

FELIPE FREIRE DA SILVA

**Avaliação dos fatores de risco para fratura vertebral e não-vertebral
em mulheres com artrite reumatoide de longa duração**

**São Paulo
2024**

FELIPE FREIRE DA SILVA

**Avaliação dos fatores de risco para fratura vertebral e não-vertebral
em mulheres 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: Dr. Diogo Souza Domiciano

São Paulo

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Felipe Freire da

Avaliação dos fatores de risco para fratura vertebral e não-vertebral em mulheres com artrite reumatoide de longa duração / Felipe Freire da Silva; Diogo Souza Domiciano, orientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1. Artrite reumatoide Fratura 2. Osteoporose
3. Densidade mineral óssea 4. Osso trabecular
5. Composição corporal I. Domiciano, Diogo Souza, orient.
II. Título

USP/FM/DBD-076/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

“Do alto da pedra

Eu busco impulso pra saltar

Mais alto que antes

Bem mais que tudo eu quero ir”

Do alto da pedra. Rosa de Saron
(Guilherme De Sá, Rogério Feltrin)

A Deus, que sempre me dá forças para seguir em frente, mesmo nos momentos de dificuldades.

Aos meus pais, Maria Everaildes e José Bonifácio, pelo incentivo e suporte em todas as etapas de minha educação.

A toda a minha família, em especial ao meu irmão Allan e tia Ana Luiza, pelo apoio incondicional e compreensão durante todo este processo.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Diogo Souza Domiciano, pela parceria, ensinamentos e suporte fundamental ao longo dos últimos anos em todas as etapas deste trabalho.

À Prof^a. Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira, por sempre ter acreditado no meu potencial e me incentivado a seguir pelo caminho da pesquisa científica. Sua autenticidade e dedicação implacável à ciência ficarão na memória.

À Gisela Rios Machado, grande amiga, sem a qual este trabalho não seria possível. Fundamental desde a concepção do projeto e em todas as etapas da coleta de dados. Esta conquista também é sua.

À Liliam Takayama, pelo fundamental apoio na realização dos exames de densitometria óssea, medidas antropométricas e no direcionamento das pacientes.

À Valéria Caparbo, pela ajuda na formatação do documento final da tese e pela disponibilidade e apoio em diversas ocasiões.

À Dra. Mariana Ortega Perez, pela parceria e ajuda na coleta de dados das pacientes.

A toda a equipe do Laboratório de Osteometabolismo da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), pelo apoio, amizade, discussões científicas e sugestões que contribuíram para o enriquecimento desta tese.

À Rogério Ruscitto do Prado e à Joaquim Pereira Neto, pela ajuda na realização das análises estatísticas deste trabalho.

Aos assistentes do Ambulatório de Artrite Reumatoide do Hospital das Clínicas da FMUSP, em especial à Dra. Ana Cristina Ribeiro, Dra. Karina Bonfiglioli e Dra. Andrea Shimabuco, pelas contribuições no direcionamento das pacientes e pelas sugestões para o estudo.

Aos colegas e amigos da residência médica e pós-graduação, pela ajuda e compreensão nos diversos momentos, em especial à Lorena Betancourt. Sou extremamente grato por todo o seu apoio durante todas as etapas da pós-graduação e pela amizade fortalecida nos períodos de dificuldades e conquistas.

Aos membros da banca de qualificação, Dr. Ricardo Fuller, Dra. Vera Szejnfeld e Dr. Mittermayer Santiago, pelas valiosas sugestões para a tese.

Às secretárias da Disciplina de Reumatologia, Claudia e Mayra, e à secretária da pós-graduação, Tânia Borges, pela disponibilidade em todos os momentos.

À Disciplina de Reumatologia da FMUSP, pela minha formação como reumatologista e pela oportunidade e suporte para a realização desta pesquisa e trabalhos derivados.

A todas as pacientes que se disponibilizaram voluntariamente para participar deste estudo, contribuindo para o avanço da ciência no campo das doenças osteometabólicas.

RESUMO

Silva FF. Avaliação dos fatores de risco para fratura vertebral e não-vertebral em mulheres com artrite reumatoide de longa duração [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Introdução: A baixa densidade mineral óssea (DMO) é um importante preditor de fratura. No entanto, pacientes com artrite reumatoide (AR) costumam fraturar mesmo apresentando DMO normal ou osteopenia. Os estudos sobre fatores de risco para fragilidade óssea nesta população são bastante heterogêneos e não incluem um conjunto abrangente de variáveis potencialmente associadas, em especial parâmetros de microarquitetura óssea e composição corporal. Também são raros os dados envolvendo latino-americanos. O objetivo deste estudo foi, portanto, avaliar os fatores de risco para fraturas vertebrais (FV) e não-vertebrais (FNV), incluindo parâmetros clínicos, laboratoriais e densitométricos [massa óssea, escore de osso trabecular - *trabecular bone score* (TBS) e composição corporal] em mulheres com AR estabelecida. **Métodos:** Trezentas mulheres com diagnóstico de AR foram selecionadas consecutivamente em um ambulatório de hospital terciário. As pacientes foram avaliadas a partir da realização de: questionários clínicos, índices de atividade de doença (AR), exames laboratoriais, DMO, TBS, composição corporal e *Vertebral Fracture Assessment* - VFA por DXA (absorciometria por dupla emissão de raios-x). Modelos de regressão logística foram construídos para definir as variáveis associadas independentemente às FV e FNV. Também foram realizadas análises de curva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) para avaliar a capacidade discriminativa do TBS e da DMO na identificação de indivíduos com fraturas. **Resultados:** Duzentos e sessenta e cinco mulheres com mediana de idade de 55 anos (22 - 86) e com 14 anos (0,5 - 46) de tempo de doença foram incluídas nas análises. A prevalência de FV e FNV foi de 30,6% e 17,4%, respectivamente. Na regressão logística multivariada, valores de TBS (OR=1,61; IC 95%=1,09-2,38; p=0,017, para cada redução de 1 desvio-padrão), proteína C reativa - PCR (OR=1,54; IC 95%=1,15-2,08; p=0,004) e PTH (OR=1,24; IC 95%=1,05-1,45; p=0,009) foram fatores de risco para FV, enquanto baixa massa muscular apendicular (OR=3,37; IC 95%=1,31-8,69; p=0,012), índice de massa corporal - IMC (OR=0,90; IC 95%=0,82-0,98; p=0,020) e DMO de fêmur total (OR=2,08; IC 95%=1,15-3,85; p=0,015) foram associados à FNV. Em análises de curva ROC, foi demonstrado um melhor desempenho do TBS em relação à DMO para detecção de FV. **Conclusões:** Em mulheres com artrite reumatoide de longa duração, os fatores associados a fratura por fragilidade são diferentes entre os sítios esqueléticos (vertebral e não-vertebral). A magnitude da associação dos parâmetros ósseos e musculares com fratura (TBS para FV e massa muscular apendicular para FNV) foi maior do que a associação entre os marcadores de atividade inflamatória da AR e fratura. O TBS parece ter maior poder discriminativo do que a DMO em identificar indivíduos com FV na AR de longa duração.

Palavras-chave: Artrite reumatoide. Fratura. Osteoporose. Densidade mineral óssea. Osso trabecular. Composição corporal.

ABSTRACT

Silva FF. Evaluation of risk factors for vertebral and non-vertebral fracture in women with long-term rheumatoid arthritis [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2024.

Introduction: Low bone mineral density (BMD) is a significant predictor of fractures; however, patients with rheumatoid arthritis (RA) often experience fractures even when presenting normal or osteopenic BMD. Studies on risk factors for bone fragility in this population are highly heterogeneous and do not include a comprehensive set of potentially associated variables, especially parameters related to bone microarchitecture and body composition. Data involving Latin Americans are also scarce. The aim of this study was, therefore, to assess risk factors for vertebral (VF) and non-vertebral fractures (NVF), including clinical, laboratory, and densitometric parameters (bone mass, trabecular bone score - TBS, and body composition) in women with well-established RA. **Methods:** Three hundred women diagnosed with RA were consecutively selected at a tertiary hospital outpatient clinic. Patients were evaluated through clinical questionnaires, RA disease activity indices, laboratory tests, bone mineral density, TBS, body composition, and Vertebral Fracture Assessment - VFA by DXA (Dual-Energy X-ray Absorptiometry). Logistic regression models were built to define variables independently associated with VF and NVF. Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) analyses were also conducted to assess the discriminative capacity of TBS and BMD in fracture identification. **Results:** Two hundred and sixty-five women with a median age of 55 years (22 - 86) and a disease duration of 14 years (0.5 - 46) were included in the analyses. The prevalence of VF and NVF was 30.6% and 17.4%, respectively. In multivariate logistic regression, TBS values (OR=1.61; 95% CI=1.09-2.38; p=0.017, for each 1 standard deviation reduction), C-reactive protein - CRP (OR=1.54; 95% CI=1.15-2.08; p=0.004), and PTH (OR=1.24; 95% CI=1.05-1.45; p=0.009) were risk factors for VF, while low appendicular muscle mass (OR=3.37; 95% CI=1.31-8.69; p=0.012), body mass index - BMI (OR=0.90; 95% CI=0.82-0.98; p=0.020), and total femur BMD (OR=2.08; 95% CI=1.15-3.85; p=0.015) were associated with NVF. ROC curve analyses demonstrated better performance of TBS compared to BMD for VF detection. **Conclusions:** In women with long-standing rheumatoid arthritis, factors associated with fragility fracture differ between skeletal sites (vertebral and non-vertebral). The magnitude of association between bone and muscle parameters with fractures (TBS for VF and appendicular muscle mass for NVF) was greater than the association between markers of RA inflammatory activity and fractures. TBS appears to have greater discriminative power than BMD in identifying individuals with long-standing RA at risk of VF.

Keywords: Rheumatoid arthritis. Fracture. Osteoporosis. Bone mineral density. Trabecular bone. Body composition.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Exemplo de representação do *trabecular bone score* (TBS), a partir de imagem de absorciometria por dupla emissão de raios-x (DXA). Trata-se de uma paciente com artrite reumatoide apresentando osteopenia na densitometria óssea, TBS de alto risco e fraturas vertebrais e de fêmur 21
- Figura 2.** Exemplo de representação de composição corporal, a partir de imagem de absorciometria por dupla emissão de raios-x (DXA). Trata-se de uma paciente com artrite reumatoide apresentando osteopenia na densitometria óssea, baixa massa muscular apendicular e fratura vertebral e de tíbia 22
- Figura 3.** Classificação semiquantitativa de deformidades vertebrais, de acordo com o método descrito por Genant 31
- Figura 4.** Fluxograma da seleção da população do estudo..... 34

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Índices compostos de atividade de doença (AR)	35
Gráfico 2. Frequências de fratura vertebral (A) e não-vertebral (B), de acordo com a classificação do TBS.....	39
Gráfico 3. Fatores independentemente associados a fratura vertebral nos modelos multivariados	42
Gráfico 4. Fatores independentemente associados a fratura não-vertebral nos modelos multivariados	45
Gráfico 5. Análises de curva ROC de TBS e DMO em relação à detecção de fraturas vertebrais	46
Gráfico 6. Análises de curva ROC de TBS e DMO em relação à detecção de fraturas não-vertebrais	46
Gráfico 7. Comparação dos odds ratios do FRAX e FRAX ajustado pelo TBS para fraturas vertebrais (FV) e não-vertebrais (FNV)	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas, clínicas e laboratoriais das pacientes com AR36

Tabela 2. Parâmetros densitométricos e dados sobre fraturas das pacientes com AR38

Tabela 3. Análise comparativa das pacientes com AR com e sem fratura vertebral41

Tabela 4. Análise comparativa das pacientes com AR com e sem fratura não-vertebral ...44

LISTA DE ABREVIATURAS

2D	- Bidimensional
3D	- Tridimensional
ACPA	- <i>Anti-citrullinated protein antibodies</i> (Anticorpos anti-proteínas citrulinadas)
ALMI	- <i>Appendicular lean mass index</i> (Índice de massa magra apendicular)
AR	- Artrite reumatoide
AUC	- <i>Area under the curve</i> (Área sob a curva)
CAPPesq	- Comissão de ética para análise de projetos de pesquisa
CCP	- <i>Cyclic citrullinated peptide</i> (Peptídeo citrulinado cíclico)
CDAI	- <i>Clinical disease activity index</i> (Índice clínico de atividade de doença)
CKD-EPI	- <i>Chronic kidney disease epidemiology collaboration</i> (Colaboração em Epidemiologia da Doença Renal Crônica)
CICr	- Clearance de creatinina
CTX	- <i>C-terminal telopeptide</i> (Telopeptídeo C-terminal)
DAS28	- <i>Disease activity score 28</i> (Escore de atividade de doença 28)
DM	- Diabetes mellitus
Dkk-1	- Proteína 1 relacionada ao Dickkopf
DMO	- Densidade mineral óssea
DRC	- Doença renal crônica
DMO	- Densidade mineral óssea
DRC	- Doença renal crônica
DXA	- Absorciometria por dupla emissão de raios-x
EULAR	- <i>European League Against Rheumatism</i> (Liga Europeia contra o Reumatismo)

