2021b).

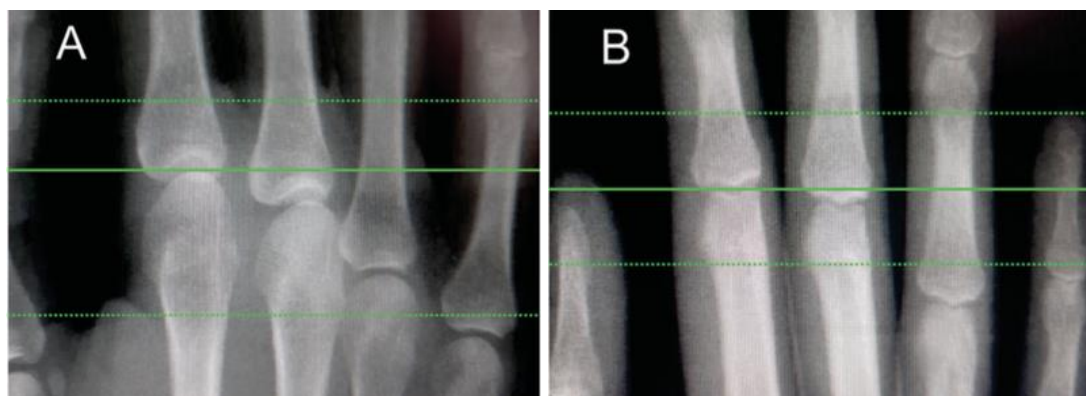


Figura 6 - Radiografias geradas pela HR-pQCT para a região de interesse avaliada (região entre as linhas pontilhadas). O operador posiciona a linha de referência (linha contínua) no ponto médio da superfície articular côncava na base da cabeça do 2º metacarpo, estendendo-se 9,02 mm na direção distal e 18,04 mm na direção proximal (A). Para avaliação das articulações interfalângicas proximais, a linha de referência é colocada na 2ª falange proximal, estendendo-se 9,02 mm em ambas as direções (B) [Fonte: Figueiredo *et al.*, 2021a]

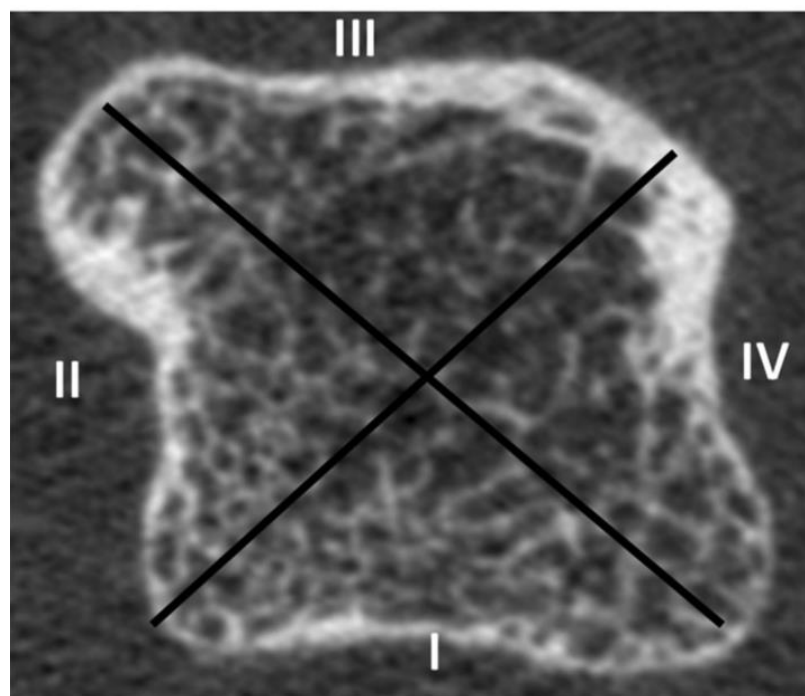


Figura 7 - Varredura da 2ª cabeça do metacarpo pela HR-pQCT, com divisão anatômica em quatro quadrantes: I (palmar), II (ulnar), III (dorsal) e IV (radial) [Fonte: Figueiredo *et al.*, 2021a]

3.3 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas com o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS for Windows, 22.0, SPSS Inc). Os resultados serão apresentados como média $\pm$ DP para variáveis contínuas e como porcentagem para variáveis categóricas. As variáveis quantitativas foram analisadas pelo teste t de Student (distribuição normal) ou teste de Mann-Whitney (distribuição não normal). As associações entre as variáveis categóricas foram avaliadas com o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Regressões logísticas múltiplas foram realizadas usando a presença de erosão e presença de osteófito como variáveis dependentes e parâmetros de HR-pQCT na região de rádio e tíbia como variáveis independentes, com ajuste para variáveis clínicas e laboratoriais que apresentaram nível descritivo na análise univariada abaixo de 0,10 ($p < 0,10$). Osteófitos (número e volume) foram correlacionados com parâmetros clínicos e de HR-pQCT no rádio e tíbia distais, utilizando coeficiente de correlação de Pearson para os dados que estavam em conformidade com a normalidade e o coeficiente de correlação de Spearman para os dados com distribuição não normal. Modelos lineares generalizados foram realizados com distribuição de Poisson ou gamma, conforme apropriado, para examinar os efeitos de variáveis clínicas e parâmetros de HR-pQCT (no rádio e tíbia) sobre o volume de osteófito, com ajustes para variáveis clínicas que apresentaram nível descritivo na análise univariada abaixo de 0,10 ($p < 0,10$) na análise não ajustada. Significância estatística foi considerada para valores de p menores que 0,05.

4 RESULTADOS

4.1 Achados clínicos e laboratoriais

As pacientes tinham média de idade de $39,4 \pm 6,7$ anos e 60% se autorreferiram como brancas. Em relação às características clínicas, a média de tempo de doença foi de $9,8 \pm 5,3$ anos, 85% apresentavam FR positivo e 82,5% anti-CCP positivo (Tabela 1). As principais comorbidades relatadas foram obesidade (68,7%), hipertensão arterial sistêmica (18,7%) e dislipidemia (11,2%). Dez por cento das pacientes eram tabagistas.

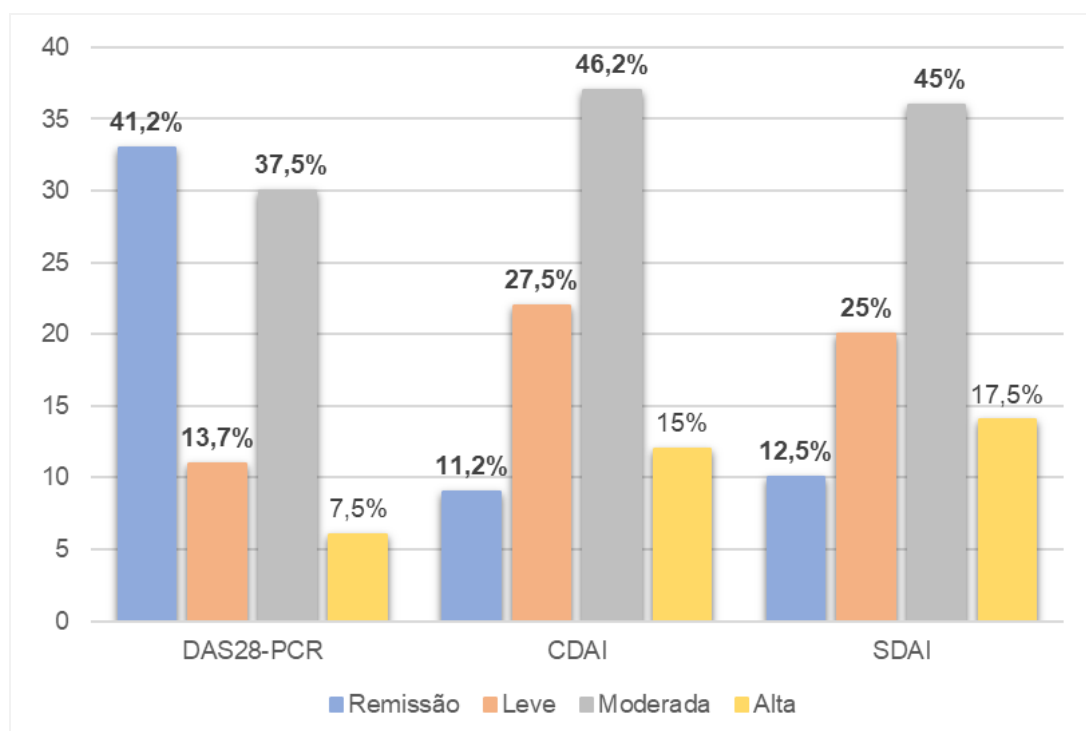
Tabela 1 - Dados clínico-laboratoriais das pacientes com AR participantes do estudo

Parâmetros	Artrite reumatoide (n = 80)
Sexo feminino, n (%)	100
Idade, anos	$39,4 \pm 6,7$
Raça branca, n (%)	48 (60)
Peso, kg	$72,2 \pm 14,3$
Altura, m	$1,60 \pm 0,06$
IMC, kg/m^2	$28,0 \pm 5,2$
Tempo de doença, anos	$9,8 \pm 5,3$
Idade ao diagnóstico, anos	$29,8 \pm 6,5$
Fator reumatoide positivo, n (%)	68 (85)
Anti-CCP, n (%)	66 (82,5)
Fator reumatoide e anti-CCP, n (%)	59 (73,8)

AR = artrite reumatoide; IMC = índice de massa corpórea; anti-CCP = anticorpos contra proteínas citrulinadas cíclicas. Os dados são expressos em n (%) ou média $\pm$ desvio padrão.

As pacientes tinham uma média de PCR de 6,8 mg/L $\pm$ 10 mg/L (valor de referência < 5 mg/L). Em relação aos escores de atividade da doença, a média de DAS28-PCR foi de 3,0 $\pm$ 1,3, CDAI de 14,7 $\pm$ 12,4 e SDAI de 15,4 $\pm$ 12,8, indicando atividade de doença leve (DAS28-PCR) a moderada (CDAI e SDAI). O Gráfico 1 aponta a frequência de pacientes em remissão e atividade de doença (leve, moderada ou alta), em relação ao DAS28-PCR, CDAI e SDAI.

Gráfico 1 - Frequência de mulheres pré-menopausadas com AR de longa duração, quanto à atividade de doença, em relação ao DAS28-PCR, CDAI e SDAI



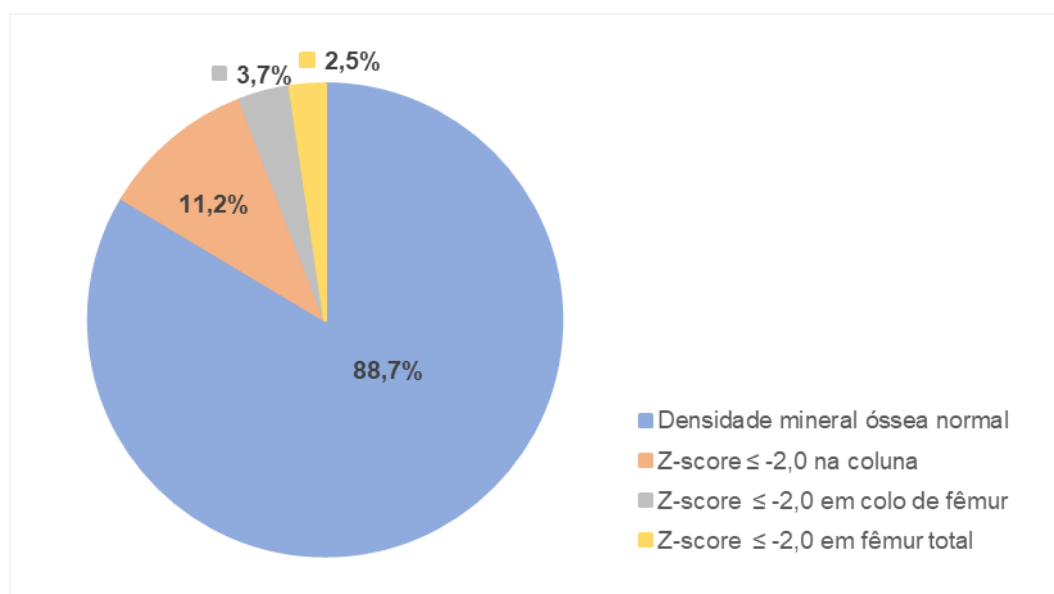
AR = artrite reumatoide; DAS28 = Escore de Atividade de Doença em 28 Articulações; CDAI = Índice Clínico de Atividade de Doença; SDAI = Índice Simplificado de Atividade de Doença.