EWGSOP	- <i>The European Working Group on Sarcopenia in Older People</i> (Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Pessoas Idosas)
FMI	- <i>Fat mass index</i> (Índice de massa gorda)
FR	- Fator reumatoide
FRAX	- <i>Fracture risk assessment tool</i> (Ferramenta de avaliação do risco de fraturas)
FNIH	- <i>Foundation For The National Institutes of Health</i> (Fundação para os Institutos Nacionais de Saúde)
FNV	- Fraturas não-vertebrais
HAQ	- <i>Health assessment questionnaire</i> (Questionário de avaliação de saúde)
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HPP	- Hiperparatireoidismo primário
IL-1	- Interleucina-1
IL-6	- Interleucina-6
IMC	- Índice de massa corporal
iPAQ	- <i>International physical activity questionnaire</i> (Questionário internacional de atividade física)
ISCD	- <i>International Society for Clinical Densitometry</i> (Sociedade Internacional de Densitometria Clínica)
LES	- Lúpus eritematoso sistêmico
MMCD	- Medicamentos modificadores do curso da doença
MVS	- Mínima variação significativa
OMS	- Organização Mundial da Saúde
OPG	- Osteoprotegerina
OR	- <i>Odds ratio</i>
PCR	- Proteína C reativa

PTH	- Paratormônio
RANKL	- <i>Receptor activator of nuclear factor-kappa-B ligand</i> (Ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B)
ROC	- <i>Receiver operating characteristic curve</i> (Curva característica de operação do receptor)
SD	- <i>Standard deviation</i> (Desvio padrão)
SDAI	- <i>Simplified disease activity index</i> (Índice simplificado de atividade de doença)
SPSS	- <i>Statistical package for the social sciences</i> (Pacote Estatístico para as Ciências Sociais)
TBS	- <i>Trabecular bone score</i> (Escore de osso trabecular)
TNF- α	- <i>Tumor necrosis factor alpha</i> (Fator de necrose tumoral alfa)
TH	- Terapia hormonal
VAT	- <i>Visceral adipose tissue</i> (Tecido adiposo visceral)
VFA	- <i>Vertebral fracture assessment</i> (Avaliação de fratura vertebral)
VHS	- Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

Resumo

Abstract

Lista de figuras

Lista de gráficos

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas e siglas

1. INTRODUÇÃO	18
2. OBJETIVOS	25
3. MÉTODOS	27
3.1. População de estudo	27
3.2. Variáveis clínicas	27
3.3. Variáveis laboratoriais	29
3.4. Variáveis densitométricas (DMO, composição corporal e TBS).....	29
3.5. Avaliação de fraturas.....	30
3.6. Análise estatística	31
4. RESULTADOS	34
4.1. Características da população	34
4.2. Dados densitométricos e de fraturas.....	37
4.3. Fatores de risco para fratura vertebral	39
4.4. Fatores de risco para fratura não-vertebral	42
4.5. Capacidade discriminativa do TBS e da DMO para detecção de fraturas.....	45
4.6. FRAX e FRAX ajustado pelo TBS na predição de FV e FNV	46
5. DISCUSSÃO	49
6. CONCLUSÕES	55
7. ANEXOS	57
8. REFERÊNCIAS	71
9. APÊNDICES	78

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória autoimune que afeta cerca de 1% da população, sendo mais prevalente em mulheres de meia idade, e caracteriza-se principalmente por poliartrite crônica (Alarcón, 1995).

A etiologia da AR ainda não é completamente estabelecida, no entanto, as evidências disponíveis indicam uma patogênese multifatorial. Acredita-se que a interação de fatores ambientais com modificações epigenéticas e pós-translacionais em um indivíduo geneticamente predisposto pode levar à perda de autotolerância e consequente ativação de respostas imunes inata e adaptativa. Esse processo promove um microambiente articular rico em citocinas e outros fatores pró-inflamatórios (McInnes et al., 2011).

A doença acomete primariamente a membrana sinovial das articulações diartrodiais, o que pode resultar em um processo progressivo de destruição osteocartilaginosa (McInnes et al., 2011). A apresentação clínica típica é de poliartralgia de caráter inflamatório, simétrica, de pequenas e grandes articulações, sendo comum o envolvimento das mãos e pés, e associada à rigidez matinal prolongada. Se não for adequadamente tratado, o paciente pode evoluir para uma condição de dor crônica e deformidades permanentes, com grande impacto social e econômico pela limitação em realizar atividades de vida diária e laborais (Cross et al., 2014).

O controle do processo inflamatório articular é, portanto, o principal alvo das estratégias terapêuticas atualmente disponíveis para os pacientes com AR. No entanto, estima-se que até 40% dos casos irão desenvolver algum tipo de manifestação extra articular ao longo da doença, como envolvimento pulmonar, ocular, cardiovascular ou ósseo sistêmico (Moura et al., 2012; Conforti et al., 2021).

Na AR, é marcante o acometimento ósseo local, caracterizado por osteopenia justa-articular e erosões. Porém, de forma concomitante, também ocorre perda de massa óssea global, que pode resultar em osteoporose e aumento no risco de fraturas por fragilidade (Adami et al., 2019). O acometimento ósseo sistêmico na AR tem sido um tema de crescente interesse e preocupação pelo alto risco de incapacidade e mortalidade que, assim como o envolvimento articular, também é associado a elevado custo socioeconômico. Esse problema é agravado pelo processo de envelhecimento

populacional acelerado, que tem levado a um aumento nas prevalências de osteoporose e AR (Beltrão et al., 2004).

De fato, é bem estabelecido que a AR é fator de risco independente para baixa densidade mineral óssea (DMO) e risco de fratura, que é duas vezes maior em comparação à população em geral (Hooyman et al., 1984; Jin et al., 2018; Fardellone et al., 2020; Xue et al., 2017).

Contudo, o processo de osteoporose na AR é complexo e de etiologia multifatorial (Adami et al., 2019). A atividade inflamatória desencadeada nesta afecção promove estímulo à osteoclastogênese, principalmente através da liberação de citocinas como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina-6 (IL-6) e a interleucina-1 (IL-1) e do aumento da expressão do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL), que favorece o processo de perda de massa óssea, tanto trabecular quanto cortical. O desbalanço do sistema RANK-RANKL-osteoprotegerina (OPG), com aumento na proporção de RANKL em relação à OPG, tem sido associado tanto a manifestações ósseas locais quanto sistêmicas na AR. Outros fatores importantes envolvidos no remodelamento ósseo alterado na AR são os níveis aumentados de inibidores da via Wnt, como a proteína 1 relacionada ao Dickkopf (Dkk-1), a esclerostina e a *frizzled-related protein 1*, resultando em prejuízo da formação óssea e no reparo de erosões. A presença de anticorpos anti-proteínas citrulinadas (ACPA) em elevados títulos também está associada tanto à ocorrência de erosões ósseas quanto à perda de massa óssea generalizada na AR (Adami et al., 2019; Schett et al., 2012; Neumann et al., 2005).

Além dos fatores diretamente relacionados ao processo inflamatório, outras condições de risco para osteoporose e fratura frequentemente coexistem nesta população, como o predomínio em mulheres na transição menopausa/pós-menopausa, mobilidade reduzida pela incapacidade funcional e uso de altas doses cumulativas de corticoide (Mullen et al., 2015). Embora os glicocorticoides sejam reconhecidos como fatores de risco para perda de massa óssea, os resultados dos estudos são conflitantes quando eles são utilizados em baixas doses para controle de atividade de doença inflamatória, situação em que poderia oferecer um efeito benéfico na preservação da DMO (Adami et al., 2019; Da Silva et al., 2006).

A baixa massa óssea é um dos principais fatores preditores de fratura. No entanto, pacientes com AR frequentemente sofrem fraturas por fragilidade mesmo

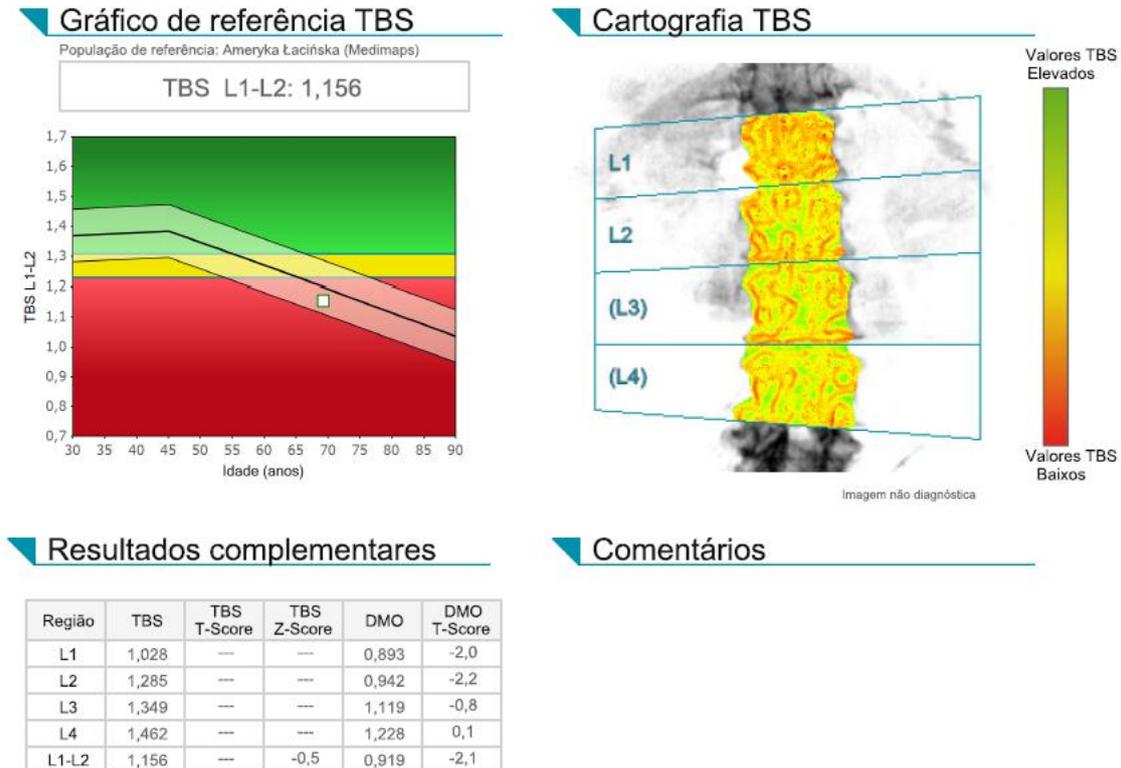
apresentando valores normais de DMO ou osteopenia (Fardellone et al., 2020). Além da avaliação quantitativa da massa óssea, o aparelho de densitometria óssea pode oferecer informações adicionais importantes, como uma avaliação indireta da microarquitetura óssea através do escore do osso trabecular - *trabecular bone score* (TBS) e a análise de parâmetros de composição corporal.

O TBS é uma metodologia não-invasiva que estima a qualidade óssea pela avaliação indireta da microarquitetura trabecular a partir de imagens de densitometria (absorciometria por dupla emissão de raios-x - DXA) da coluna lombar. O TBS é calculado por meio de software instalado em aparelho densitométrico, que avalia as variações dos níveis de cinza dos pixels das imagens de DXA de estruturas ósseas tridimensionais (3D) projetadas de forma bidimensional (2D). Valores baixos de TBS apresentam correlação com trabéculas em menor quantidade e conectividade e com maior espaçamento, enquanto valores mais elevados de TBS estão associados a uma estrutura trabecular de melhor qualidade (Silva et al., 2014; Silva e Bilezikian, 2014).

Estudos demonstram que, na população geral, o TBS é um preditor de fratura independente da DMO e de fatores clínicos de risco, podendo ser utilizado para ajuste da ferramenta FRAX para refinar a predição do risco de fraturas osteoporóticas maiores e fraturas de quadril (McCloskey et al., 2016; Silva et al., 2014). Análise da robusta base de dados da província canadense de Manitoba, com 29.407 mulheres com mais de 50 anos, evidenciou que a combinação do TBS com a DMO (coluna, colo do fêmur ou fêmur total) apresentou resultados melhores na predição de fraturas do que qualquer uma das medidas isoladamente (Hans et al., 2011).

O TBS está sendo cada vez mais estudado em diferentes populações com risco aumentado de fratura, apresentando resultados promissores, como em diabetes mellitus tipo 2 e hiperparatireoidismo (Choi et al., 2016; Chen et al., 2019; dos Santos et al., 2021). Entretanto, ainda há escassez de dados envolvendo a aplicabilidade do TBS em pacientes com AR. Em nosso conhecimento, até o momento, não há na literatura estudos de associação do TBS com fraturas não-vertebrais (FNV) em AR e existem dados escassos em relação a fraturas vertebrais (FV).

Figura 1. Exemplo de representação do *trabecular bone score* (TBS), a partir de imagem de absorciometria por dupla emissão de raios-x (DXA). Trata-se de uma paciente com artrite reumatoide apresentando osteopenia na densitometria óssea, TBS de alto risco e fraturas vertebrais e de fêmur

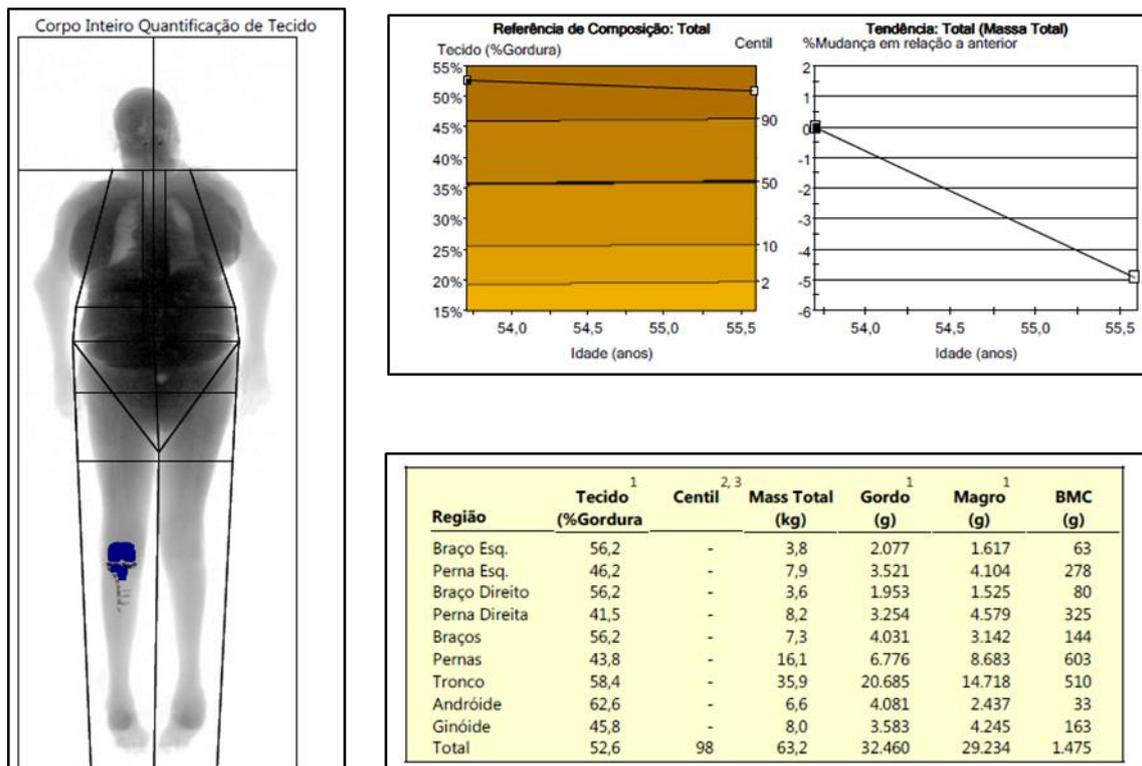


Fonte: arquivo pessoal do autor.

A sarcopenia, caracterizada pela redução da força, massa e funcionalidade muscular, é outro fator de risco reconhecido para fraturas e está associada a maior risco de quedas, incapacidade, redução da qualidade de vida e aumento da mortalidade (Cruz-Jentoft et al., 2019; Yeung et al, 2019; Rizzoli et al., 2013; Rantanen T., 2003). A prevalência desta condição em estudos envolvendo idosos da comunidade varia consideravelmente de acordo com o critério de definição utilizado, porém foi de 10% em extensa revisão sistemática e metanálise realizada por Shafiee et al. (Shafiee et al., 2017). Apesar da perda de massa muscular ser comumente associada à idade, estudos têm buscado diferenciar a sarcopenia primária ou relacionada ao envelhecimento daquela associada a outras condições e que podem afetar indivíduos mais jovens. Dentre as causas secundárias, destacam-se imobilidade, má nutrição e condições inflamatórias sistêmicas, como o câncer, doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica e AR (Cruz-Jentoft et al., 2019; Tekgoz et al., 2020; Bauer et al., 2019).

Existe elevada prevalência de baixa massa muscular em pacientes com AR, variando de 19,0% a 37,1% (Li et al., 2021; Brance et al., 2021; Torii et al., 2019). O processo inflamatório crônico, o uso prolongado de glicocorticoides e o sedentarismo são alguns fatores de risco comuns tanto para a perda de massa óssea quanto para sarcopenia (Radkowski et al., 2020). Pesquisas prévias já identificaram correlações entre massa muscular reduzida e alta atividade inflamatória da AR (Carvalho et al., 2020). No entanto, até o momento, ainda há poucos estudos que relacionem diretamente baixa massa muscular ou sarcopenia com fraturas por fragilidade na AR, especialmente em relação aos sítios não-vertebrais.

Figura 2. Exemplo de representação de composição corporal, a partir de imagem de absorciometria por dupla emissão de raios-x (DXA). Trata-se de uma paciente com artrite reumatoide apresentando osteopenia na densitometria óssea, baixa massa muscular apendicular e fratura vertebral e de tibia



Fonte: arquivo pessoal do autor.

Apesar da alta frequência e impacto significativo na morbimortalidade, o acometimento ósseo generalizado da AR e seus fatores de risco ainda são relativamente negligenciados na prática clínica. Adicionalmente, os trabalhos científicos nessa área possuem metodologias e resultados bastante heterogêneos e geralmente não contemplam

um conjunto abrangente de variáveis potencialmente associadas, sendo raros os que avaliaram a contribuição dos parâmetros de microarquitetura óssea e composição corporal. Desta forma, novos estudos são necessários, especialmente envolvendo populações latino-americanas como a brasileira, em que os dados são ainda mais exíguos.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Em mulheres brasileiras com AR estabelecida:

a) Avaliar os fatores clínicos, laboratoriais e densitométricos (massa óssea, TBS e composição corporal) associados a:

- fratura vertebral
- fratura não-vertebral

b) Determinar as prevalências de baixa massa óssea (osteoporose e osteopenia) e de fraturas osteoporóticas (vertebrais e não-vertebrais)

MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1. População de estudo

Trata-se de um estudo de corte transversal envolvendo pacientes com AR selecionados consecutivamente de um serviço terciário (Ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HCFMUSP), no período de junho de 2018 a junho de 2021.

Foram incluídas pacientes do sexo feminino com idade superior a 18 anos que preenchem os critérios classificatórios do *American College of Rheumatology* e *European League Against Rheumatism* (ACR-EULAR) 2010 (Aletaha et al., 2010) para AR e com capacidade de deslocamento para o hospital para realização de entrevista, exame físico e exames complementares.

Os critérios de exclusão foram: gestação atual, neoplasia ou quadro infeccioso em atividade, diagnóstico de outra doença inflamatória autoimune sistêmica, doença do metabolismo ósseo (hiperparatireoidismo primário, doença de Paget ou displasias ósseas), hipertireoidismo descompensado, diabetes mellitus insulino dependente não controlado, síndrome disabsortiva e insuficiência hepática ou renal (taxa de filtração glomerular estimada menor que 30 mL/min/1,73m², de acordo com o *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* - CKD-EPI) (Levey et al., 2009).

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado através do programa StatCalc do Epi Info 7, considerando um nível de confiança de 95% e um poder estatístico de 80%. Um total de 264 pacientes foi indicado pelo método de Fleiss.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC-FMUSP (CAPPesq: 51178115.1.0000.0068) e todas as pacientes leram e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

3.2. Variáveis clínicas

A partir de entrevista com aplicação de questionário padronizado baseado no *European Vertebral Osteoporosis Study* (EVOS) (O'Neill et al., 1994; O'Neill et al., 1996) e subsequente revisão de prontuário, foram coletados dados demográficos, histórico pessoal e familiar (parente de primeiro grau) de fraturas, tempo de menopausa,

uso de terapia hormonal (TH), tabagismo atual, etilismo (ingestão maior que três unidades de álcool por dia, considerando 01 unidade = 285 mL de cerveja, 30 mL de uísque/destilado, 120 mL de vinho ou 60 mL de aperitivo), perda de estatura (maior que 4 cm em relação à altura aos 25 anos de idade ou maior que 2,5 cm no último ano), número de quedas no último ano, uso prévio ou atual de medicações antifratura, presença de comorbidades.

O uso de glicocorticoide foi considerado na vigência de dose atual equivalente de prednisona maior ou igual a 5 mg/dia por pelo menos 3 meses e foi realizado cálculo de dose cumulativa do último ano.

A ingestão diária de cálcio foi avaliada a partir da estimativa de consumo de leite, iogurte (mL/dia) e de queijo (g/dia), baseado na média dos sete dias anteriores à entrevista, método já utilizado em um grande estudo de coorte prospectivo de base populacional realizado no Brasil (Lopes et al., 2011; Domiciano et al., 2014).

Também foi aplicado questionário validado no Brasil para avaliação do nível de atividade física (iPAQ, *International Physical Activity Questionnaire* – versão curta) (Hagstromer et al., 2006; Craig et al., 2003).

Informações relacionadas à AR foram obtidas, incluindo tempo de doença e uso atual ou prévio de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos ou biológicos. O grau de atividade de doença foi avaliado a partir da aplicação dos principais índices compostos de atividade de doença validados para AR (SDAI, *Simple Disease Activity Index*; CDAI, *Clinical Disease Activity Index*; DAS28-PCR, *Disease Activity Score 28 - PCR*; DAS28-VHS, *Disease Activity Score 28 - VHS*). O *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) foi utilizado para avaliação de capacidade funcional (Fries et al., 1980; Ferraz et al., 1990).

A presença de erosões ósseas foi avaliada a partir de informações de radiografias ou ultrassonografias de mãos, punhos e pés que constavam no prontuário eletrônico. As imagens são obtidas anualmente nas consultas médicas de rotina dos pacientes, e foram avaliadas por reumatologistas treinados. Foram definidas como erosão as rupturas identificadas na cortical óssea nos sítios de interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas, metatarsofalangeanas, ossos carpais, rádio e ulna distais.

A partir de uma única balança antropométrica mecânica foram aferidos peso e altura e calculado o índice de massa corporal (IMC) de todas as pacientes. Também foram realizadas medidas de circunferência abdominal.

3.3. Variáveis laboratoriais

Como rotina do serviço de reumatologia onde o estudo foi realizado, as pacientes se apresentavam para consultas com exames laboratoriais realizados no último mês no laboratório central da instituição a partir de métodos padronizados. Na ausência dos resultados, as participantes eram encaminhadas para coleta e análise no mesmo laboratório. Foram avaliadas provas de atividade inflamatória (velocidade de hemossedimentação - VHS e proteína C reativa - PCR), fator reumatoide (FR), anti-CCP (peptídeo citrulinado cíclico), marcadores de metabolismo ósseo (cálcio, fósforo, paratormônio - PTH, 25-hidroxi-vitamina D e telopeptídeo C-terminal - CTX) e glicemia de jejum.

3.4. Variáveis densitométricas (DMO, composição corporal e TBS)

As pacientes realizaram avaliação de DMO em coluna lombar, fêmur total, colo de fêmur e corpo inteiro por DXA, a partir de único aparelho Lunar iDXA (GE HealthCare), localizado no Laboratório de Metabolismo Ósseo da FMUSP. Os exames foram feitos por uma mesma tecnóloga experiente, de acordo com os protocolos da Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD) (Baim et al., 2008). A mínima variação significativa (MVS) (95% de intervalo de confiança) do serviço é de 0,034 g/cm² para coluna lombar, 0,046 g/cm² para colo do fêmur, 0,044 g/cm² para fêmur total, 565 mg para massa magra e 529 mg para massa gorda.

Uma vez que a grande maioria das mulheres encontrava-se na pós-menopausa ou na transição menopausal (Schousboe et al., 2013), foram aplicados os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 1994) para classificação em osteoporose ou osteopenia, se T-score menor ou igual a -2,5 ou entre -2,4 e -1,1 em qualquer sítio esquelético, respectivamente.

Foram obtidos dados de composição corporal por DXA, incluindo massa gorda e magra total, porcentagem de gordura corporal, tecido adiposo visceral (VAT - *Visceral Adipose Tissue*: massa, em gramas), índice de massa gorda (FMI - *Fat Mass Index*: massa

gorda total / altura², em Kg/m²) e índice de massa magra dos membros (ALMI - *Appendicular Lean Mass Index*: massa magra dos membros superiores e inferiores / altura², em Kg/m²). A massa magra apendicular foi calculada como a soma das massas magras de tecidos moles dos braços e pernas, assumindo que todo tecido não-gorduroso e não-ósseo é músculo esquelético.

Todas as pacientes foram avaliadas em relação à presença de baixa massa muscular, de acordo com os critérios do *Foundation For The National Institutes of Health* (FNIH) (massa magra apendicular / IMC < 0,512) (Studenski et al., 2014).

O TBS foi avaliado a partir de software específico (TBS iNsight software versão 3.0.2.0 - Med-Imaps, Pessac, França), que analisou imagens de DXA de coluna lombar (L1-L4) geradas pelo mesmo aparelho Lunar iDXA GE HealthCare. As pacientes foram classificadas como de alto, intermediário ou baixo risco de fratura, se TBS menor ou igual a 1,230, entre 1,230 e 1,310 ou maior ou igual a 1,310, respectivamente (McCloskey et al., 2016).