Aproximadamente um terço das pacientes estava em uso de anti-inflamatórios não esteroidais (31,2%), 60% metotrexato, 60% prednisona ($\leq 7,5$ mg/dia, $5,3 \pm 1,2$ mg/dia no momento da avaliação) e 35% em uso de imunobiológicos (Inibidores do TNF α em 57% das pacientes em uso de imunobiológico). Todas as pacientes negaram fratura periférica ou vertebral prévias.

4.2 Avaliações por DXA

Em relação aos dados obtidos pela DXA, nove pacientes (11,2%) apresentaram Z-score $\leq -2,0$, isto é, baixa massa óssea para a idade: 11,2% tinham Z-score $\leq -2,0$ em região de coluna lombar, 3,7% no colo do fêmur e 2,5% no fêmur total (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Frequência de mulheres pré-menopausadas com AR de longa duração avaliadas, em relação à densidade mineral óssea



AR = artrite reumatoide.

A avaliação da fratura vertebral por VFA identificou 15 pacientes (18,7%) com fratura vertebral, a maioria delas com DXA normal (82,5%). Todas as fraturas foram classificadas como grau 1, assintomáticas e confirmadas com radiografia de coluna. A maioria das pacientes teve fratura torácica (80%) e 60% das pacientes tiveram fratura em dois ou mais corpos vertebrais. Não foram observadas diferenças significativas em relação aos parâmetros clínicos, laboratoriais, de DMO e HR-pQCT nos grupos com fratura e sem fratura vertebral.

4.3 Mensurações por HR-pQCT

4.3.1 Parâmetros ósseos analisados por HR-pQCT em pacientes com AR comparado com controles saudáveis

Pacientes com AR apresentaram comprometimento dos parâmetros trabeculares, corticais e biomecânicos avaliados por HR-pQCT em ambos os sítios periféricos (rádio e tíbia distais), em comparação com controles saudáveis pareados por sexo, idade e IMC (Tabela 2).

Tabela 2 - Parâmetros obtidos por HR-pQCT em mulheres pré-menopausadas com AR de longa duração, comparadas com controles saudáveis pareados por sexo, idade e IMC

Parâmetros	Artrite reumatoide (n = 80)	Controles (n = 160)	P
Idade, anos $\pm$ DP	39,43 $\pm$ 6,65	39,34 $\pm$ 7,47	0,58
IMC, kg/m ²	28,0 $\pm$ 5,2	28,1 $\pm$ 5,0	0,90
Rádio distal			
Densidade			
Tb.vBMD, mgHA/cm ³	150 $\pm$ 41	174 $\pm$ 31	0,001
Ct.vBMD, mgHA/cm ³	989 $\pm$ 69	1023 $\pm$ 43	0,002
Microestrutura			
BV/TV, %	12,50 $\pm$ 3,43	14,50 $\pm$ 2,61	0,001
Tb.N, 1/mm	1,90 $\pm$ 0,35	2,04 $\pm$ 0,26	0,08
Tb.Th, mm	0,06 $\pm$ 0,01	0,07 $\pm$ 0,01	0,002
Tb.Sp, mm	0,472 $\pm$ 0,121	0,427 $\pm$ 0,07	0,06
Ct.Th, mm	0,90 $\pm$ 0,24	0,85 $\pm$ 0,18	0,23
Ct.Po, %	2,60 $\pm$ 2,40	1,37 $\pm$ 0,72	< 0,0001
Biomecânicos			
S, KN/mm	72 $\pm$ 15	78 $\pm$ 14	0,004
F. Load, N	3444 $\pm$ 753	3778 $\pm$ 648	0,001
Tíbia distal			
Densidade			
Tb.vBMD, mgHA/cm ³	143 $\pm$ 35	157 $\pm$ 34	0,01
Ct.vBMD, mgHA/cm ³	985 $\pm$ 45	1017 $\pm$ 34	< 0,0001
Microestrutura			
BV/TV, %	12,00 $\pm$ 2,0	13,00 $\pm$ 2,8	0,01
Tb.N, 1/mm	1,67 $\pm$ 0,30	1,74 $\pm$ 0,33	0,17
Tb.Th, mm	0,070 $\pm$ 0,013	0,076 $\pm$ 0,014	0,07
Tb.Sp, mm	0,540 $\pm$ 0,112	0,513 $\pm$ 0,114	0,21
Ct.Th, mm	1,16 $\pm$ 0,18	1,26 $\pm$ 0,17	0,004
Ct.Po, %	3,4 $\pm$ 1,6	2,6 $\pm$ 1,0	0,001
Biomecânicos			
S, KN/mm	188 $\pm$ 32	204 $\pm$ 30	0,001
F. Load, N	8987 $\pm$ 1515	9738 $\pm$ 1404	0,001

HR-pQCT = tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução; AR = artrite reumatoide; IMC = índice de massa corpórea. Tb.vBMD = densidade mineral óssea volumétrica trabecular; Ct.vBMD = densidade mineral óssea volumétrica cortical; BV/TV = razão entre o volume ósseo e volume tecidual total; Tb.N = número de trabéculas; Tb.Th = espessura trabecular; Tb.Sp = separação de trabéculas; Ct.Th = espessura cortical; Ct.Po = porosidade cortical; S = rigidez óssea; F.load = máxima carga suportada. Os dados são expressos em média $\pm$ desvio padrão.

4.3.2 Envolvimento ósseo localizado avaliado por HR-pQCT em pacientes com AR

Erosões ósseas foram encontradas em 60 pacientes (em 75% das pacientes, total de 201 erosões e $2,5 \pm 2,9$ erosões por paciente). O principal local das erosões ósseas foi a região da MCF (75,6%), especificamente na 2ª e 3ª cabeças MCF. A presença de erosão óssea foi associada à maior positividade para anti-CCP (80,3% *versus* 19,7%, $p = 0,03$). Não houve associação entre erosão e parâmetros clínicos (duração de doença, número de articulações edemaciadas, número de articulações dolorosas, DAS28, CDAI e SDAI) ou outros parâmetros laboratoriais além do anti-CCP (PCR e FR) ($p > 0,05$). Pacientes com fratura vertebral apresentaram maior volume de erosões ósseas ($36,0 \text{ mm}^3 \pm 125,0 \text{ mm}^3$ *versus* $29,3 \text{ mm}^3 \pm 41,2 \text{ mm}^3$, $p = 0,02$), em comparação com pacientes com AR sem fratura vertebral.

Osteófitos foram encontrados em 33 pacientes (em 41,3% das pacientes, total de 99 osteófitos e $1,2 \pm 1,9$ osteófitos por paciente) e também foram mais localizados na 2ª e 3ª cabeças MCF (65,6%).

Pacientes com osteófitos apresentaram maior duração da AR ($11,2 \pm 5,6$ anos *versus* $8,7 \pm 4,9$ anos, $p = 0,03$), maior número de articulações edemaciadas ($5,8 \pm 5,9$ *versus* $2,3 \pm 3,0$, $p = 0,003$), maior número de articulações dolorosas ($4,2 \pm 5,8$ *versus* $1,8 \pm 2,4$, $p = 0,03$) e maiores escores de atividade de doença (DAS28-PCR [$3,5 \pm 1,5$ *versus* $2,7 \pm 1,1$, $p = 0,01$], CDAI [$19,2 \pm 15,9$ *versus* $11,5 \pm 8,0$, $p = 0,01$] e SDAI [$20,0 \pm 16,3$ *versus* $12,1 \pm 8,3$, $p = 0,01$]) em comparação com pacientes sem osteófitos.

Volume de osteófito foi correlacionado positivamente com número de articulações edemaciadas (0,436, $p = 0,001$), número de articulações dolorosas (0,383, $p = 0,02$), CDAI (0,427, $p=0,01$) e SDAI (0,410, $p = 0,02$) e foram maiores nas pacientes com AR com erosão, em contraste com as pacientes sem erosão ($11,6 \text{ mm}^3 \pm 21,8 \text{ mm}^3$ *versus* $0,17 \text{ mm}^3 \pm 0,54 \text{ mm}^3$, $p = 0,001$).

Houve uma associação entre a presença de erosão e a presença de osteófito: osteófitos foram encontradas em 52% ($n = 31$) das pacientes com erosões *versus* 10% ($n = 2$) das pacientes sem erosões ($p = 0,001$).

4.3.3 Relação entre os envoltimentos ósseos sistêmico e localizado avaliados por HR-pQCT

Pacientes com erosão óssea comparadas com pacientes sem erosão apresentaram menor densidade cortical ($980 \text{ mmHA/cm}^3 \pm 72 \text{ mmHA/cm}^3$ *versus* $1021 \text{ mmHA/cm}^3 \pm 47 \text{ mmHA/cm}^3$, $p = 0,03$), maior porosidade cortical ($2,8 \text{ mmHA/cm}^3 \pm 2,5 \text{ mmHA/cm}^3$ *versus* $1,8\% \pm 1,6\%$, $p = 0,04$) e maior espessura trabecular ($0,066 \text{ mm} \pm 0,011 \text{ mm}$ *versus* $0,060 \text{ mm} \pm 0,010 \text{ mm}$, $p = 0,03$) na região do rádio distal. Na tíbia, pacientes com erosão óssea apresentaram menor densidade cortical ($978 \text{ mmHA/cm}^3 \pm 34 \text{ mmHA/cm}^3$ *versus* $1003 \text{ mmHA/cm}^3 \pm 34 \text{ mmHA/cm}^3$, $p = 0,04$) e maior porosidade cortical ($3,7\% \pm 1,6\%$ *versus* $2,7\% \pm 1,6\%$, $p = 0,01$) na tíbia (Tabela 3).