O escore FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*) (Kanis et al., 2008; Zerbini et al., 2015), assim como o seu ajuste pelo TBS (McCloskey et al., 2015), que estimam o risco de fraturas em 10 anos, foram aplicados em todas as pacientes. O escore foi corrigido para presença de diabetes mellitus tipo 2 (com aumento de 10 anos na idade) (Gregson et al., 2022) e para uso de corticosteroide, quando necessário (dose maior ou igual a 7,5 mg de prednisona ou equivalente) (Kanis et al., 2011).

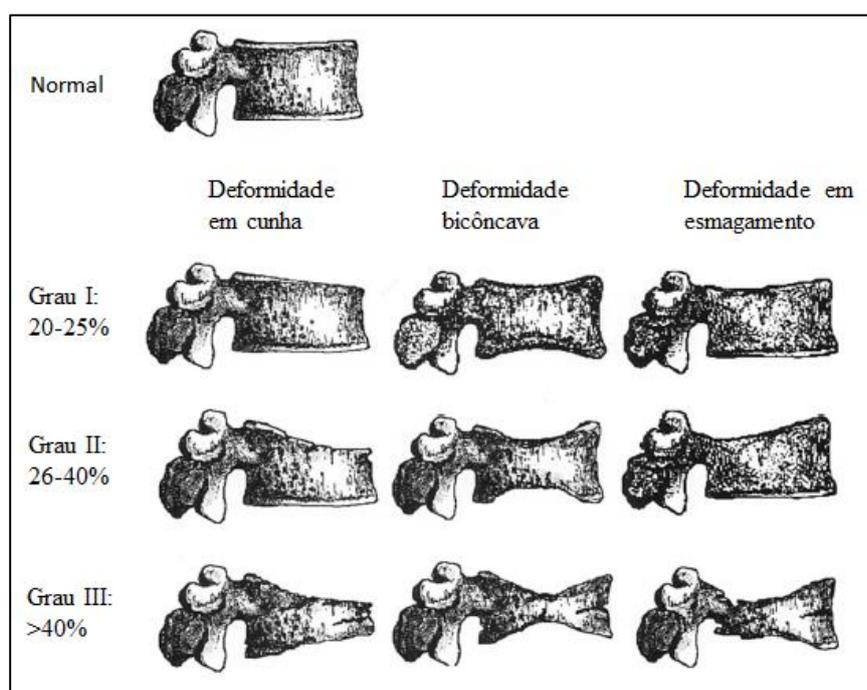
3.5. Avaliação de fraturas

A avaliação de FV foi realizada a partir de VFA (*Vertebral Fracture Assessment*), software integrado ao aparelho de DXA. As imagens de coluna vertebral, em perfil e com boa visibilidade de T4 a L4, foram analisadas por dois reumatologistas treinados, de forma independente, e classificadas de acordo com o método semiquantitativo de deformidades vertebrais de Genant, ilustrado na **Figura 3** (Genant et al., 1993). Foram definidas como grau 1, as fraturas de compressão associadas à redução da altura anterior, média e/ou posterior dos corpos vertebrais entre 20 e 25%; como grau 2, aquelas com redução em qualquer altura entre 26 e 40%; e como grau 3, aquelas com redução em qualquer altura maior que 40% em relação à vértebra adjacente não fraturada (Genant et al., 1993). Radiografias de coluna lombar e torácica convencionais, em perfil

e com os raios-x centrados em T7 e L2, foram analisadas para confirmação dos casos de FV. Divergências de classificação entre os dois pesquisadores foram decididas por consenso.

As informações sobre história de FNV foram obtidas através do questionário aplicado durante a entrevista. As fraturas autorrelatadas foram confirmadas a partir de revisão de registros médicos e radiológicos em prontuário. FNV por fragilidade foram definidas como aquelas ocasionadas por queda da própria altura ou menor impacto, em qualquer sítio esquelético, exceto quirodáctilos, pododáctilos, face e crânio. Foram consideradas FNV maiores as que ocorreram em fêmur, antebraço e úmero.

Figura 3. Classificação semiquantitativa de deformidades vertebrais, de acordo com o método descrito por Genant



Fonte: Adaptado de Genant et al., 1993

3.6. Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas através da utilização do programa SPSS versão 22 (IBM Inc., Chicago, IL) e do software R versão 3.2.2.

Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão (DP) ou mediana (mínimo - máximo) para variáveis contínuas, conforme a distribuição (normal ou não-

normal) e como n (%) para variáveis categóricas. Inicialmente, foram realizadas análises univariadas para comparar os grupos com e sem fraturas, separadamente para cada sítio (vertebral e não-vertebral). Para associação entre variáveis contínuas, foram utilizados os testes de *t-student* e de Mann-Whitney, e para variáveis categóricas, utilizamos os testes de qui-quadrado e o teste exato de Fisher, se distribuição normal ou não-normal, respectivamente.

Análises de regressão multivariada foram realizadas para estimar os efeitos independentes de variáveis clínicas, laboratoriais e densitométricas em relação à presença de fraturas (variável dependente). Modelos de regressão logística foram construídos com ajustes para variáveis com $p < 0,10$ em análise univariada. Foi calculado o *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança de 95% e considerado como estatisticamente significativo um valor de p menor que 0,05.

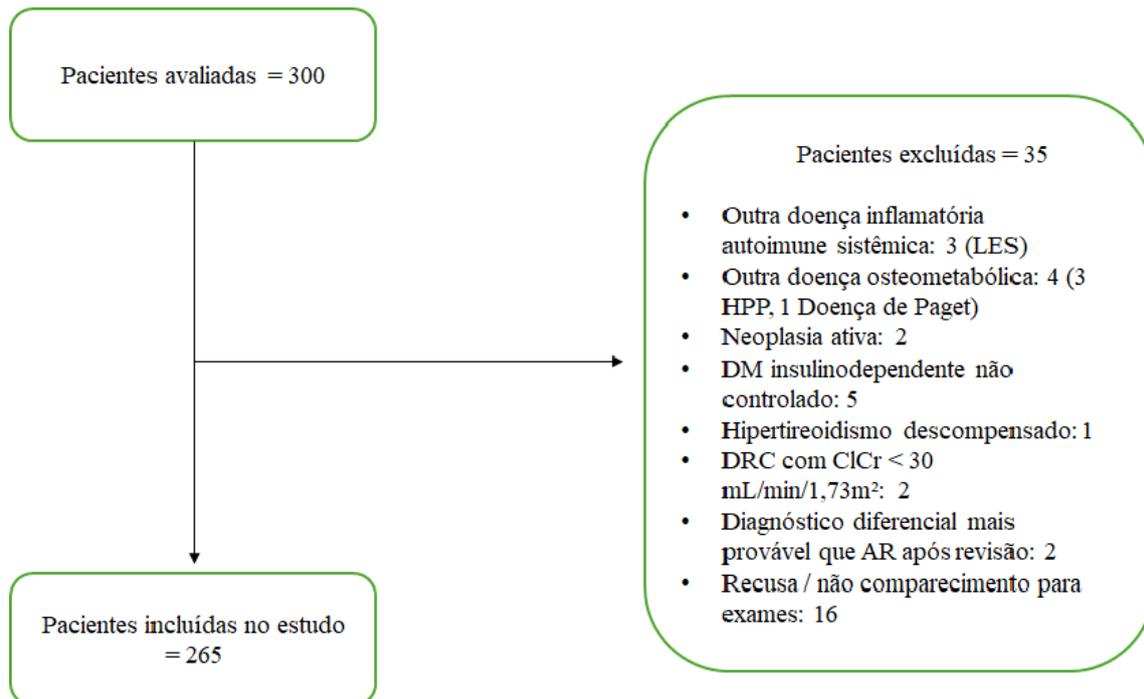
Por fim, utilizamos análises de curva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*), com cálculo das áreas sob a curva (AUC) e determinação de sensibilidade e especificidade, para avaliar a capacidade preditiva do TBS e da DMO em identificar a presença de FV e FNV. O índice de Youden foi utilizado para determinar os melhores pontos de cortes das variáveis analisadas.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

Trezentas pacientes do sexo feminino com AR foram selecionadas para participação no estudo e, após aplicação dos critérios de exclusão, 265 foram incluídas nas análises, conforme ilustrado na Figura 4.

Figura 4. Fluxograma da seleção da população do estudo



AR: artrite reumatoide; **ClCr:** clearance de creatinina; **DM:** diabetes mellitus; **DRC:** doença renal crônica; **HPP:** hiperparatireoidismo primário; **LES:** lúpus eritematoso sistêmico

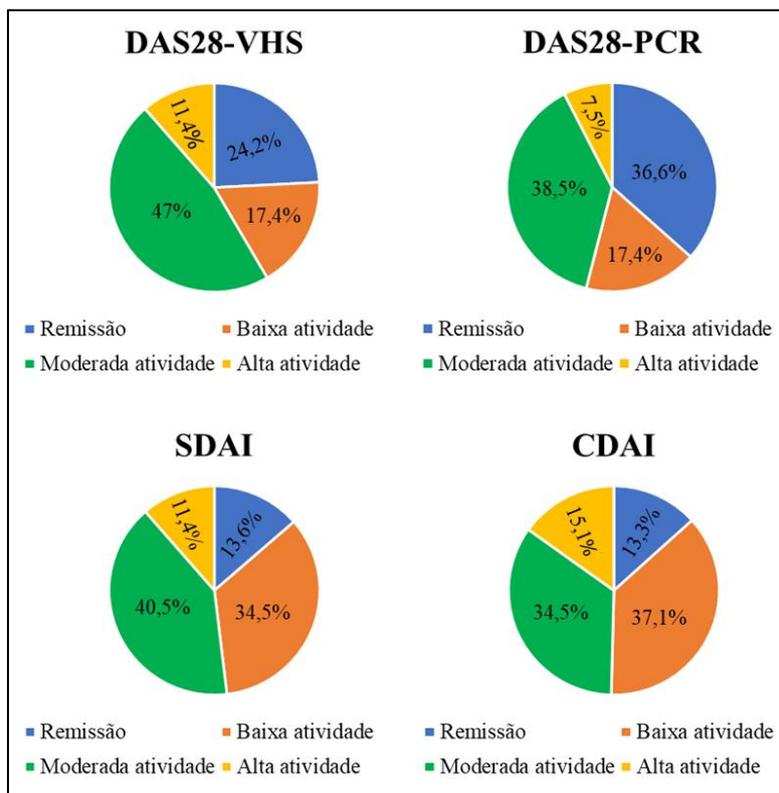
4.1. Características da população

As pacientes apresentavam uma mediana de idade de 55 anos (variação: 22 - 86 anos) e pouco mais da metade se autodeclaravam como brancas (51,3%), seguido de pardas (30,6%) e pretas (16,6%). A maioria da população encontrava-se na pós-menopausa (62,6%) e com sobrepeso ou obesidade (71,4%), de acordo com o IMC. Menos de um terço das participantes eram consideradas fisicamente ativas ou muito ativas (30,6%), de acordo com o questionário iPAQ. Apenas 23 mulheres estavam sob terapia

de reposição hormonal (8,7%) e 32,4% utilizavam alguma medicação antifratura no momento da coleta de dados.

Em relação aos parâmetros associados à AR, as pacientes possuíam longa duração de doença (mediana: 14 anos; variação: 0,5 - 46 anos) e a maioria apresentava positividade para fator reumatoide ou anti-CCP (88,3%), presença de erosões ósseas (74,7%) e baixa ou moderada atividade inflamatória (**Gráfico 1**). A mediana do HAQ foi de 1,125 (variação: 0 - 3), indicando moderado grau de incapacidade funcional. Mais da metade das pacientes estavam em uso de glicocorticoide no momento da avaliação (62,6%), 89,8% utilizavam algum MMCD sintético, sendo o metotrexato a droga mais frequente (58%) e 51,7% estavam em uso de MMCD biológico, destes, 29,9% pertenciam à classe dos anti-TNF- α .

Gráfico 1. Índices compostos de atividade de doença (AR)



AR: artrite reumatoide; **CDAI:** *clinical disease activity index*; **DAS28:** *disease activity score 28*; **SDAI:** *simple disease activity index*

A **Tabela 1** detalha as características demográficas, clínicas e laboratoriais da população estudada.

Tabela 1. Características demográficas, clínicas e laboratoriais das pacientes com AR

Parâmetros	n=265
Dados clínicos	
Idade (anos)	55 (22 - 86)
Cor/raça branca	136 (51,3%)
IMC (Kg/m ²)	27,6 (17,4 - 46,9)
Circunferência abdominal (cm)	95,2 (69 - 138,5)
Pós-menopausa	166 (62,6%)
Tempo de menopausa (anos)	6,5 (0,0 - 46,0)
Terapia de reposição hormonal	23 (8,7%)
Tabagismo atual	38 (14,3%)
Etilismo (≥ 3 unidades/dia)	5 (1,9%)
Consumo diário de cálcio (mg)	550 (234 - 4870)
Uso de droga antifratura	86 (32,4%)
Número de quedas no último ano	0 (0 - 10)
Caidores (> 1 queda no último ano)	23 (8,7%)
iPAQ (sedentário)	51 (19,4%)
iPAQ (ativo)	75 (28,5%)
iPAQ (minutos)	90 (0 - 4140)
Dados laboratoriais	
PCR (mg/L)	3,8 (0,03 - 137)
VHS (mm/h)	18,0 (1 - 126)
Cálcio (mg/dL)	9,29 \pm 0,41
Fósforo (mg/dL)	3,5 (1,9 - 5,9)
25-hidroxi-vitamina D (ng/mL)	32 (12 - 75,5)
PTH (pg/mL)	45 (11 - 196)
CTX (ng/mL)	0,33 (0,06 - 1,16)
Glicemia (mg/dL)	90 (56 - 255)
Características da AR	
Tempo de doença (anos)	14 (0,5 - 46,0)
Idade ao diagnóstico (anos)	37 (17 - 72)
Uso de prednisona	166 (62,6%)
Tempo de doença (anos)	14 (0,5 - 46,0)
Idade ao diagnóstico (anos)	37 (17 - 72)
Uso de prednisona	166 (62,6%)
Dose atual de prednisona (mg)	5,0 (0 - 60)
Dose cumulativa de corticoide (mg/ano)	1675 (0 - 8160)
MMCD sintético	238 (89,8%)
Metotrexato	138 (58,0%)
Leflunomida	94 (39,5%)
Hidroxicloroquina	49 (20,6%)
Sulfassalazina	26 (10,9%)
Outros	6 (2,5%)

"continua"

“continuação”

Parâmetros	n=265
Características da AR	
MMCD biológico	137 (51,7%)
Anti-TNF**	41 (29,9%)
Tocilizumabe	36 (26,3%)
Abatacepte	33 (24,1%)
Rituximabe	15 (10,9%)
Tofacitinibe	13 (9,5%)
FR ou anti-CCP positivo	234 (88,3%)
FR positivo	221 (83,4%)
Anti-CCP positivo	130 (49,1%)
Presença de erosão óssea	198 (74,7%)
HAQ	1,125 (0 - 3)

“conclusão”

Dados apresentados como n (%), média \pm desvio padrão ou mediana (mínimo – máximo). **Anti-TNFs: certolizumabe, infliximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe. **AR**: artrite reumatoide; **CCP**: peptídeo citrulinado cíclico; **CTX**: telopeptídeo C-terminal; **MMCD**: medicamento modificador do curso da doença; **FR**: fator reumatoide; **HAQ**: *health assessment questionnaire*; **IMC**: índice de massa corporal; **PCR**: proteína C reativa; **PTH**: paratormônio; **TNF**: fator de necrose tumoral; **VHS**: velocidade de hemossedimentação.

4.2. Dados densitométricos e de fraturas

Em nossa casuística, osteoporose (DXA T-score \leq -2,5) e osteopenia (T-score: -1,1 a -2,4) foram observados em 19,2% e 45,7% das pacientes, respectivamente. Em relação às fraturas por fragilidade, 30,6% tinham FV e 17,4% FNV. Entre as pacientes com FV, 39,5% apresentavam fratura grau 2 ou 3 e 19,8% tinham fratura em 3 ou mais corpos vertebrais. A coluna torácica foi o sítio mais comum de FV (82,7% das pacientes), enquanto fratura na coluna lombar foi encontrada em 37% das participantes. FNV foram observadas em fêmur, antebraço, úmero, tíbia, fíbula, tornozelo, cotovelo, arcos costais e pelve.

A média de TBS foi $1,369 \pm 0,116$ e 32,8% das mulheres tinham TBS de risco intermediário (21,0%) ou alto (11,8%) para fraturas (McCloskey et al., 2016). Entre aquelas com TBS de alto risco, uma proporção significativa apresentava FV (61,3%) e FNV (45,2%). Por outro lado, entre as pacientes com TBS de baixo risco, apenas 20,5% tinham FV e 9,1% tinham FNV. A partir da análise de composição corporal por DXA, identificamos que 18,1% das pacientes possuíam baixa massa muscular (Studenski et al., 2014).

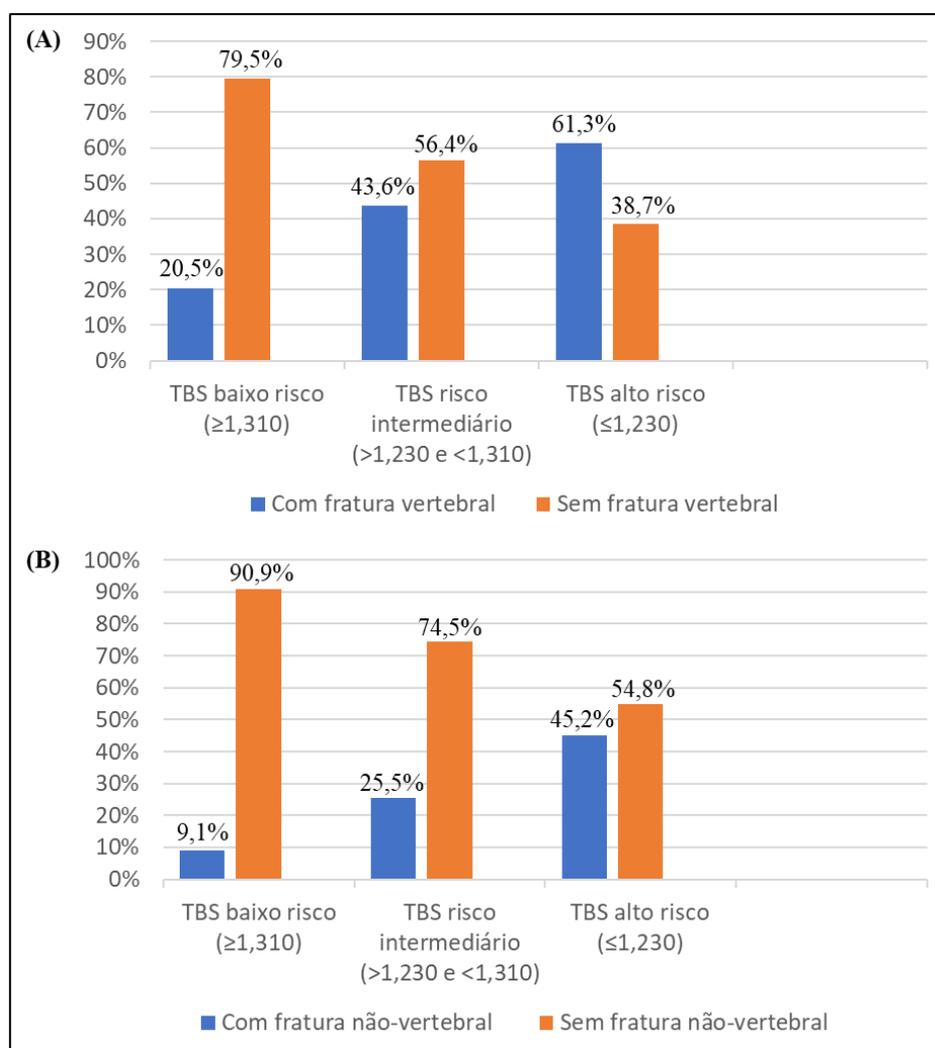
A **Tabela 2** detalha a avaliação dos parâmetros de densidade mineral óssea, microarquitetura óssea, composição corporal e prevalência de fraturas e o **Gráfico 2** apresenta as frequências de FV e FNV, de acordo com a classificação do TBS.

Tabela 2. Parâmetros densitométricos e dados sobre fraturas das pacientes com AR

Parâmetros	n=265
Fraturas	
Fratura por fragilidade	98 (37,0%)
Fratura vertebral (FV)	81 (30,6%)
Fratura não-vertebral (FNV)	46 (17,4%)
FNV maior	20 (43,5%)
Fêmur	6 (13,0%)
Antebraço	11 (23,9%)
Úmero	3 (6,5%)
Outros sítios*	27 (58,7%)
Densidade mineral óssea	
Osteoporose (T-score $\leq -2,5$)	51 (19,2%)
Osteopenia (T-score $< -1,0$ e $> -2,5$)	121 (45,7%)
DMO coluna (g/cm ²)	1,084 \pm 0,174
DMO colo fêmur (g/cm ²)	0,863 (0,448 - 1,385)
DMO fêmur total (g/cm ²)	0,919 \pm 0,147
Microarquitetura óssea	
TBS	1,369 \pm 0,116
Composição corporal	
Massa magra total (g)	37013 (24067 - 63577)
Massa magra apendicular / IMC (Kg/m ²)	0,591 \pm 0,09
Baixa massa muscular	48 (18,1%)
Massa gorda total (g)	28433 (8336 - 69493)
FMI (massa gorda / altura ²)	11,525 (4,02 - 27,14)
Percentual de gordura (%)	43,9 (20,9 - 59,9)
VAT massa (g)	929 (0 - 2970)

Dados apresentados como n (%), média \pm desvio padrão ou mediana (mínimo - máximo). **DMO**: densidade mineral óssea; **FMI**: fat mass index; **FNV**: fratura não-vertebral; **TBS**: trabecular bone score; **VAT**: visceral adipose tissue. *Outros sítios: tibia, fíbula, tornozelo, cotovelo, arcos costais e pelve.

Gráfico 2. Frequências de fratura vertebral (A) e não-vertebral (B), de acordo com a classificação do TBS



TBS: trabecular bone score

4.3. Fatores de risco para fratura vertebral

As pacientes com FV eram significativamente mais velhas, tinham mais tempo de menopausa, maior histórico de FNV, assim como concentrações mais elevadas de PTH, em comparação com as mulheres sem FV.

Em relação aos parâmetros da AR, as pacientes com FV tinham mais tempo de doença, maiores valores de PCR e VHS e maiores índices de incapacidade física (HAQ), em comparação com aquelas sem FV. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à positividade para fator reumatoide ou anti-CCP, índices de atividade de

doença (DAS-28, SDAI, CDAI), uso de glicocorticoide (dose atual e cumulativa) e presença de erosões ósseas.

Em relação aos parâmetros densitométricos, as pacientes com FV apresentaram menor DMO em todos os sítios (coluna, colo de fêmur e fêmur total) e maior frequência de osteoporose em relação às pacientes sem FV. No entanto, 64,2% das mulheres com FV tinham T-score > -2,5. O grupo com FV também possuía menores valores de TBS e maior prevalência de baixa massa muscular. Por outro lado, as variáveis de massa gorda da composição corporal (índice de massa gorda, porcentagem de gordura corporal, massa gorda total e tecido adiposo visceral) não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

A **Tabela 3** detalha as características das pacientes com AR com e sem FV.

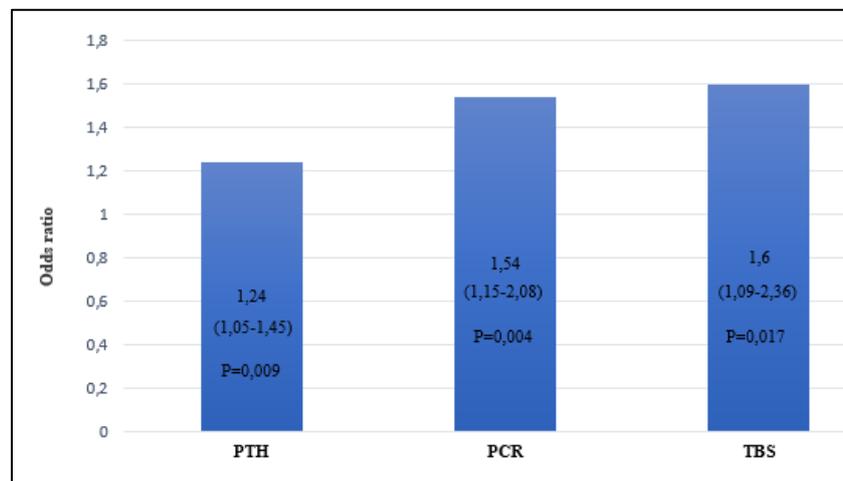
A partir de modelos de regressão multivariada, identificamos que TBS (OR=1,6; IC 95%=1,09-2,36; p=0,017, para cada redução de 1 desvio padrão), PCR (OR=1,54; IC 95%=1,15-2,08; p=0,004, para cada aumento de 10 mg/L) e PTH (OR=1,24; IC 95%=1,05-1,45; p=0,009, para cada aumento de 10 pg/mL) foram os fatores independentemente associados à presença de FV, mesmo após ajustes para potenciais variáveis de confusão que apresentaram p<0,10 em análise univariada (idade, DMO do colo do fêmur, menopausa, tempo de doença, HAQ, baixa massa muscular, PCR, PTH e TBS), conforme ilustrado no **Gráfico 3**.