Tabela 3 - Associação entre presença de erosão óssea e parâmetros de HR-pQCT em região de rádio e tíbia em mulheres pré-menopausadas com AR de longa duração

Parâmetros	Erosão (n = 60)	Sem erosão (n = 20)	P
<i>Rádio distal</i>			
Tb.vBMD, mg HA/cm ³	154 ± 44	137 ± 25	0,12
Ct.vBMD, mg HA/cm ³	980 ± 72	1021 ± 47	0,03
BV/TV, %	12,84 ± 3,70	11,48 ± 2,00	0,13
Tb.N, 1/mm	1,90 ± 0,37	1,91 ± 0,27	0,97
Tb.Th, mm	0,066 ± 0,011	0,060 ± 0,010	0,03
Tb.Sp, mm	0,47 ± 0,13	0,47 ± 0,07	0,96
Ct.Th, mm	0,88 ± 0,22	0,94 ± 0,27	0,31
Ct.Po, %	2,8 ± 2,5	1,8 ± 1,6	0,04
S, kN/mm	73 ± 17	70 ± 8	0,29
F.load, N	3478 ± 834	3333 ± 382	0,30
<i>Tíbia distal</i>			
Tb.vBMD, mg HA/cm ³	143 ± 38	150 ± 32	0,48
Ct.vBMD, mg HA/cm ³	978 ± 34	1003 ± 34	0,04
BV/TV, %	11,84 ± 3,00	12,52 ± 2,70	0,39
Tb.N, 1/mm	1,67 ± 0,31	1,68 ± 0,28	0,82
Tb.Th, mm	0,07 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,23
Tb.Sp, mm	0,54 ± 0,12	0,53 ± 0,08	0,74
Ct.Th, mm	1,17 ± 0,18	1,16 ± 0,19	0,84
Ct.Po, %	3,7 ± 1,6	2,7 ± 1,6	0,01
S, kN/mm	188 ± 33	191 ± 30	0,75
F.load, N	8987 ± 1570	9140 ± 1371	0,70

HR-pQCT = tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução; AR = artrite reumatoide; Tb.vBMD = densidade mineral óssea volumétrica trabecular; Ct.vBMD = densidade mineral óssea volumétrica cortical; BV/TV = razão entre o volume ósseo e volume tecidual total; Tb.N = número de trabéculas; Tb.Th = espessura trabecular; Tb.Sp = separação de trabéculas; Ct.Th = espessura cortical; Ct.Po = porosidade cortical; S = rigidez óssea; F.load = máxima carga suportada. Os dados são expressos em média ± desvio padrão.

Modelos de regressão logística múltipla utilizando a presença de erosão como variável dependente, ajustado para a presença de anti-CCP, mostrou que a presença de erosão permaneceu associada com menor

densidade cortical ($p = 0,045$) e maior espessura trabecular ($p = 0,03$) no rádio distal; e com maior porosidade cortical ($p = 0,03$) e com tendência à menor densidade cortical ($p = 0,054$) na tíbia (Tabela 4).

Tabela 4 - Modelo múltiplo para explicar presença de erosão em mulheres pré-menopausadas com AR de longa duração

Variáveis	OR	IC (95%)		P
		Inferior	Superior	
Ct.vBMD, mg HA/cm ³ , rádio (x100)	0,29	0,09	0,98	0,045
Ct.Po, %, rádio (x0,01)	1,30	0,90	1,86	0,16
Tb.Th, mm, rádio (x0,01)	1,99	1,08	3,68	0,03
Ct.vBMD, mg HA/cm ³ , tíbia (x100)	0,23	0,05	1,02	0,054
Ct.Po, %, tíbia (x0,01)	1,68	1,06	2,66	0,03

Cada variável ajustada para anti-CCP, usando regressão logística múltipla. AR = artrite reumatoide; Ct.vBMD = densidade mineral óssea volumétrica cortical, Ct.Po = porosidade cortical, Tb.Th = espessura trabecular.

A Figura 8 ilustra a associação entre erosão e porosidade cortical na tíbia em duas pacientes com AR pareadas por idade e duração de doença (A, B, C - Paciente 1: 39 anos, 8 anos de AR, erosões na 2^a e 3^a articulação MCF e porosidade cortical aumentada [5,2%] *versus* D, E, F - Paciente 2: 37 anos, 8 anos de AR, ausência de erosões na 2^a e 3^a articulação MCF e porosidade cortical adequada [1,5%]) (Figura 8).

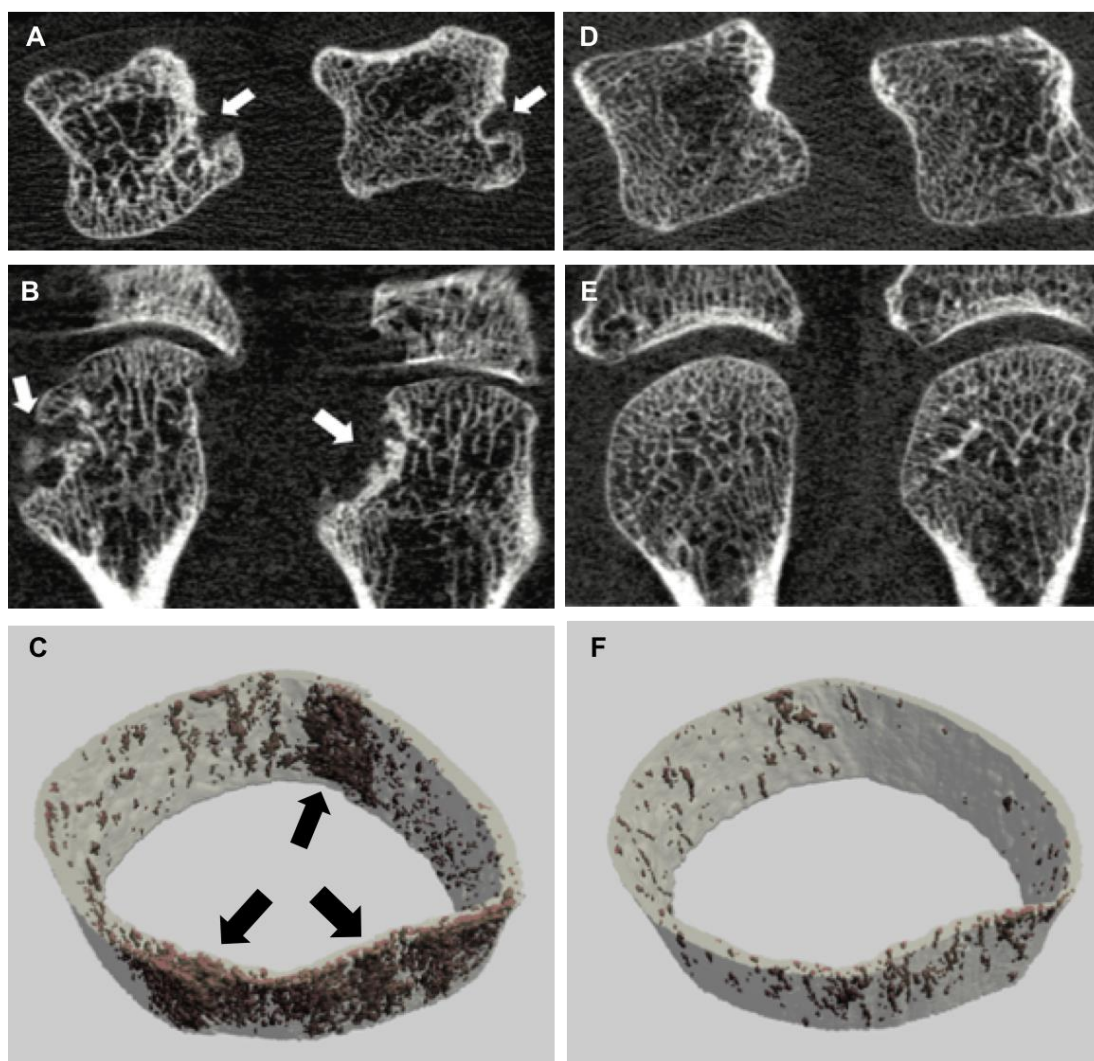


Figura 8 - Representação da associação entre erosão óssea na 2ª e 3ª articulações metacarpofalângicas (MCF) e porosidade cortical na tíbia distal, em duas pacientes com artrite reumatoide (AR) pareadas por idade e duração da doença. A, B, C: Paciente 1) 39 anos e 8 anos de AR. Presença de erosões (setas brancas) na 2ª e 3ª MCF (A: plano axial e B: plano coronal) e porosidade cortical aumentada (setas pretas) (C). D, E, F: Paciente 2) 37 anos, 8 anos de AR. Ausência de erosão em 2ª e 3ª articulações MCF (D: plano axial e E: plano coronal) e porosidade cortical adequada (F)

O volume de osteófito foi correlacionado positivamente com densidade trabecular (0,392, $p = 0,02$), BV/TV (0,392, $p = 0,02$), número de trabéculas (0,381, $p = 0,03$), rigidez óssea (0411, $p = 0,02$) e F.load (0,419, $p = 0,01$), e negativamente com separação trabecular (-0,364, $p = 0,04$) no rádio (Tabela 5). Modelos múltiplos para explicar o volume de osteófito

mostraram que todos os parâmetros da HR-pQCT permaneceram estatisticamente significantes após ajustes para características clínicas relevantes ($p < 0,05$) (Tabela 6).

Tabela 5 - Correlação entre volume de osteófito e parâmetros de envolvimento ósseo sistêmico avaliados simultaneamente por HR-pQCT em mulheres pré-menopausadas com AR de longa duração

Parâmetros	Volume de osteófito	P
<i>Rádio distal</i>		
Tb.vBMD, mg HA/cm ³	0,392	0,02
Ct.vBMD, mg HA/cm ³	-0,120	0,52
BV/TV, %	0,392	0,02
Tb.N, 1/mm	0,381	0,03
Tb.Th, mm	0,221	0,22
Tb.Sp, mm	-0,364	0,04
Ct.Th, mm	0,302	0,09
Ct.Po, %	0,188	0,30
S, kN/mm	0,411	0,02
F.load, N	0,419	0,01
<i>Tíbia distal</i>		
Tb.vBMD, mg HA/cm ³	0,076	0,67
Ct.vBMD, mg HA/cm ³	0,162	0,39
BV/TV, %	0,122	0,51
Tb.N, 1/mm	0,101	0,57
Tb.Th, mm	0,056	0,76
Tb.Sp, mm	-0,048	0,79
Ct.Th, mm	-0,042	0,81
Ct.Po, %	-0,089	0,62
S, kN/mm	-0,010	0,95
F.load, N	-0,008	0,96

HR-pQCT = tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução; AR = artrite reumatoide; Tb.vBMD = densidade mineral óssea volumétrica trabecular; Ct.vBMD = densidade mineral óssea volumétrica cortical; BV/TV = razão entre o volume ósseo e volume tecidual total; Tb.N = número de trabéculas; Tb.Th = espessura trabecular; Tb.Sp = separação de trabéculas; Ct.Th = espessura cortical; Ct.Po = porosidade cortical; S = rigidez óssea; F.load = máxima carga suportada.

Tabela 6 - Modelo múltiplo para explicar volume de osteófito em mulheres pré-menopausadas com AR de longa duração

Variável	Fator	Coeficiente	Erro Padrão	IC (95%)		P
				Inferior	Superior	
Volume de osteófito	Número de articulações edemaciadas	-0,21	2,72	-5,54	5,12	0,94
	Número de articulações dolorosas	-1,52	1,62	-4,69	1,65	0,34
	CDAI	0,75	1,40	-2,00	3,50	0,59
	Tb.vBMD, mg Hg/cm ³ , rádio	0,15	0,07	0,00	0,29	0,04
	BV/TV, %, rádio (x0.01)	1,75	0,87	0,03	3,46	0,04
	Tb.N, 1/mm, rádio	14,38	3,53	7,46	21,30	<0,001
	Tb.Sp, mm, rádio (x0.01)	-0,25	0,06	-0,37	-0,12	<0,001
	S, kN/mm, radio	0,49	0,21	0,07	0,91	0,02
	F.load, N, rádio (x100)	10,04	4,46	1,31	18,77	0,02

Modelos lineares generalizados para volume de osteófito, ajustados para as variáveis que apresentaram nível descritivo inferior a 0,10 na análise não ajustada ($p < 0,10$). AR = artrite reumatoide CDAI = Índice Clínico de Atividade de Doença; Tb.vBMD = densidade mineral óssea volumétrica trabecular; BV/TV = razão entre o volume ósseo e volume tecidual total; Tb.N = número de trabéculas; Tb.Sp = separação de trabéculas; S = rigidez óssea; F.load = máxima carga suportada.