Tabela 3. Análise comparativa das pacientes com AR com e sem fratura vertebral

Parâmetros	Com fratura (n=81)	Sem fratura (n=184)	p
Variáveis clínicas			
Idade (anos)	63 (27 - 82)	50 (22 - 86)	<0,001**
Raça branca	38 (46,9%)	98 (53,3%)	0,341
Peso (Kg)	68,03 (41,1 - 99,0)	71,22 (43,5 - 123,6)	0,178
IMC (Kg/m ²)	28,4 (19,8 - 42,8)	27,5 (17,4 - 46,9)	0,920
Pós-menopausa	69 (85,2%)	97 (52,7%)	<0,001**
Tempo de menopausa (anos)	17 (0 - 46)	1 (0 - 34)	<0,001**
Ingestão de cálcio (mg)	587,5 (250 - 2993)	550 (234 - 4870)	0,316
Quedas no último ano	19 (23,8%)	46 (25,0%)	0,828
iPAQ (sedentário)	19 (24,1%)	32 (17,4%)	0,210
Variáveis laboratoriais			
PCR (mg/L)	5,3 (0,2 - 137)	3,4 (0,03 - 49,4)	0,053**
VHS (mm/h)	25 (2 - 126)	16 (1 - 113)	0,007**
PTH (pg/mL)	52 (11 - 196)	43 (16 - 127)	0,001**
Variáveis associadas à AR			
Tempo de doença (anos)	20 (3 - 46)	13,5 (0,5 - 41)	<0,001**
Fator reumatoide	64 (79,0%)	157 (85,8%)	0,169
Anti-CCP	39 (75,0%)	91 (75,2%)	0,977
DAS28-VHS	3,64 (1,25 - 8,36)	3,36 (0,84 - 7,99)	0,173
DAS28-PCR	2,93 (1,19 - 7,09)	3,04 (0 - 7,27)	0,312
SDAI	11,6 (0,1 - 59,1)	11,94 (0 - 65,6)	0,615
CDAI	10 (0 - 58)	10 (0 - 63)	0,878
HAQ	1,5 (0 - 2,75)	1,0 (0 - 3)	0,013**
Uso de corticoide	53 (65,4%)	113 (61,4%)	0,533
Dose atual corticoide (mg/dia)	5,0 (0 - 60)	5,0 (0 - 30)	0,427
Dose cumulativa corticoide (mg/ano)	1675 (0 - 5925)	1587,5 (0 - 8160)	0,450
Erosões ósseas	65 (81,3%)	133 (73,5%)	0,176
Variáveis densitométricas			
Osteoporose em DXA	29 (35,8%)	22 (12,0%)	<0,001**
DMO coluna (g/cm ²)	1,013 ± 0,179	1,114 ± 0,163	<0,001**
DMO colo fêmur (g/cm ²)	0,819 (0,596 - 1,385)	0,885 (0,448 - 1,288)	0,017**
DMO fêmur total (g/cm ²)	0,872 ± 0,149	0,940 ± 0,141	0,001**
TBS	1,317 ± 0,123	1,391 ± 0,105	<0,001**
Massa magra total (g)	36003 (24067 - 48923)	37593 (25006 - 63577)	0,055
Massa magra apendicular/IMC	0,568 ± 0,091	0,601 ± 0,090	0,005**
Baixa massa muscular	22 (27,5%)	26 (14,4%)	0,012**
Massa gorda (g)	26905 (8336 - 51419)	28800 (10557 - 69493)	0,127
FMI (massa gorda/altura ²)	11,515 (4,02 - 22,55)	11,525 (4,07 - 27,14)	0,515
Gordura (%)	43,5 (20,9 - 55,4)	43,9 (22,1 - 59,9)	0,361
VAT massa (g)	1002,5 (15 - 2747)	917,5 (0 - 2970)	0,523

Dados apresentados como n (%), média ± desvio padrão ou mediana (mínimo - máximo). **Associações com significância estatística (p<0,05). **AR**: artrite reumatoide; **CCP**: peptídeo citrulinado cíclico; **CDAI**: *clinical disease activity index*; **DAS28**: *disease activity score*; **DMO**: densidade mineral óssea; **FMI**: *fat mass index*; **HAQ**: *health assessment questionnaire*; **IMC**: índice de massa corporal; **iPAQ**: *international physical activity questionnaire*; **PCR**: proteína C reativa; **PTH**: paratormônio; **SDAI**: *simple disease activity index*; **TBS**: *trabecular bone score*; **VAT**: *visceral adipose tissue*; **VHS**: velocidade de hemossedimentação.

Gráfico 3. Fatores independentemente associados a fratura vertebral nos modelos multivariados



Modelo ajustado para: idade, menopausa, tempo de doença, HAQ, baixa massa muscular, PCR, PTH, TBS, DMO colo do fêmur (variáveis com $p < 0,10$ em análise univariada). Dados apresentados como *odds ratio* (intervalo de confiança de 95%). Associação estatisticamente significativa quando $p < 0,05$. **DMO**: densidade mineral óssea; **HAQ**: *health assessment questionnaire*; **PCR**: proteína C reativa; **PTH**: paratormônio; **TBS**: *trabecular bone score*.

4.4. Fatores de risco para fratura não-vertebral

As pacientes com AR e FNV eram mais velhas, tinham mais tempo de menopausa, assim como apresentavam menor peso e IMC e maior prevalência de FV, em comparação com as pacientes sem FNV.

Em relação aos parâmetros associados à AR, as mulheres com FNV tinham mais tempo de doença, valores mais elevados de VHS, maiores índices de DAS28-VHS e HAQ e maior frequência de erosões ósseas. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à positividade para autoanticorpos (fator reumatoide ou anti-CCP) e ao uso de glicocorticoide.

Em relação aos parâmetros densitométricos, as participantes com FNV apresentaram menor DMO em todos os sítios e maior frequência de osteoporose em comparação com as pacientes sem FNV. No entanto, metade das mulheres com FNV tinham T-score $> -2,5$. O grupo com FNV também possuía menor TBS, significativa maior prevalência de baixa massa muscular (40,0% *versus* 14,0%), além de menores valores dos parâmetros de massa gorda.

A **Tabela 4** detalha as características das pacientes com AR com e sem FNV.

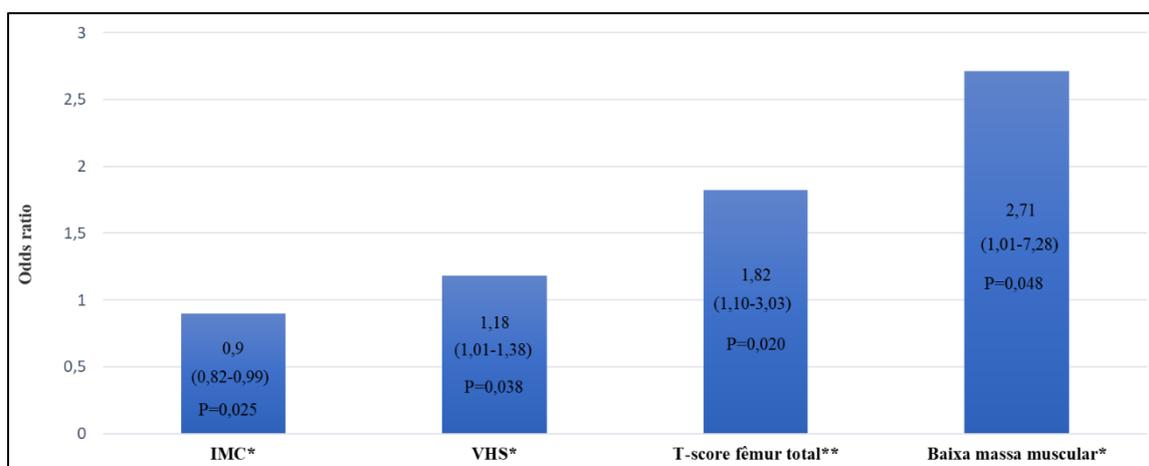
A partir de modelos de regressão multivariada, identificamos que baixa massa muscular (OR=2,71; IC 95%=1,01-7,28; p=0,048), T-score de fêmur total (OR=1,82; IC 95%=1,10-3,03; p=0,02, para cada redução de 1 desvio padrão), VHS (OR=1,18; IC 95%=1,01-1,38; p=0,038, para cada aumento de 10 mm/h) e IMC (OR=0,9; IC 95%=0,82-0,99; p=0,025, para cada aumento de 1 Kg/m²) foram os fatores independentemente associados à presença de FNV, mesmo após ajustes para potenciais variáveis de confusão que apresentaram p<0,10 em análise univariada (idade, DMO de coluna lombar e fêmur total, menopausa, IMC, tempo de doença, HAQ, erosões ósseas, baixa massa muscular, VHS e TBS), conforme ilustrado no **Gráfico 4**.

Tabela 4. Análise comparativa das pacientes com AR com e sem fratura não-vertebral

Parâmetros	Com fratura (n=81)	Sem fratura (n=184)	p
Variáveis clínicas			
Idade (anos)	64 (27 - 86)	53 (22 - 79)	<0,001**
Raça branca	24 (52,2%)	112 (51,1%)	0,899
Peso (Kg)	61,53 (41,1 - 92,2)	72,07 (43,5 - 123,6)	<0,001**
IMC (Kg/m ²)	25,55 (19,82 - 40,44)	28,16 (17,39 - 46,93)	0,001**
Pós-menopausa	40 (87,0%)	126 (57,5%)	<0,001**
Tempo de menopausa (anos)	17 (0-34)	3 (0-46)	<0,001**
Ingestão de cálcio (mg)	550 (250 - 1661)	575 (234 - 4870)	0,699
Quedas no último ano	14 (31,1%)	51 (23,3%)	0,267
iPAQ (sedentário)	10 (22,7%)	41 (18,7%)	0,540
Variáveis associadas à AR			
Tempo de doença (anos)	24,5 (4 - 45)	14 (0,5 - 46)	<0,001**
Fator reumatoide	37 (80,4%)	184 (84,4%)	0,508
Anti-CCP	20 (76,9%)	110 (74,8%)	0,820
DAS28-VHS	3,95 (1,25 - 6,17)	3,34 (0,84 - 8,36)	0,005**
DAS28-PCR	3,42 (1,38 - 5,49)	2,96 (0 - 7,27)	0,066
SDAI	13,4 (0,22 - 34)	11,2 (0 - 65,6)	0,068
CDAI	12,5 (0 - 32)	10 (0 - 63)	0,138
HAQ	1,5 (0 - 2,75)	1,125 (0 - 3)	0,034**
Uso de corticoide	31 (67,4%)	135 (61,6%)	0,464
Dose atual corticoide (mg/dia)	5 (0 - 20)	5 (0 - 60)	0,569
Dose cumulativa corticoide (mg/ano)	1685 (0 - 4000)	1550 (0 - 8160)	0,705
Erosões ósseas	42 (91,3%)	156 (72,6%)	0,007**
Variáveis densitométricas			
Osteoporose em DXA	23 (50%)	28 (12,8%)	<0,001**
DMO coluna (g/cm ²)	0,968 ± 0,154	1,107 ± 0,169	<0,001**
DMO colo fêmur (g/cm ²)	0,764 (0,448 - 1,187)	0,900 (0,596 - 1,385)	<0,001**
DMO fêmur total (g/cm ²)	0,801 ± 0,138	0,943 ± 0,137	<0,001**
TBS	1,286 ± 0,121	1,386 ± 0,107	<0,001**
Massa magra total (g)	32966 (24067 - 47905)	37873 (25006 - 63577)	<0,001**
Massa magra apendicular/IMC	0,548 ± 0,093	0,600 ± 0,089	<0,001**
Baixa massa muscular	18 (40,0%)	30 (14,0%)	<0,001**
Massa gorda (g)	23537 (8336 - 47781)	29702 (10557 - 69493)	<0,001**

Dados apresentados como n (%), média ± desvio padrão ou mediana (mínimo - máximo). **Associações com significância estatística (p<0,05). AR: artrite reumatoide; CCP: peptídeo citrulinado cíclico; CDAI: *clinical disease activity index*; DAS28: *disease activity score*; DMO: densidade mineral óssea; FMI: *fat mass index*; HAQ: *health assessment questionnaire*; IMC: índice de massa corporal; iPAQ: *international physical activity questionnaire*; PCR: proteína C reativa; PTH: paratormônio; SDAI: *simple disease activity index*; TBS: *trabecular bone score*; VAT: *visceral adipose tissue*; VHS: velocidade de hemossedimentação.

Gráfico 4. Fatores independentemente associados a fratura não-vertebral nos modelos multivariados



Ajustes para: menopausa, erosões ósseas, baixa massa muscular, idade, IMC, tempo de doença, VHS, HAQ, TBS (variáveis com $p < 0,10$ em análise univariada).

*Ajustes também para: T-score coluna.

**Ajustes também para: T-score fêmur total.

Dados apresentados como *odds ratio* (intervalo de confiança de 95%). Associação estatisticamente significativa quando $p < 0,05$.