A presença de osteófitos foi associada principalmente à presença de parâmetros clínicos. Regressões logísticas múltiplas usando a presença de osteófitos como variável dependente, com ajuste para duração da doença, número de articulações edemaciadas, número de articulações dolorosas e CDAI, mostraram que nenhuma das variáveis da HR-pQCT influenciou estatisticamente a presença de osteófitos ($p > 0,05$), e apenas a duração da doença ($p = 0,04$) e o número de articulações edemaciadas ($p = 0,04$) permaneceram associados à presença de osteófito. A cada ano a mais de doença, houve aumento de 10,7% na chance de ter osteófito, e a cada articulação edemaciada, houve um aumento de 31,6% na chance de ter osteófito, independentemente das demais características avaliadas (Tabela 7).

Tabela 7 - Modelo múltiplo para explicar presença de osteófito em mulheres pré-menopausadas com AR de longa duração

Variáveis	OR	IC (95%)		P
		Inferior	Superior	
Duração da doença	1,107	1,004	1,219	0,04
Número de articulações edemaciadas	1,316	1,001	1,731	0,04
Número de articulações dolorosas	1,167	0,870	1,566	0,30
CDAI	0,935	0,811	1,078	0,35
Ct.vBMD, mg HA/cm ³ , rádio (x100)	0,746	0,336	1,658	0,47
Ct.Po, %, rádio (x0.01)	1,171	0,932	1,472	0,17

Cada variável ajustada para duração de doença, número de articulações edemaciadas, número de articulações dolorosas e CDAI, usando regressão logística múltipla. AR = artrite reumatoide; CDAI = Índice Clínico de Atividade de Doença, Ct.vBMD = densidade mineral óssea volumétrica cortical; Ct.Po = porosidade cortical.

4.4 Medicações

O uso de glicocorticoide foi associado ao comprometimento do osso trabecular na tíbia. Pacientes em uso de glicocorticoide apresentaram menor densidade óssea trabecular ($138 \text{ mmHA/cm}^3 \pm 38 \text{ mmHA/cm}^3$ *versus* $156 \text{ mmHA/cm}^3 \pm 32 \text{ mmHA/cm}^3$, $p = 0,03$ na tíbia, em comparado com pacientes com AR sem uso de glicocorticoide (Tabela 8). Não houve diferença em relação a dados de HR-pQCT de pacientes com e sem AINE, e com e sem drogas modificadoras do curso da doença (sintéticos ou biológicos).

Tabela 8 - Associação entre uso de glicocorticoide e parâmetros de HR-pQCT em mulheres pré-menopausadas com AR de longa duração

Parâmetros	Com glicocorticoide (n = 48)	Sem glicocorticoide (n = 12)	P
Rádio distal			
Tb.vBMD, mg HA/cm ³	149 ± 36	151 ± 48	0,86
Ct.vBMD, mg HA/cm ³	988 ± 80	993 ± 50	0,75
BV/TV, %	12,0 ± 3,0	13,0 ± 4,0	0,83
Tb.N, 1/mm	1,89 ± 0,32	1,94 ± 0,40	0,59
Tb.Th, mm	0,066 ± 0,011	0,064 ± 0,012	0,57
Tb.Sp, mm	0,48 ± 0,13	0,45 ± 0,1	0,31
Ct.Th, mm	0,90 ± 0,21	0,91 ± 0,27	0,86
Ct.Po, %	2,8 ± 2,6	2,2 ± 1,8	0,23
S, kN/mm	73 ± 14	71 ± 18	0,60
F.load, N	3475 ± 693	3399 ± 845	0,66
Tíbia distal			
Tb.vBMD, mg HA/cm ³	138 ± 38	156 ± 32	0,03
Ct.vBMD, mg HA/cm ³	986 ± 47	982 ± 44	0,72
BV/TV, %	11,0 ± 3,0	13,0 ± 2,0	0,05
Tb.N, 1/mm	1,63 ± 0,30	1,74 ± 0,28	0,10
Tb.Th, mm	0,07 ± 0,015	0,075 ± 0,013	0,20
Tb.Sp, mm	0,55 ± 0,11	0,52 ± 0,11	0,14
Ct.Th, mm	1,16 ± 0,18	1,18 ± 0,19	0,66
Ct.Po, %	3,6 ± 1,8	3,3 ± 1,5	0,35
S, kN/mm	184 ± 31	197 ± 34	0,07
F.load, N	8776 ± 1438	9395 ± 1576	0,07

HR-pQCT = tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução; AR = artrite reumatoide; Tb.vBMD = densidade mineral óssea volumétrica trabecular; Ct.vBMD = densidade mineral óssea volumétrica cortical; BV/TV = razão entre o volume ósseo e volume tecidual total; Tb.N = número de trabéculas; Tb.Th = espessura trabecular; Tb.Sp = separação de trabéculas; Ct.Th = espessura cortical; Ct.Po = porosidade cortical; S = rigidez óssea; F.load = máxima carga suportada. Os dados são expressos em média ± desvio padrão.

5 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a avaliar o envolvimento ósseo sistêmico e localizado simultaneamente, em mulheres pré-menopausadas com AR de longa duração, por HR-pQCT. Ao contrário da maioria dos estudos com AR, que avaliou pacientes com doença precoce, este trabalho estudou pacientes com AR de longa data, excluindo fatores de confusão para perda óssea, como a menopausa. Além disso, as pacientes do presente estudo apresentaram alta prevalência de FR e anti-CCP positivos, classicamente associados a um curso mais grave da AR (Vencovský *et al.*, 2003; Smolen *et al.*, 2018). O foco deste estudo foi avaliar a relação entre o envolvimento ósseo sistêmico e localizado nesta população particular de pacientes com AR.

Os achados deste trabalho mostram uma nova evidência de que mulheres na pré-menopausa com AR de longa duração apresentaram fragilidade óssea em sítios periféricos (rádio e tíbia distais), em comparado com controles femininos saudáveis pareados por idade e IMC, expandindo os dados já descritos em mulheres na pós-menopausa (Kocijan *et al.*, 2014). Além disso, pacientes pré-menopausadas com AR apresentaram comprometimento dos parâmetros de DMO volumétrica, microestrutura e resistência óssea no rádio e tíbia distais em relação aos controles saudáveis. Observou-se também que mulheres pré-menopausadas com AR apresentaram maior porosidade cortical, o que poderia resultar em

parâmetros de resistência óssea prejudicados, em concordância com Zhu *et al.* (2013), que relataram que a porosidade cortical é a variável mais importante no comprometimento ósseo avaliado por HR-pQCT em mulheres com AR na pós-menopausa. Estes dados corroboram que o envolvimento ósseo na AR não se restringe ao osso subcondral, mas também a um envolvimento sistêmico do tecido ósseo, com alterações na microarquitetura óssea, redução da massa óssea e fragilidade óssea (Haugeberg *et al.*, 2000; Heinlen e Humphrey, 2017).

Pela primeira vez, foi também demonstrada uma relação entre erosões ósseas e comprometimento ósseo sistêmico cortical em sítios periféricos. O volume de osteófito foi correlacionado positivamente com melhores parâmetros trabeculares no rádio avaliados por HR-pQCT.

Em relação às erosões, observou-se a associação entre erosões ósseas com menor densidade cortical e maior porosidade cortical em ambos os sítios periféricos. Esses achados apoiam a relação entre o envolvimento ósseo localizado e sistêmico. Estudos prévios relataram a associação entre a DMO da mão e erosões ósseas em pacientes com AR, achados já esperados pela proximidade das erosões com a região de avaliação da DMO (Deodhar *et al.*, 1994; Ardicoglu *et al.*, 2001; Hill *et al.*, 2010). Diferentemente, Rossini *et al.* (2011) observaram uma relação entre erosão óssea focal observada em radiografias da mão e menor DMO na coluna lombar e fêmur total.

Observou-se uma associação entre erosão e osteófito, sugerindo um possível papel dos osteófitos no reparo das erosões ósseas em pacientes com AR (Schett e Gravallesse, 2012). A literatura mostra que o reparo

espontâneo de erosões ósseas na AR é raro, possivelmente devido à falha na via Wnt de formação óssea (Delgado-Calle *et al.*, 2017; Panagopoulos e Lambrou, 2018; Cici *et al.*, 2019). A histopatologia do tecido sinovial em um modelo experimental murino de AR mostrou um aumento de osteoclastos em erosões ósseas e uma diminuição de osteoblastos maduros (Walsh *et al.*, 2009). Como pacientes do presente estudo apresentavam doença de longa duração e estavam em uso de tratamento adequado para a AR (estratégias *treat to target*), o reparo poderia se manifestar como aposição de novo tecido ósseo e formação de osteófitos na base da erosão (Finzel *et al.*, 2011; Schett e Gravallese, 2012). Além disso, os osteófitos também foram associados a um maior número de articulações edemaciadas e dolorosas e escores leves a moderados de atividade de doença, possivelmente devido a um processo de osteoartrite secundário ou a uma atividade leve persistente em pacientes com AR de longa data. Interessantemente, Zhu *et al.* (2013) relataram que a maior porosidade cortical na AR estava associada a pacientes com aposição óssea periosteal exagerada, o que poderia significar osteoartrite secundária.

Neste estudo, a maioria das pacientes com AR apresentou DMO normal avaliada por DXA. De fato, a DXA não foi capaz de discriminar pacientes com AR com e sem fratura, o que sugere que a deterioração da microestrutura óssea seja o principal determinante do risco de fratura nestas pacientes. Foi relatado que 18,7% das pacientes com AR apresentaram fratura vertebral, semelhante à prevalência de fratura vertebral na literatura, que varia de 13% a 47% (Mohammad *et al.*, 2014; Omata *et al.*, 2014).

Ressalta-se que as pacientes eram mulheres na pré-menopausa e em uso de baixas doses de glicocorticoide, ao contrário de estudos anteriores, que analisaram a prevalência de fratura vertebral principalmente em mulheres mais velhas, na pós-menopausa e em uso de doses maiores de glicocorticoide (Mohammad *et al.*, 2014; Omata *et al.*, 2014).

Chama a atenção que as pacientes com fratura vertebral tiveram um maior volume de erosão óssea nas articulações MCF e IFP avaliadas por HR-pQCT, em comparação com pacientes sem fratura vertebral, relacionando a gravidade da doença erosiva na AR com o risco de fraturas vertebrais em mulheres na pré-menopausa.

Os pontos fortes do presente estudo foram a avaliação do envolvimento ósseo sistêmico e localizado, utilizando uma metodologia de ponta, a HR-pQCT, diferentemente dos estudos anteriores que avaliaram por DXA e escore radiográfico (Ardicoglu *et al.*, 2001; Gong *et al.*, 2019). Destaca-se também a seleção de uma população sem outros fatores de risco potenciais para perda óssea, como menopausa e altas doses de glicocorticoide. As limitações foram o delineamento transversal e o número da amostra, atendendo aos critérios de exclusão para evitar a influência de fatores de confusão para a perda óssea.

6 CONCLUSÃO

Os achados deste trabalho mostram que mulheres na pré-menopausa com AR de longa duração apresentam fragilidade óssea em sítios periféricos (rádio e tíbia distais), em comparação com controles saudáveis pareados por sexo, idade e índice de massa corpórea. Além disso, observou-se uma estreita relação entre lesões catabólicas (erosões) e fragilidade óssea no compartimento cortical e lesões anabólicas (osteófitos) com reparo trabecular.

Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

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

2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº: APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

Avaliação de parâmetros do metabolismo ósseo por HR-pQCT e histomorfometria na artrite reumatoide e na artrite idiopática juvenil e associação com variáveis clínicas e genéticas.

2. PESQUISADOR: Prof Dra Rosa Maria Rodrigues Pereira

CARGO/FUNÇÃO: Professora Titular

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 45920/SP

UNIDADE DO HCFMUSP: Ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas de São Paulo da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Laboratório de Metabolismo Ósseo da Disciplina de Reumatologia (LIM-17) da FMUSP.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:RISCO MÍNIMO ☐RISCO MÉDIO ☐RISCO BAIXO ☒RISCO MAIOR ☐**4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 5 anos**

Prezado senhor(a), como você tem Artrite reumatoide (Artrite reumatoide juvenil), e esta doença pode levar a problemas nos seus ossos, você está sendo convidado (a) a participar desse estudo que avaliará o seu osso na região da mão, da coluna e do quadril através da densitometria óssea e exame de tomografia periférica de osso (exame da mão e perna).

O exame de densitometria óssea da coluna e quadril e a tomografia computadorizada de mão e perna apresentam risco mínimos. A quantidade de radiação dos 4 exames é menor do que um RX de tórax.

Além disso, também será realizada uma biópsia de osso (retirada de um pequeno fragmento de osso) na região do quadril, no caso de você ter fratura ou osteoporose no exame de densitometria. Para realização deste exame será necessária a realização de anestesia local. O risco da realização da biópsia é baixo, pode haver a possibilidade de pequenos hematomas na região e um pouco de dor, devendo permanecer em observação médica por 2-4 horas após a biópsia.

Também será coletado uma amostra de exame sangue (20 ml, que corresponde a 2 colheres de sopa). Uma parte do sangue coletado poderá ficar armazenado para investigações futuras. O maior desconforto será no momento da coleta de sangue, que será realizada na veia do braço podendo causar dor e manchas arroxeadas, porém este procedimento não trará nenhum risco à sua saúde. Para a coleta serão utilizados somente materiais esterilizados e descartáveis.

Não existe benefício direto para o participante, isto é, não será dado dinheiro para as despesas pessoais do paciente em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação em dinheiro para a sua participação. Participando deste estudo, o voluntário estará contribuindo enormemente para o avanço da pesquisa e na busca de um melhor entendimento desta doença.

Não há procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente possa optar.

O paciente terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores: **Os resultados poderão ser fornecidos periodicamente e a qualquer momento; e, se desejar, poderá deixar de participar do estudo**, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição, sendo sua participação neste trabalho confidencial, e sua identidade mantida em sigilo.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas: **A principal investigadora é a Prof Dra Rosa Maria Rodrigues Pereira que pode ser encontrada no Ambulatório de Reumatologia - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 – 5º andar – Bloco 4A – Cerqueira César, fone (11)26616105.**

Se houver alguma dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: **cappesq@hcnet.usp.br**.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **Avaliação de parâmetros do metabolismo ósseo por HR-pQCT e histomorfometria na artrite reumatoide e na artrite idiopática juvenil e associação com variáveis clínicas e genéticas.**

Eu discuti com a Dra Rosa Maria Rodrigues Pereira ou com a Dra Mariana Ortega Perez sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os objetivos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de sigilo e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

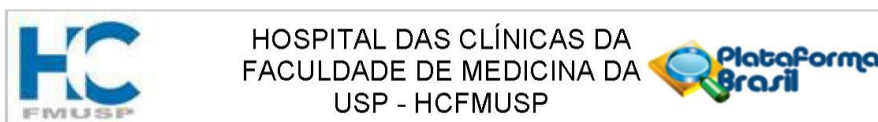
Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Anexo B - Aprovação pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq # 1.412.451)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DO METABOLISMO ÓSSEO POR HR-pQCT E HISTOMORFOMETRIA NA ARTRITE REUMATOIDE E NA ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL E ASSOCIAÇÃO COM VARIÁVEIS CLÍNICAS E GENÉTICAS

Pesquisador: Rosa Maria Rodrigues Pereira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 51178115.1.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.412.451

Apresentação do Projeto:

Estudo que visa a avaliação do comprometimento ósseo e base genética de indivíduos com artrite reumatoide e artrite idiopática juvenil.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliação do comprometimento ósseo de pacientes com artrite reumatoide (n=90) ou artrite idiopática juvenil (n=60), por densitometria óssea, escore trabecular ósseo, tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução e histomorfometria óssea com associação genótipo-fenótipo. Identificação de componentes genéticos associados à essas doenças (microarray e análise de metilação de DNA)

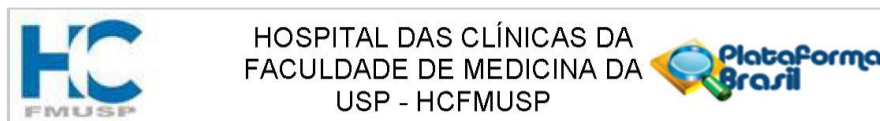
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Poderá haver benefício direto, com otimização do tratamento dos pacientes. Risco baixo

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Serão avaliados todos os pacientes com diagnóstico de AR e adultos com AIJ forma poliarticular, do sexo feminino, com idade entre 18-50 anos, em seguimento atual nos Ambulatórios de Artrite Reumatoide (responsável pela seleção e avaliação: Dr Diogo Domiciano) e Doenças Reumatológicas Iniciadas na Infância (responsável pela seleção e avaliação: Dra Nadia Emi Aikawa e Dra Ana Paula

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SÃO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 1.412.451

Luppino Assad) do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Biópsia óssea para análise histomorfométrica: Serão submetidos à biópsia óssea todos os pacientes com fratura ou osteoporose definida por densitometria. As biópsias ósseas serão realizadas ambulatorialmente mediante sedação com midazolam (0,1mg/Kg IM)88 e anestesia local com cloridrato de lidocaína 2% (dose máxima de 7mg/Kg)

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequado (foram realizadas as modificações sugeridas por esta comissão)

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

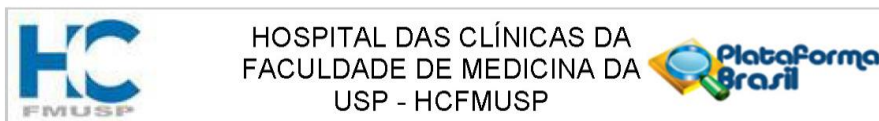
Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_577908.pdf	03/02/2016 15:10:26		Aceito
Outros	CARTARESPOTA.pdf	03/02/2016 15:08:26	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEtematico27janeiro2016.docx	27/01/2016 11:26:13	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Outros	CPP.pdf	16/10/2015 14:32:53	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Folha de Rosto	14157.pdf	16/10/2015 14:30:58	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Outros	Genant.docx	16/10/2015 14:28:55	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 1.412.451

Outros	HAQ.docx	16/10/2015 14:28:26	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	16/10/2015 14:26:20	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Biorrepositorio.docx	16/10/2015 14:25:33	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 17 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo C - Questionário aplicado**Avaliação de Parâmetros do Metabolismo Ósseo por HR-pQCT e Histomorfometria em Pacientes com Artrite Reumatoide e com Artrite Idiopática Juvenil: Associação com Variáveis Clínicas e Genéticas**

NOME: _____ DN: _____

CPF: _____ RG: _____

RGHC: _____

RGLAB: _____

ENDEREÇO: _____

CEP: _____

TELEFONE: _____

Indicação de biópsia óssea

- ☐ Sim
☐ Não

A) Dados clínicos gerais

	Entrevista 1 (data)	Entrevista 2 (data)	Entrevista 3 (data)
Data da entrevista			
Idade (anos)			
Raça			
Estação do ano			
Altura (cm)			
Peso (Kg)			

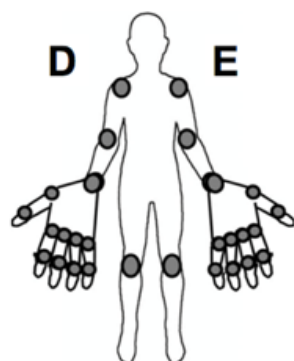
IMC			
Idade da menarca			
Número de gestação a termo			
Número de abortos			
Tempo de amamentação (anos)			
HAQ			

B) Dados clínicos da AR |

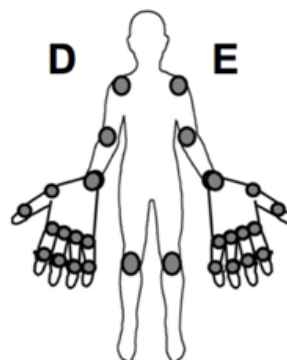
	Entrevista 1	Entrevista 2	Entrevista 3
Diagnóstico da artrite reumatoide (ano)			
Tempo de doença (anos)			
Idade ao diagnóstico (anos)			
Fator reumatoide			
Anti-CCP			
VHS			
PCR (mg/L)			
Número de articulações edemaciadas			
Número de articulações dolorosas			
DAS-28 VHS			
DAS-28 PCR			
CDAI			
SDAI			
Dor (0-10)			

Rigidez matinal (0-10)			
Fadiga (0-10)			
EVA paciente (0-10)			
EVA médico (0-10)			
DMARD atual (sim – não)			
Qual DMARD atual (posologia)			
DMARD prévio (posologia)			
Biológico atual (sim – não)			
Qual biológico atual (posologia)			
Biológico prévio (posologia)			
Uso atual de glicocorticoide (sim – não)			
Tempo de uso de glicocorticoide (anos)			
Dose de glicocorticoide (equivalente mg/dia prednisona)			
Dose cumulativa (equivalente mg prednisona)			
Uso prévio de glicocorticoide (sim – não)			
Tempo de uso de glicocorticoide (anos)			
Data da última tomada (mês/ano)			
Dose cumulativa (equivalente mg prednisona)			
HAQ			

Edema



Dor



C) Fraturas |

	Entrevista 1	Entrevista 2	Entrevista 3
História de queda no último ano? (sim- não)			
Número de quedas no último ano			
História de fratura pós AR (vertebral e não-vertebral)? (sim – não)			
Tempo de doença até a 1ª fratura			
Fratura vertebral clínica pós AR (sim – não)			
Fratura vertebral radiográfica pós AR (sim – não)			
Fratura vertebral lombar (sim – não)			
Fratura vertebral torácica (sim – não)			
Fratura em 3 ou mais corpos vertebrais (sim – não)			
Fratura grau 2 ou 3 (redução > 25% do corpo)			

vertebral) (sim – não)			
Perda da estatura > 4 cm em relação quando era jovem (sim – não)			
Perda da estatura > 2,5 cm no último ano (sim – não)			
Cifose (sim – não)			
Fratura não-vertebral (sim – não)			
Local (colocar ano de ocorrência e com quanto tempo de doença)			
Fratura de fêmur atípica por bisfosfonato / denosumabe (sim – não)			
Qual bisfosfonato (ou denosumabe)			
Tempo de bisfosfonato/denosumabe			
Com quanto tempo de doença			

D) Antecedentes

	Entrevista 1	Entrevista 2	Entrevista 3
História familiar de OP? (sim – não)			
História familiar de fratura? (sim – não)			
Enxerga bem? (sim – não)			
Diabetes (sim – não)			
Tempo de diabetes (anos)			
Uso de insulina (sim – não)			
Tempo de uso de insulina (anos)			