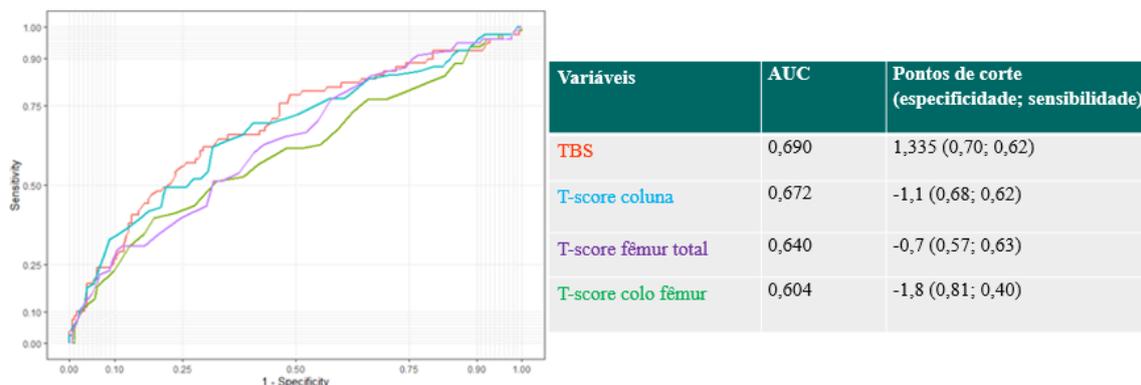
DMO: densidade mineral óssea; **FNIH:** *Foundation For The National Institutes of Health*; **HAQ:** *health assessment questionnaire*; **IMC:** índice de massa corporal; **TBS:** *trabecular bone score*; **VHS:** velocidade de hemossedimentação.

4.5. Capacidade discriminativa do TBS e da DMO para detecção de fraturas

Em análises de curva ROC foi demonstrado maiores valores de AUC do TBS em comparação com a DMO para detecção de FV. Por outro lado, para identificação de FNV, a DMO de fêmur teve maior AUC em comparação com o TBS e a DMO de coluna. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre as curvas.

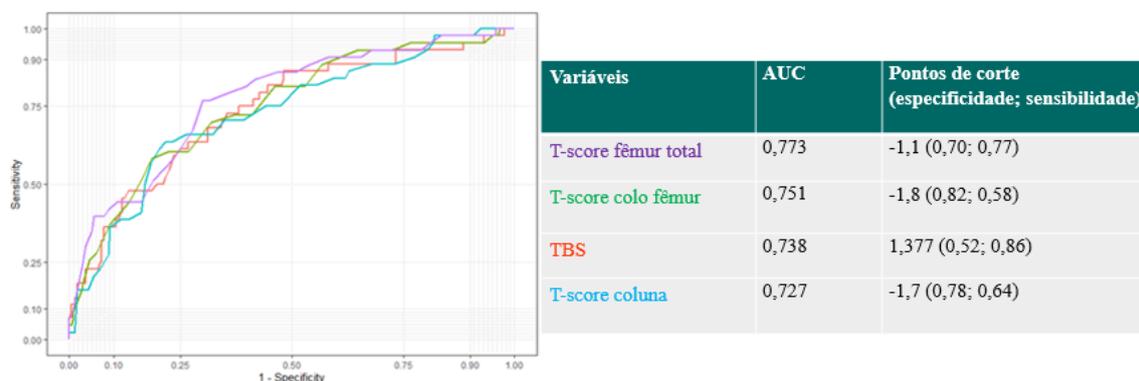
Os **Gráficos 5 e 6** ilustram os dados das análises de curva ROC de TBS e DMO em relação à detecção de FV e FNV, respectivamente, incluindo os pontos de cortes com melhor desempenho, baseado em suas sensibilidades e especificidades.

Gráfico 5. Análises de curva ROC de TBS e DMO em relação à detecção de fraturas vertebrais



AUC: area under the curve; **DMO:** densidade mineral óssea; **ROC:** receiver operating characteristic curve; **TBS:** trabecular bone score.

Gráfico 6. Análises de curva ROC de TBS e DMO em relação à detecção de fraturas não-vertebrais



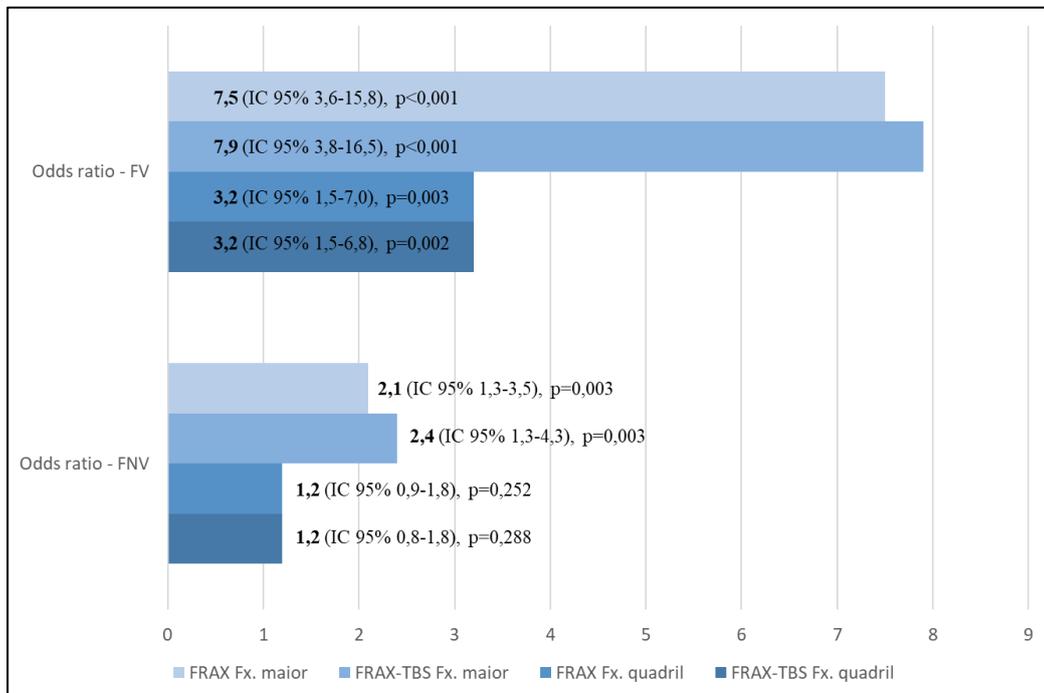
AUC: area under the curve; **DMO:** densidade mineral óssea; **ROC:** receiver operating characteristic curve; **TBS:** trabecular bone score.

4.6. FRAX e FRAX ajustado pelo TBS na predição de FV e FNV

A fim de aprofundar a análise de desempenho do TBS, foram construídos modelos de regressão logística para avaliar o FRAX e o FRAX ajustado pelo TBS (considerando fratura maior e fratura de quadril) em relação ao risco de FV e FNV. O ajuste do FRAX pelo TBS para fratura maior resultou em um aumento de OR, tanto para FV (OR=7,5; IC 95%: 3,6-15,8; $p < 0,001$ versus OR=7,9; IC 95%: 3,8-16,5; $p < 0,001$), quanto para FNV (OR=2,1; IC 95%: 1,3-3,5; $p = 0,003$ versus OR=2,4; IC 95%: 1,3-4,3; $p = 0,003$). No entanto, não houve diferença entre as ORs do FRAX convencional e do

FRAX ajustado pelo TBS para fratura de quadril. O **Gráfico 7** ilustra as análises envolvendo o ajuste do FRAX pelo TBS.

Gráfico 7. Comparação dos odds ratios do FRAX e FRAX ajustado pelo TBS para fraturas vertebrais (FV) e não-vertebrais (FNV)



Modelos ajustados para: idade, menopausa, duração da doença, HAQ, baixa massa muscular, TBS. (FV) Também ajustados para: PCR, PTH e DMO colo do fêmur.

(FNV) Também ajustados para: VHS, erosões ósseas, IMC e DMO da coluna.

Dados apresentados como *odds ratio* (intervalo de confiança de 95%).

Associação estatisticamente significativa quando $p < 0,05$.

DMO: densidade mineral óssea; **FNV:** fratura não-vertebral; **FV:** fratura vertebral; **FRAX:** *fracture risk assessment tool*; **FRAX-TBS:** FRAX ajustado pelo TBS; **Fx:** fratura; **HAQ:** *health assessment questionnaire*; **IC:** intervalo de confiança; **IMC:** índice de massa corporal; **PCR:** proteína C reativa; **PTH:** paratormônio; **TBS:** *trabecular bone score*; **VHS:** velocidade de hemossedimentação.

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

No nosso conhecimento, este foi o primeiro estudo a abordar a prevalência de FV e FNV osteoporóticas em uma grande coorte de AR na América Latina. Também foi o primeiro a avaliar um conjunto mais abrangente de potenciais fatores de risco para fraturas (vertebrais e não-vertebrais) do que os previamente examinados em outras coortes de AR, incluindo características clínicas, laboratoriais e de DXA além da DMO. Demonstramos que o TBS e a massa muscular apendicular foram os principais fatores relacionados à presença de FV e FNV, respectivamente. Além disso, o TBS parece ter maior poder discriminativo do que a DMO para avaliação do risco de FV em pacientes com AR de longa duração.

Este trabalho apresenta outras vantagens, incluindo uma amostra homogênea e bem caracterizada de AR com longa duração de um hospital terciário. Adicionalmente, a análise separada de fraturas em diferentes sítios esqueléticos permite uma avaliação mais precisa dos fatores associados à fragilidade óssea. As FV foram confirmadas radiologicamente para garantir uma apuração mais precisa, uma vez que apenas cerca de 30% delas são sintomáticas (Cooper et al., 1992). Essas fraturas foram diagnosticadas usando metodologia semiquantitativa, que é a recomendada para graduar a gravidade das FV na prática clínica (Schousboe et al., 2013). Por fim, as FNV também foram confirmadas por radiografia e extensa revisão de prontuários médicos.

Uma recente metanálise encontrou elevada prevalência de osteoporose (27,6%) e FV (20,3%) em pacientes com AR em comparação com a população saudável (Liu et al., 2022). Nossos resultados preenchem a lacuna de dados na literatura sobre fraturas osteoporóticas na população latino-americana com AR, demonstrando uma elevada frequência de massa óssea reduzida (64,9%) e fraturas por fragilidade (30,6% de FV e 17,4% de FNV) nesses pacientes.

A maioria das fraturas, no presente estudo, foi observada em pessoas com DMO normal ou osteopenia (65,3%), o que corrobora dados prévios em pacientes com AR (Fardellone et al., 2020; Mohammad et al., 2014). Desta forma, nossos achados reforçam o papel do TBS na avaliação do risco de fraturas nessa população, de forma adicional à DMO. O TBS é um método de avaliação indireta da microarquitetura óssea e apresenta a vantagem de possuir menor custo e maior acessibilidade que outras ferramentas, como a

Tomografia Computadorizada Quantitativa Periférica de Alta Resolução (HR-pQCT) e a biópsia óssea.

De fato, neste estudo, valores reduzidos de TBS tiveram uma associação maior com FV do que a DMO. Anteriormente, Bréban et al. estudaram 185 mulheres francesas com AR e demonstraram melhor desempenho do TBS em comparação com a DMO da coluna, e semelhante à DMO do colo do fêmur, na predição de FV. Além disso, esses autores encontraram uma proporção maior de FV no tercil mais baixo de TBS em pacientes com osteopenia (Bréban et al., 2012). Diferentemente, não encontramos associação entre FV e massa óssea, mesmo com a DMO do quadril, após ajuste para potenciais confundidores. Kim et al. também observaram superioridade do TBS em relação à DMO na detecção de FV, especialmente em pacientes em uso de glicocorticoides (Kim et al., 2016). Por fim, um estudo coreano também demonstrou uma magnitude de associação entre TBS e fratura, semelhante à observada aqui (aproximadamente duas vezes mais chances de FV para cada redução de 1 DP do TBS) (Choi et al., 2017). Adicionalmente, em nossas análises, o ajuste do FRAX pelo TBS resultou em aumento na OR para FV e FNV, em comparação com o FRAX convencional. Esse achado reforça a aplicabilidade do TBS no manejo da saúde óssea de pacientes com AR.

A contribuição do TBS na avaliação do risco de FNV em mulheres com AR não havia sido estudada de forma acurada anteriormente. Na presente pesquisa, a associação entre menor TBS e FNV não permaneceu significativa após ajuste para DMO de quadril e outras covariáveis. Além disso, nas curvas ROC para detecção de FNV, DMO e TBS tiveram desempenhos semelhantes. Esses resultados podem ser explicados pelo fato de que o TBS é avaliado a partir de imagens da coluna lombar e, portanto, reflete, principalmente, a microarquitetura óssea do osso trabecular, que é menos frequente em sítios não-vertebrais. Além disso, esses achados estão de acordo com a evidência sólida prévia de que a DMO de fêmur é o preditor mais forte de fraturas osteoporóticas (Del Rio et al., 2013).

Nos últimos anos, houve um considerável avanço no entendimento das complexas interações entre osso e músculo, culminando no estabelecimento do conceito de osteosarcopenia, condição definida pela coexistência de osteoporose e sarcopenia em um mesmo indivíduo e que está associada a um maior risco de fraturas (Tada et al., 2021).