Tempo de HAS (anos)			
Evento cardiovascular (ECV) prévio (sim – não)			
Qual ECV?			
Qual ECV?			
Número de IAM			
Número de AVC			
Intervenção (sim – não)			
Revascularização miocárdica (sim – não)			
Angioplastia (sim – não)			
Dislipidemia (sim – não)			
Tempo de dislipidemia (anos)			
TVP (sim – não)			
Número de episódios de TVP			
Tempo de TVP (anos)			
Doença da carótida (sim – não)			
Familiar de 1º grau com história de EVC (sim – não)			
Outras doenças			
Alcoolismo (sim – não)			
Tempo de alcoolismo (anos)			
Tempo de parada alcoolismo (anos)			
Tipo de bebida alcoólica			
Número de doses por dia			
Volume de Bebida por dia (mL)			
Unidade de álcool/dia			

Tabaco (sim – não)			
Tipo de Tabaco			
Gramma/tabaco (g)			
Tempo de tabaco (anos)			
Tempo de PARADA de tabaco (anos)			
Número de maços/dia			
Anos/maço			
Número de xícaras de café/dia			

E) Ingesta de leite e derivados³

	Entrevista 1	Entrevista 2	Entrevista 3
Com que frequência você bebe leite? (semanalmente)			
Número de copos de leite/dia			
Com que frequência você come iogurte? (semanalmente)			
Número de copos de iogurte/dia			
Com que frequência você come queijo? (semanalmente)			
Número de fatias de queijo/dia			
Quantidade de ingesta de cálcio (g/dia)			

F) Atividade física

	Entrevista 1	Entrevista 2	Entrevista 3
Atividade física (sim – não)			
Qual?			
Frequência			
Tempo			

G) Medicamentos e outros 3

	Entrevista 1	Entrevista 2	Entrevista 3
Medicação para dormir? (benzodiazepínico)? (sim – não)			
Medicação para convulsão? (sim – não)			
Antidepressivo? (sim – não)			
Cálcio Suplementar? (sim – não)			
Dose de cálcio suplementar (mg)			
Tempo de uso de Cálcio (anos)			
Vitamina D Suplementar? (sim – não)			
Dose de vitamina D suplementar (U)			
Tempo de uso de Vitamina D (anos)			
Uso prévio de Bisfosfonato? (sim – não)			
Dose bifosfonato			
Tempo de uso de Bisfosfonato (anos)			
Tempo de PARADA de Bisfosfonato (anos)			

Uso atual de IECA (sim – não)			
Tempo de uso de IECA (anos)			
Uso atual de BRA (sim – não)			
Tempo de uso de BRA (anos)			
Uso atual de tiazídico (sim – não)			
Uso atual de bloqueador de canal de cálcio (sim – não)			
Tempo de uso de bloqueador de canal de cálcio (anos)			
Uso atual de betabloqueador (sim – não)			
Tempo de uso de betabloqueador (anos)			
Uso atual de bloqueador alfaadrenérgico (sim – não)			
Tempo de uso de bloqueador alfaadrenérgico (anos)			
Uso atual de estatina (sim – não)			
Tempo de uso de estatina (anos)			
Uso atual de AAS (sim – não)			
Tempo de uso de AAS (anos)			
Uso atual de hormônio tireoidiano (sim – não)			
Tempo de uso de hormônio tireoidiano (anos)			
Uso atual de lítio (sim – não)			
Tempo de uso de lítio (anos)			
Uso atual de marevan (sim – não)			
Tempo de uso de marevan (anos)			
Uso atual de ciclosporina (sim – não)			

Tempo de uso de ciclosporina (anos)			
Uso de protetor solar (sim – não)			

H) Exames laboratoriais (incluir data)

	Entrevista 1	Entrevista 2	Entrevista 3
Cálcio total			
Cálcio iônico			
Fósforo			
PTH			
25OHD			
CTX			
P1NP			
FA			
Calciúria 24h (mg/Kg/24h)			
Albumina			
VHS			
PCR			
Fator reumatoide			
Anti-CCP			
RANKL			
FGF-23			
DKK-1			

8 REFERÊNCIAS

Adami G, Fassio A, Rossini M, Caimmi C, Giollo A, Orsolini G, Viapiana O, Gatti D. Osteoporosis in Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):5867.

Adami G, Saag KG. Osteoporosis Pathophysiology, Epidemiology, and Screening in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(7):34.

Albrecht A, Finzel S, Englbrecht M, Rech J, Hueber A, Schlechtweg P, Uder M, Schett G. The structural basis of MRI bone erosions: an assessment by microCT. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1351-7.

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1580-8.

Allard-Chamard H, Carrier N, Dufort P, Durand M, de Brum-Fernandes AJ, Boire G, Komarova SV, Dixon SJ, Harrison RE, Manolson MF, Roux S. Osteoclasts and their circulating precursors in rheumatoid arthritis: Relationships with disease activity and bone erosions. *Bone Rep.* 2020;12:100282.

Alpízar-Rodríguez D, Pluchino N, Canny G, Gabay C, Finckh A. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(8):1254-63.

Alvarenga JC, Fuller H, Pasoto SG, Pereira RM. Age-related reference curves of volumetric bone density, structure, and biomechanical parameters adjusted for weight and height in a population of healthy women: an HR-pQCT study. *Osteoporos Int.* 2017;28(4):1335-46.

Ardicoglu O, Ozgocmen S, Kamanli A, Pekkutucu I. Relationship between bone mineral density and radiologic scores of hands in rheumatoid arthritis. *J Clin Densitom.* 2001;4(3):263-9.

Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki EM, Silverman S. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom.* 2008;11(1):75-91.

Bellucci E, Terenzi R, La Paglia GM, Gentileschi S, Tripoli A, Tani C, Alunno A. One year in review 2016: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(5):793-801.

Boutroy S, Buxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6508-15.

Brennan SL, Toomey L, Kotowicz MA, Henry MJ, Griffiths H, Pasco JA. Rheumatoid arthritis and incident fracture in women: a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:13.

Broy SB, Tanner SB; FRAX® Position Development Conference Members. Official Positions for FRAX® clinical regarding rheumatoid arthritis from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. *J Clin Densitom*. 2011;14(3):184-9.

Cici D, Corrado A, Rotondo C, Cantatore FP. Wnt signaling and biological therapy in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5552.

Conigliaro P, Triggianese P, De Martino E, Fonti GL, Chimenti MS, Sunzini F, Viola A, Canofari C, Perricone R. Challenges in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(7):706-13.

Delgado-Calle J, Sato AY, Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone. *Bone*. 2017;96:29-37.

Deodhar AA, Brabyn J, Jones PW, Davis MJ, Woolf AD. Measurement of hand bone mineral content by dual energy x-ray absorptiometry: development of the method, and its application in normal volunteers and in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(10):685-90.

Figueiredo CP, Kleyer A, Simon D, Stemmler F, d'Oliveira I, Weissenfels A, Museyko O, Friedberger A, Hueber AJ, Haschka J, Englbrecht M, Pereira RMR, Rech J, Schett G, Engelke K. Methods for segmentation of rheumatoid arthritis bone erosions in high-resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT). *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(5):611-18.

Figueiredo CP, Perez MO, Sales LP, Caparbo VF, Pereira RMR. Evaluation of bone erosion in rheumatoid arthritis patients by high-resolution peripheral quantitative computed tomography scans: Comparison between two semi-automated programs in a three-dimensional setting. *Int J Rheum Dis*. 2021b Jun 20. doi: 10.1111/1756-185X.14157.

Figueiredo CP, Perez MO, Sales LP, Schett G, Pereira RMR. HR-pQCT in vivo imaging of periarticular bone changes in chronic inflammatory diseases: Data from acquisition to impact on treatment indications. *Mod Rheumatol*. 2021a;31(2):294-302.

Figueiredo CP, Simon D, Englbrecht M, Haschka J, Kleyer A, Bayat S, Hueber A, Pereira RM, Rech J, Schett G. Quantification and Impact of secondary osteoarthritis in patients with anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(9):2114-21.

Finzel S, Ohrndorf S, Englbrecht M, Stach C, Messerschmidt J, Schett G, Backhaus M. A detailed comparative study of high-resolution ultrasound and micro-computed tomography for detection of arthritic bone erosions. *Arthritis Rheum*. 2011;63(5):1231-6.

Fuller H, Fuller R, Pereira RM. Tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução para avaliação de parâmetros morfológicos e funcionais ósseos. *Rev Bras Reumatol*. 2015;55(4):352-62.

Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993;8(9):1137-48.

Goldring SR. Inflammatory signaling induced bone loss. *Bone*. 2015;80:143-9.

Gong X, Xu SQ, Tong H, Wang XR, Zong HX, Pan MJ, Ten YZ, Xu JH, Wei W. Correlation between systemic osteoporosis and local bone erosion with rheumatoid arthritis patients in Chinese population. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Mar 7:kez042.

Guglielmi G, Diacinti D, van Kuijk C, Aparisi F, Krestan C, Adams JE, Link TM. Vertebral morphometry: current methods and recent advances. *Eur Radiol*. 2008;18(7):1484-96.

Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum*. 2000;43(3):522-30.

Heinlen L, Humphrey MB. Skeletal complications of rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*. 2017;28(10):2801-12.

Hill CL, Schultz CG, Wu R, Chatterton BE, Cleland LG. Measurement of hand bone mineral density in early rheumatoid arthritis using dual energy X-ray absorptiometry. *Int J Rheum Dis*. 2010;13(3):230-4.

Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):385-97.

Kocijan R, Finzel S, Englbrecht M, Engelke K, Rech J, Schett G. Decreased quantity and quality of the periarticular and nonperiarticular bone in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional HR-pQCT study. *J Bone Miner Res*. 2014;29(4):1005-14.

Lopes JB, Figueiredo CP, Caparbo VF, Takayama L, Menezes PR, Scazufca M, Pereira RM. Osteoporotic fractures in the Brazilian community-dwelling elderly: prevalence and risk factors. *J Clin Densitom*. 2011;14(3):359-66.

Mohammad A, Lohan D, Bergin D, Mooney S, Newell J, O'Donnell M, Coughlan RJ, Carey JJ. The prevalence of vertebral fracture on vertebral fracture assessment imaging in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(5):821-7.

Omata Y, Hagiwara F, Nishino J, Matsudaira K, Kadono Y, Juji T, Mori T, Nakayama H, Nagase Y, Hirose J, Yasui T, Matsumoto T, Matsui T, Tohma S, Tanaka S. Vertebral fractures affect functional status in postmenopausal rheumatoid arthritis patients. *J Bone Miner Metab*. 2014;32(6):725-31.

Panagopoulos PK, Lambrou GI. Bone erosions in rheumatoid arthritis: recent developments in pathogenesis and therapeutic implications. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2018;18(3):304-19.

Pasoto SG, Augusto KL, Alvarenga JC, Takayama L, Oliveira RM, Bonfa E, Pereira RM. Cortical bone density and thickness alterations by high-resolution peripheral quantitative computed tomography: association with vertebral fractures in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(12):2200-11.

Paupitz JA, Lima GL, Alvarenga JC, Oliveira RM, Bonfa E, Pereira RM. Bone impairment assessed by HR-pQCT in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int*. 2016;27(5):1839-48.

Rossini M, Bagnato G, Frediani B, Iagnocco A, LA Montagna G, Minisola G, Caminiti M, Varenna M, Adami S. Relationship of focal erosions, bone mineral density, and parathyroid hormone in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(6):997-1002.

Schett G, Gravallese E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(11):656-64.

Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, Kavanaugh A, McInnes IB, Solomon DH, Strand V, Yamamoto K. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001.

Solomon DH, Finkelstein JS, Shadick N, LeBoff MS, Winalski CS, Stedman M, Glass R, Brookhart MA, Weinblatt ME, Gravalles EM. The relationship between focal erosions and generalized osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1624-31.

Stach CM, Bäuerle M, Englbrecht M, Kronke G, Engelke K, Manger B, Schett G. Periarticular bone structure in rheumatoid arthritis patients and healthy individuals assessed by high-resolution computed tomography. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):330-9.

Steffen U, Schett G, Bozec A. How autoantibodies regulate osteoclast induced bone loss in rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2019;10:1483.

Sun M, Rethi B, Krishnamurthy A, Joshua V, Circiumaru A, Hensvold AH, Ossipova E, Grönwall C, Liu Y, Engstrom M, Catrina SB, Steen J, Malmstrom V, Klareskog L, Svensson C, Ospelt C, Wähämaa H, Catrina AI. Anticitrullinated protein antibodies facilitate migration of synovial tissue-derived fibroblasts. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(12):1621-31.

Tanaka Y, Ohira T. Mechanisms and therapeutic targets for bone damage in rheumatoid arthritis, in particular the RANK-RANKL system. *Curr Opin Pharmacol.* 2018;40:110-9.

Vencovský J, Macháček S, Sedová L, Kafková J, Gatterová J, Pesáková V, Růžicková S. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(5):427-30.

Walsh NC, Reinwald S, Manning CA, Condon KW, Iwata K, Burr DB, Gravallesse EM. Osteoblast function is compromised at sites of focal bone erosion in inflammatory arthritis. *J Bone Miner Res*. 2009;24(9):1572-85.

World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4.

Xue AL, Wu SY, Jiang L, Feng AM, Guo HF, Zhao P. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(36):e6983.

Zhu TY, Griffith JF, Qin L, Hung VW, Fong TN, Au SK, Tang XL, Kwok AW, Leung PC, Li EK, Tam LS. Structure and strength of the distal radius in female patients with rheumatoid arthritis: a case-control study. *J Bone Miner Res*. 2013;28(4):794-806.

APÊNDICES

Apêndice B - Artigos publicados na área de metabolismo ósseo no período do doutorado



HOME PUBLICATION ETHICS EDITORIAL BOARD SUBMIT MANUSCRIPT Q

Biomedical Journal of Scientific & Technical Research
March 17, 2020, Volume 26, 4, pp 20151-20159 Mini Review 8

- About the Journal
- Abstracting and Indexing
- Aims and Scope
- Article Processing Charges
- Articles in Press
- Author Guidelines
- Editorial Board

Full-Text HTML Abstract Full-Text PDF </> Full-Text XML How to Cite

Mini Review

Evaluation of Cortical Microarchitecture and Biomechanical Properties 6-12 Months after Atypical Femoral Fracture

Mariana O Perez¹, Diogo S Domiciano¹, Vanda Jorgetti² and Rosa MR Pereira¹

Author Affiliations

Received: March 09, 2020 | Published: March 17, 2020

Corresponding author: Dra Rosa Maria R. Pereira, Rheumatology Division, Faculty of Medicine, University of Sao Paulo, São Paulo, SP, 01246-903, Brazil

DOI: 10.26717/BJSTR.2020.26.004385

PubMed.gov

Advanced User Guide

Search results

[BMC Musculoskelet Disord. 2021 Jan 25;22\(1\):109. doi: 10.1186/s12891-021-03992-5.](#)

Bone erosion in the 2nd metacarpophalangeal head: association with its bone mineral density by HR-pQCT in rheumatoid arthritis patients

Camille P Figueiredo ¹, Mariana O Perez ², Lucas Peixoto Sales ², Ana Cristina Medeiros ³, Valeria F Caparbo ², Rosa M R Pereira ⁴ ⁵

Affiliations [+ expand](#)

PMID: 33494725 PMCID: [PMC7836594](#) DOI: [10.1186/s12891-021-03992-5](#)

[Free PMC article](#)

Abstract

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease depicted by synovial inflammation leading to local and systemic bone loss. The aim of this study was to evaluate by a HR-pQCT (High Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography) study which parameters are associated with volume of bone erosions including bone mineral density (BMD) around erosions (VOI 1 to 4 = volume of interest), BMD of metacarpophalangeal (MCP) head, BMD of radius, presence of osteophytes and joint space width (JSW).

Methods: Fifty female RA patients (18-50 years) were enrolled in this study. Demographic and disease-specific data, laboratory inflammatory parameters and handgrip test were performed. All patients underwent HR-pQCT of 2nd and 3rd MCP joints and distal radius, according to established protocols. The volume of bone erosions was evaluated by MIAF (Medical Image Analysis Framework) software. Osteophytes were analyzed by manual method.

Results: The mean of age and disease duration were 40.0 ± 6.0 yrs. and 10.8 ± 4.8 yrs., respectively. According to DAS-28 (Disease Activity Score), 54% (27) of the sample were in remission. However, when SDAI (Simplified Disease Activity Index) was used, only 18% (9) were under remission. The mean of HAQ (Health Assessment Questionnaire), ESR (Erythrocyte sedimentation rate) and CRP (C reactive protein) were 0.9 ± 0.7 , 13.9 ± 12.2 mm and 5.6 ± 7.5 mg/mL, respectively. Forty-six bone erosions (0.9 ± 1.2 erosion/patient) and 14 osteophytes (0.3 ± 0.7 osteophyte/patient) were found in 2nd MCP head. The median (IQR-Interquartile range) of volume of erosion and volume of osteophytes were 14.9 ($5.7;35.9$)mm³ and 3.1 ($2.1, 4.3$)mm³, respectively. The mean of JSW was 80.5 ± 34.2 mm³. The volume of bone erosions was negatively correlated with BMD of 2nd MCP head, VOI-4 and JSW; and it was positively correlated with osteophytes number. Regarding absence or presence of erosion in 2nd MCP head, a significant difference was found between BMD of MCP head, osteophyte number and JSW. Multiple linear regression analysis showed that only BMD of 2nd MCP head was independently associated with volume of bone erosions.

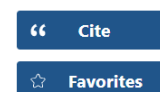
Conclusion: BMD of MCP head was independently associated with volume of bone erosion, suggesting that this parameter should be used to analyze and monitoring bone destruction, as well as to evaluate treatment response in RA patients.

Keywords: Bone erosions; HR-pQCT; Periarticular bone loss.

FULL TEXT LINKS



ACTIONS



SHARE



PAGE NAVIGATION

< Title & authors

Abstract

Conflict of interest statement

Figures

Similar articles

References

Related information

Grant support

LinkOut - more resources



[Advanced](#)
[User Guide](#)

[Search results](#)

[Mod Rheumatol.](#) 2021 Mar;31(2):294-302. doi: 10.1080/14397595.2020.1804669. Epub 2020 Sep 1.

HR-pQCT *in vivo* imaging of periarticular bone changes in chronic inflammatory diseases: Data from acquisition to impact on treatment indications

Camille P Figueiredo ¹, Mariana O Perez ¹, Lucas Peixoto Sales ¹, Georg Schett ², Rosa M R Pereira ¹

Affiliations [+ expand](#)

PMID: 32735144 DOI: 10.1080/14397595.2020.1804669

Abstract

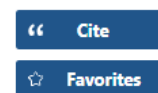
Imaging is essential for the assessment of bone and inflammatory joint diseases. There are several imaging techniques available that differ regarding resolution, radiation exposure, time expending, precision, cost, availability or ability to predict disease progression. High-resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT) that was introduced in 2004 allows the *in vivo* evaluation of peripheral bone microarchitecture and demonstrated high precision in assessing bone changes in inflammatory musculoskeletal diseases. This review summarizes the use of HR-pQCT for the evaluation of the hand skeleton in inflammatory joint diseases. We conducted a review of the literature regarding the protocols that involve hand joints assessment and evaluation of bone changes as erosions and osteophytes in chronic inflammatory diseases. Apart from measuring bone density and structure of the radius and the tibia, HR-pQCT has contributed to assessment of bone erosions and osteophytes, considered the hallmark of diseases as rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis, respectively. In this way, there are some conventions recently established by rheumatic study groups that we just summarized here in order to standardize HR-pQCT measurements.

Keywords: Arthritis; bone erosion; bone spur; computed tomography.

FULL TEXT LINKS



ACTIONS



SHARE



PAGE NAVIGATION

[Title & authors](#)

[Abstract](#)

[Similar articles](#)

[Related information](#)

[LinkOut - more resources](#)

PubMed.gov

Advanced User Guide

Search results Save Email Send to Display options

Review > Arch Osteoporos. 2021 Mar 1;16(1):49. doi: 10.1007/s11657-021-00902-z.

Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update of Brazilian Society of Rheumatology (2020)

Rosa M R Pereira ¹, Mariana O Perez ², Ana Patrícia Paula ³, Caio Moreira ⁴, Charles H M Castro ⁵, Cristiano A F Zerbini ⁶, Diogo S Domiciano ², Elaine de Azevedo ⁷, Laura M C Mendonça ⁸, Marcia Midore Shinzato ⁹, Marco Antonio A da Rocha-Loures ¹⁰, Sebastião Radominski ¹¹, Vera L Szejnfeld ⁵

Affiliations + expand

PMID: 33646403 DOI: 10.1007/s11657-021-00902-z

Abstract

The Brazilian guidelines for prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis were updated and important topics were included such as assessment of risk fracture using FRAX Brazil, use of denosumab, and also recommendations for the use of glucocorticoid pulse therapy and inhaled glucocorticoid.

Introduction: Glucocorticoids (GCs) are used in almost all medical specialties and the incidences of vertebral/nonvertebral fractures range from 30 to 50% in individuals treated with GCs for over 3 months. Thus, osteoporosis and frailty fractures should be prevented and treated in patients initiating treatment or already being treated with GCs. The Committee for Osteoporosis and Bone Metabolic Disorders of the Brazilian Society of Rheumatology (BSR) established in 2012 the Brazilian Guidelines for glucocorticoid-induced osteoporosis (GIO). Herein, we provide a comprehensive update of the original guidelines based on improved available scientific evidence and/or expert experience.

Methods: From March to June 2020, the Osteoporosis Committee of the BRS had meetings to update the questions presented in the first consensus (2012). Thus, twenty-six questions considered essential for the preparation of the recommendations were selected. A systematic literature review based on real-life scenarios was undertaken to answer the proposed questions. The MEDLINE, EMBASE, and SCOPUS databases were searched using specific search keywords.

Results: Based on the review and expert opinion, the recommendations were updated for each of the 26 questions. We included 48 new bibliographic references that became available after the date of the publication of the first version of the consensus.

Conclusion: We updated the Brazilian guidelines for the prevention/treatment of GIO. New topics were added in this update, such as the assessment of risk fracture using FRAX Brazil, the use of denosumab, and approaches for the treatment of children and adolescents. Furthermore, we included recommendations for the use of inhaled GCs and GC pulse therapy in clinical settings.

Keywords: Fractures; Glucocorticoid; Prevention osteoporosis; Treatment.

FULL TEXT LINKS



ACTIONS



SHARE



FULL TEXT LINKS



ACTIONS



SHARE



PAGE NAVIGATION

< Title & authors

Abstract

References

Publication types

LinkOut - more resources

Apêndice C - Apresentação de trabalhos na área de metabolismo ósseo em congressos internacionais no período do doutorado

American College Rheumatology Meeting (ACR), Chicago, IL, EUA (2018) -

Oral presentation

07/03/2021

Gmail - 2018 ACR/ARHP Annual Meeting Abstract Acceptance - Oral Presentation



Mariana Ortega <marianaortegaperez@gmail.com>

2018 ACR/ARHP Annual Meeting Abstract Acceptance - Oral Presentation

3 mensagens

abstracts@rheumatology.org <abstracts@rheumatology.org>
Responder a: abstracts@rheumatology.org
Para: marianaortegaperez@gmail.com

14 de agosto de 2018 14:54



2018 ACR/ARHP Annual Meeting Chicago, IL • October 19–24

Tuesday, August 14, 2018

Dear Mariana O Perez,

We are pleased to inform you that the ACR/ARHP Abstract Selection Committee has accepted your abstract titled "Evaluation of Cortical Microarchitecture, Bone Stiffness and Bone Remodeling in Patients with Atypical Femoral Fracture" for presentation at the 2018 ACR/ARHP Annual Meeting, to be held in Chicago, IL, October 19-24.

ABSTRACT ACCEPTANCE INFORMATION

Abstract ID: 74649

Abstract Title: Evaluation of Cortical Microarchitecture, Bone Stiffness and Bone Remodeling in Patients with Atypical Femoral Fracture Program Type: ACR

Presentation Type: **Oral**

Session Title: Osteoporosis and Metabolic Bone Disease – Basic and Clinical Science

Session Date/Time: Tuesday, October 23, 2018; 2:30 PM - 4:00 PM*

***PLEASE NOTE:** In rare instances, abstract presentation dates/times/locations are subject to change. The ACR will also send out a final presentation confirmation email to all accepted abstract presenters a few weeks before the meeting. **PRESENTING AUTHORS WILL RECEIVE FINAL ABSTRACT NUMBER AND PRESENTATION TIME IN EARLY OCTOBER.**

Please accept or decline this invitation no later than **9 AM ET on August 16** by clicking the link below:

<http://acr.confex.com/acr/2018/acr/extra/index.cgi?username=74649&password=707238&EntryType=Paper>

ANNUAL MEETING REGISTRATION

- Submitting an abstract or acceptance of an abstract does not register you or ensure hotel accommodations for the meeting. Presenting authors are responsible for registering for the meeting, paying the appropriate registration fees and arranging hotel accommodations.
- To receive the early bird rate, enter code **RU418ATM** during registration. **This registration code will expire on August 31.** Presenters registering after August 31 must pay the regular advance or onsite rate.
- If you have any registration questions, please contact the [ACR/ARHP 2018 Registration & Housing Support Center](#).
- Complete registration details are available on the [Registration Page](#) of our Annual Meeting website.

PRESENTATION GUIDELINES

Detailed instructions/guidelines for oral and poster session presentations are available in the [Call for Abstracts brochure](#), Part II: Abstract Presentation.

PRESENTING AUTHOR RESPONSIBILITIES

- Accept/decline your presentation as soon as possible. **If you do not decline your presentation prior to 9 AM ET**

<https://mail.google.com/mail/u/0?ik=18e012ce99&view=pt&search=all&permthid=thread-f%3A1608797431371064527&siml=msg-f%3A1608797431371064527&...> 1/3

07/03/2021

Gmail - 2018 ACR/ARHP Annual Meeting Abstract Acceptance - Oral Presentation

on August 16, your abstract will be published in the abstract supplement. The ACR will not collect alternate presenter information or make any presenting author corrections to printed or online publications.

- The presenting author serves as the primary contact for all correspondence regarding the abstract, and is responsible for notifying all co-authors of any changes to the program, as may be communicated by the ACR. Your co-authors have been notified of your abstract's acceptance.
- If you are the presenting author and have accepted an invitation to participate as an invited speaker or moderator and a schedule conflict is identified, or you are unable to present for any other reason, it is your responsibility to appoint a co-author to present the abstract in your absence.

GENERAL INFORMATION

- 2018 ACR/ARHP Annual Meeting abstracts will be published at www.acrabstracts.org in early September.
- Presenting authors will be notified by email when the abstracts are available online.
- ACR staff will be unable to answer phone or email inquiries regarding the exact abstract online publication launch date.

ADDITIONAL RESOURCES

- [Embargo Policy](#)
- [Copyright/Permissions/Reprint Policies](#)
- [Withdrawals](#)
- [Registration/Housing](#)

Please visit the [abstract page](#) at the Annual Meeting website for more details. If you have specific questions regarding your abstract, please email us at abstracts@rheumatology.org. We look forward to seeing you at the 2018 Annual Meeting in Chicago, IL!

Sincerely,

2018 ACR/ARHP Annual Meeting Planning Committee

American Society for Bone and Mineral Research Meeting (ASBMR),
Orlando, FL, EUA (2019). Poster presentation

Gmail - Your ASBMR 2019 Annual Meeting Poster Presentation Information

28/07/19 21:27



Mariana Ortega Perez <marianaortegaperez@gmail.com>

Your ASBMR 2019 Annual Meeting Poster Presentation Information

2 mensagens

ASBMR Abstracts <abstracts@asbmr.org>
 Responder a: ASBMR Abstracts <abstracts@asbmr.org>
 Para: marianaortegaperez@gmail.com

1 de julho de 2019 10:07

[View this email in your browser](#)



Dear Dr. Mariana Perez,

Congratulations! Your abstract(s) has been selected by the 2019 Program Committee to be presented at the ASBMR 2019 Annual Meeting, September 20-23 at the Orange County Convention Center in Orlando, Florida, USA.

Abstract Title: Evaluation of Cortical Microarchitecture and Biomechanical Properties 6-12 Months after Atypical Femoral Fracture

Presentation Number: MON-21

Presentation Type: Poster Presentation

Session: Poster Session III

Session Date/Time: Monday, September 23, 2019 from 12:00 pm – 2:00 pm

Presentation Time: 12:00 pm - 2:00 pm

Location: ASBMR Discovery Hall – West C

You are expected to be at your poster for your assigned poster session.

If you will not be able to present this abstract at the ASBMR 2019 Annual Meeting, please send an email to abstracts@asbmr.org to withdraw your abstract no later than **July 25**. Any abstract withdrawn after

Gmail - Your ASBMR 2019 Annual Meeting Poster Presentation Information

28/07/19 21:27

this date will be printed in all ASBMR meeting materials.

Poster Session Information

Poster presentation instructions can be found on the [ASBMR 2019 Annual Meeting](#) website. All posters will be set up on their posters boards for the entire length of the meeting.

We invite you to use the [Call4Posters® website](#) to create and print your poster for the ASBMR 2019 Annual Meeting. This poster printing service is easy, convenient and gives you the option to have your poster delivered directly to the meeting to pick-up onsite. A unique username and password will be sent to you via email from Learner's Digest International. If you do not receive your e-mail, contact societyposter@learnersdigest.com or call +1 (507) 323-8500 (United States) or +31 229 211980 (Europe). Please have your poster information available.

Share your presentation on social media! See our [presenter page](#) for shareable graphics, posts, and more!

Registration and Hotel

All presenters must be registered to attend the ASBMR Annual Meeting. To register, please visit the [ASBMR 2019 Annual Meeting](#) website. Register by **July 25** to take advantage of early-bird registration rates.

To book your hotel, visit the official [ASBMR Housing](#) website.

Questions?

Should you have any questions or need assistance, please contact the ASBMR Business Office at [+1 \(202\) 367-1161](tel:+12023671161) or abstracts@asbmr.org, Monday-Friday, 9:00 a.m. – 5:00 p.m. EDT.

We look forward to your participation in the ASBMR 2019 Annual Meeting!

PLEASE SAVE A COPY OF THIS NOTIFICATION FOR YOUR RECORDS



Gmail - Your ASBMR 2019 Annual Meeting Poster Presentation Information

28/07/19 21:27

Copyright © 2019 American Society of Bone and Mineral Research, All rights reserved.
You are receiving this email because you submitted an abstract to the ASBMR 2019 Annual Meeting.

Our mailing address is:

American Society of Bone and Mineral Research
2025 M St NW Ste 800
[Washington, DC 20036-2422](#)

[Add us to your address book](#)

Want to change how you receive these emails?
You can [update your preferences](#) or [unsubscribe from this list](#).

Mariana Ortega Perez <marianaortegaperez@gmail.com>
Para: Rosa Pereira <rosamariarp@yahoo.com>

1 de julho de 2019 10:54

[Texto das mensagens anteriores oculto]

Congress of the International Society Bone Morphometry (ISBM), Orlando,
FL, EUA (2019). Poster presentation

Gmail - ISBM 2019 Presenter Notification - POSTER PRESENTATION

28/07/19 21:29



Mariana Ortega Perez <marianaortegaperez@gmail.com>

ISBM 2019 Presenter Notification - POSTER PRESENTATION

1 mensagem

Miller Tipton, Beth <bmt@ufl.edu>

21 de junho de 2019 12:25

Para: "marianaortegaperez@gmail.com" <marianaortegaperez@gmail.com>

June 21, 2019

ATTENTION: Dr. Mariana Perez

Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo

Av Dr Amaldo 455, 3th Floor, Room 3106

Sao Paulo, Sao Paulo 01246-903 Brazil

PHONE: 551130616594

EMAIL: marianaortegaperez@gmail.com

RE: Status of Your Abstract Submission to the XIVth Congress of the International Society of Bone Morphometry (ISBM)

September 23-26, 2019 | Lake Buena Vista, Florida USA

NOTE: If you submitted multiple abstracts, you will receive an email notification for each abstract you submitted.

Dear Mariana,

On behalf of the organizers, we are pleased to announce your abstract titled *"Evaluation of Cortical Microarchitecture and Biomechanical Properties 6-12 Months after Atypical Femoral Fracture"* was approved for poster presentation at ISBM 2019.

-

Complete these Steps to Confirm Participation as a Poster Presenter:

Step 1: Proof your name, affiliation and abstract title in the poster directory. **Notify us immediately of corrections.**

<http://conference.ifas.ufl.edu/isbm2019/documents/ISBM-2019-Poster-Directory.pdf>

Gmail - ISBM 2019 Presenter Notification - POSTER PRESENTATION

28/07/19 21:29

Step 2: Register online no later than July 26.

<http://conference.ifas.ufl.edu/isbm2019/registration-information.html>

Step 3: Review Poster Display Instructions.

<http://conference.ifas.ufl.edu/isbm2019/documents/ISBM-2019-Poster-Display-Instructions.pdf>

Step 4: Make a hotel reservation at the Sheraton Lake Buena Vista using the official form linked on the Congress web site. <https://conference.ifas.ufl.edu/isbm2019/hotel-information.html>

WARNING: You may receive emails or phone calls from people claiming to be the ISBM group housing coordinator. **This is a scam. Do not fall for it.** Hotel reservations should only be made using the reservation form linked on the **official ISBM Congress website**. Please also be vigilant in reviewing email communications. Congress updates will only be sent to you by Urszula Iwaniec at ISBM or from conference staff using a University of Florida email address ending in **@ufl.edu**. Be sure to verify all email messages are genuinely from the organizers.

NOTE: Assigned poster numbers will be added to the final poster directory approximately two weeks prior to the conference.

Congress updates are periodically posted on the web site, so be sure to visit us often. We look forward to your participation!

Sincerely,

Beth

Ms. Beth Miller-Tipton, CMP, CGMP | Director | University of Florida | IFAS

UF Leadership & Education Foundation, Inc. (UFLEF) | Office of Conferences & Institutes (OCI)

2311 Mowry Road, Bldg 78 IPO Box 110750 | Gainesville, FL 32611-0750 | USA

DIRECT LINE: 352-294-3581 | MAIN PH: 352-392-5930 | bmt@ufl.edu | www.conference.ifas.ufl.edu

Apêndice D - Prêmios na área de metabolismo ósseo no período do doutorado

Prêmio Melhor Pôster - Sociedade Brasileira de Reumatologia (2017)



Prêmio 3º Lugar - Congresso Brasileiro de Densitometria, Osteoporose e Osteometabolismo (BRADOO) (2018)



Menção Honrosa Encontro de Reumatologia Avançada (2019)