Uma revisão sistemática, que incluiu 17 estudos, identificou uma prevalência de sarcopenia de 31% em pacientes com AR (Li et al., 2021). Em um trabalho prévio do nosso grupo na mesma população com AR aqui estudada, pacientes com atividade inflamatória persistente após longa duração da doença tinham menores valores de massas magra e gorda (incluindo tecido adiposo visceral) (Carvalho et al., 2020). No entanto, estudos que associam composição corporal desfavorável ao risco de fraturas na AR ainda são escassos. Na presente análise, houve elevada frequência de baixa massa magra apendicular (18,1%). Além disso, baixa massa muscular foi relacionada a um risco cerca de três vezes maior de FNV, mas não de FV. Menores índices de massa gorda também foram observados exclusivamente em pacientes com FNV.

Em consonância com nossos resultados, Brance et al. demonstraram que a sarcopenia está associada a fraturas clínicas em uma população argentina (Brance et al., 2021). Tada et al. também evidenciaram que pacientes com osteosarcopenia apresentavam menor taxa de sobrevida livre de quedas e fraturas ao longo de 4 anos de seguimento, em comparação com pacientes sem osteoporose ou sarcopenia (Tada et al., 2021). Em outra publicação do mesmo grupo, foi observado que pior desempenho em teste de força combinado com estabilidade de membros inferiores estava associado à história de fraturas (Tada et al., 2021). No entanto, os achados brasileiros, argentinos e japoneses contrastam com dados chineses, nos quais a massa muscular esquelética apendicular estava associada a FV (Chen et al., 2021; Zhang et al., 2022). Uma publicação recente, envolvendo 238 chineses com AR, mostrou que massa muscular esquelética apendicular mais elevada e boa capacidade de equilíbrio atuavam como fatores protetores para FV (Chen et al., 2021). Resultados similares foram vistos em outra coorte chinesa (Zhang et al., 2022). Essas discrepâncias podem ser explicadas por diferenças étnicas genuínas na ocorrência de FV, uma vez que são mais frequentes em populações asiáticas (Bow et al., 2012). Além disso, esses estudos não avaliaram um conjunto de potenciais fatores de risco para fraturas tão abrangente quanto a presente pesquisa.

Este estudo também investigou a influência da atividade inflamatória da AR no risco de fraturas e não encontrou associação significativa de fratura com os índices SDAI, CDAI ou DAS28, embora as pacientes fraturadas tivessem maiores valores de PCR e VHS. No entanto, as ORs para fraturas desses biomarcadores laboratoriais foram menores do que as das variáveis de DXA (DMO, TBS e massa muscular). Isso sugere que as

consequências na saúde óssea e muscular podem ser fatores de risco mais importantes para fraturas (especialmente FNV) do que a própria atividade inflamatória atual em pacientes com AR de longa duração e maior comprometimento funcional, como é a nossa população. Vale ressaltar que boa parte dos estudos anteriores que mostraram associação entre atividade da AR e risco de fraturas foram realizados em indivíduos com duração de doença mais curta (8-10 anos *versus* 16 anos) e uma proporção significativa de participantes com menores índices de incapacidade do que a nossa amostra brasileira. Além disso, apresentavam considerável heterogeneidade em suas metodologias e resultados (Furuya et al., 2007; El Maghraoui et al., 2010).

Nesse sentido, Furuya et. al., em trabalho prospectivo observacional com mulheres japonesas, encontraram o J-HAQ (Japanese Health Assessment Questionnaire) como fator de risco para FV e FNV, no entanto, paradoxalmente, a presença de PCR maior que 0,7 mg/dL foi fator protetor para FNV (Furuya et al., 2007). Por outro lado, em um estudo de El Maghaoui et al., PCR, duração de doença e erosão óssea foram fatores de risco independentes para FV, e as pacientes com FV apresentavam maior DAS-28, HAQ e positividade de fator reumatoide e anti-CCP (El Maghaoui et al., 2010). Em nossa casuística, a positividade de autoanticorpos não foi diferente entre os grupos com e sem fraturas. Esse achado provavelmente está relacionado a muito alta frequência de FR ou anti-CCP (88,3%) nesta população, o que pode ter limitado a capacidade de encontrar diferença estatisticamente significativa desta variável.

Neste trabalho, nenhuma associação entre dose de corticosteroides e fraturas foi encontrada. Por outro lado, Tong et al. identificaram que doses diárias de prednisona superiores a 9 mg/dia por pelo menos 37,5 dias aumentaram o risco de fratura (Tong et al., 2020). Adicionalmente, em um estudo de coorte retrospectivo envolvendo 15.123 pacientes, os glicocorticoides conferiram aumento no risco de FV clínica, mas não de fraturas osteoporóticas em geral (Abtahi et al., 2022).

Nosso achado de uma associação mais forte entre fratura e deterioração da massa muscular/óssea do que com a atividade inflamatória da AR pode nos levar a supor que a inclusão de indivíduos em tratamento para AR, incluindo corticosteroides, pode ter diminuído, em certa medida, a magnitude da associação entre a inflamação atual e o risco de fraturas neste estudo. Pode haver um equilíbrio de forças ao se utilizar glicocorticoides em doses baixas para alcançar a remissão da AR (efeito ósseo deletério *versus* maior

controle inflamatório). No entanto, o uso prolongado de corticosteroides é conhecido por ser mais prejudicial do que benéfico em pacientes com doenças autoimunes, incluindo não apenas a redução da massa óssea, mas também a diminuição da função muscular, contribuindo para um maior risco de fragilidade e fraturas. Desta forma, em uma população com AR de longa duração, com mais da metade em uso crônico de prednisona, é provável que o equilíbrio dos efeitos dos corticosteroides penda para o lado negativo, ou seja, maior comprometimento da saúde musculoesquelética do que benefícios a longo prazo. Esse fato também poderia explicar a falta de associação entre o uso de prednisona e fratura neste estudo, uma vez que o impacto dos corticosteroides no risco de fratura pode estar incluído no dano aos parâmetros ósseos e musculares, que foram os principais fatores de risco nesta população.

As limitações do estudo incluem seu desenho transversal e unicêntrico. Alguns participantes estavam em uso de medicamentos antifratura (bisfosfonatos). Embora essas medicações pudessem reduzir a prevalência geral de fraturas, a adesão à terapia era baixa (<50%), porque o fornecimento de medicamentos pelo serviço público de saúde era muito irregular no momento do estudo. Também é improvável que as drogas anti-osteoporóticas superestimassem os resultados do TBS, pois sabe-se que este score não é significativamente alterado por antirreabsortivos (Leslie et al., 2023). Outra limitação foi a ausência de avaliação de força muscular e desempenho físico para uma melhor definição de sarcopenia, de acordo com os critérios do *The European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) (Cruz-Jentoft et al., 2019). Também é fundamental salientar que os resultados deste estudo não podem ser extrapolados para outras populações com características distintas, como duração mais curta de doença, menor gravidade ou uso diferente de corticosteroides. Assim, estudos longitudinais prospectivos são necessários para estabelecer uma relação causal mais precisa entre os fatores avaliados neste trabalho e o risco de fraturas.

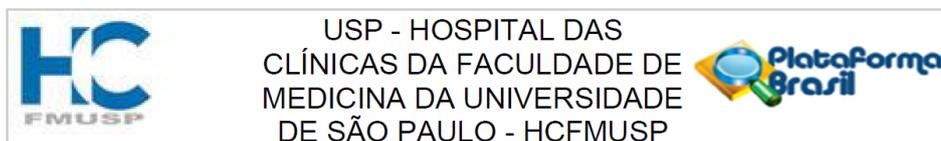
CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Este estudo traz novas informações sobre a epidemiologia de fraturas osteoporóticas em mulheres latino-americanas com AR. Variáveis significativas associadas a fratura parecem ser distintas entre os sítios esqueléticos vertebral e não-vertebral em mulheres com AR de longa duração. A magnitude da associação entre comprometimento ósseo/muscular e fraturas foi maior do que a associação entre atividade inflamatória de doença e fraturas. A microarquitetura óssea deteriorada avaliada pelo TBS e a baixa massa muscular apendicular foram os principais marcadores de FV e FNV, respectivamente. Além disso, o TBS parece ter maior poder discriminativo do que a DMO para avaliação do risco de FV. Como um todo, esses achados destacam a importância de avaliar fatores de risco tradicionais para fraturas, incluindo variáveis de DXA, em pacientes com AR de longa duração.

ANEXOS

7. ANEXOS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

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: 5

CAAE: 51178115.1.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

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

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.172.114

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda.

Objetivo da Pesquisa:

Trata-se de emenda para inclusão de subprojeto intitulado "Fatores de risco para fraturas por fragilidade vertebrais e não vertebrais em pacientes com artrite reumatoide" e será a tese de doutorado dos alunos Gisela Rios Machado e Felipe Freire da Silva.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

não se aplica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

adequada.

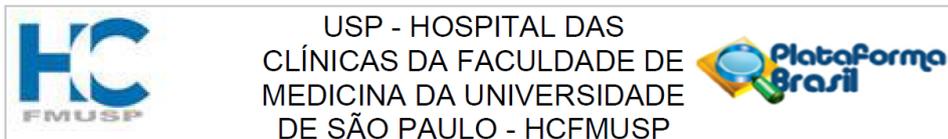
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Trata-se de emenda para inclusão de subprojeto intitulado "Fatores de risco para fraturas por fragilidade vertebrais e não vertebrais em pacientes com artrite reumatoide" e será a tese de doutorado dos alunos Gisela Rios Machado e Felipe Freire da Silva.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

sem pendências.

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

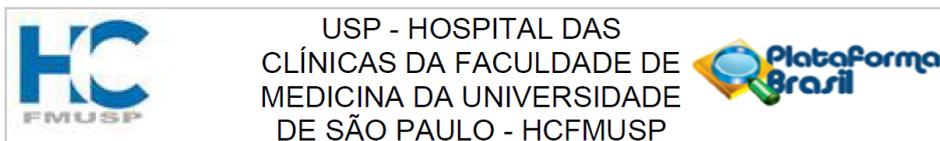


Continuação do Parecer: 4.172.114

Considerações Finais a critério do CEP:**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1569737_E2.pdf	10/06/2020 16:57:47		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Subprojeto_de_Pesquisa_Projeto_Tematico.docx	10/06/2020 16:57:04	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Outros	Cartaadendo02062020.pdf	02/06/2020 15:37:58	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Outros	RelatoriodeAcompanhamentoematico0320.docx	02/06/2020 15:24:19	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Outros	Carta_emenda_18dez2019.pdf	18/12/2019 06:50:37	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_completo.docx	18/12/2019 06:48:40	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Outros	Relatorio_de_acompanhamento_dezembro_2019.docx	12/12/2019 11:59:24	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Outros	Formulario_emenda.pdf	04/12/2019 09:01:51	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_controle.docx	04/12/2019 08:57:09	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Outros	Relatorio_de_acompanhamento.docx	14/05/2019 08:48:40	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Outros	CARTAREPOSTA.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
Outros	HAQ.docx	16/10/2015 14:28:26	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Declaração de	Biorrepositorio.docx	16/10/2015	Rosa Maria	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: 4.172.114

Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Biorrepositorio.docx	14:25:33	Rodrigues Pereira	Aceito
--	----------------------	----------	-------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 24 de Julho de 2020

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

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

**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 DA PESQUISA

1. 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.

2. PESQUISADOR PRINCIPAL: **Prof Dra Rosa Maria Rodrigues Pereira**

CARGO: **Professora Titular**

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **45920/SP**

3. DEPARTAMENTO / INSTITUTO: **Disciplina de Reumatologia. Departamento de Clínica Médica / Instituto Central / Prédio dos Ambulatórios**

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 Reumatologia (LIM-17) da FMUSP.**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO X RISCO MAIOR

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 5 anos

Prezado senhor(a), como você tem Artrite reumatoide ou é um adulto com Artrite idiopática 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 riscos baixos. 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 coletada 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. Será pedido nosso consentimento para caso de uso futuro, e toda nova pesquisa só será realizada com a aprovação do Comitê de Ética do Hospital das Clínicas (CEP) e Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). 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.

Participando deste estudo, vamos entender melhor a sua doença óssea decorrente da sua artrite e desta maneira orientar melhor o tratamento de sua doença óssea. Não será dado dinheiro para as suas despesas pessoais em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação em dinheiro para a sua participação

Não há procedimentos alternativos (outros exames para avaliação do seu osso) 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 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.

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 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 (11) 2661-7585; e E-mail: **cappesq.adm@hc.fm.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.

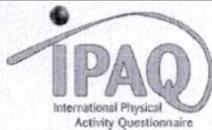
(Somente para o responsável do projeto)

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 _____



**QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA
(VERSÃO CURTA)**

NOME: _____

Data: ____ / ____ / ____ Idade : ____ Sexo: F () M ()

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender quão ativos nós somos em relação às pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gastou fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO importantes**. **Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo**. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal;
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal.

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez:

1.a. Em quantos dias da última semana você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos em casa, na escola ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

- dias ____ por **SEMANA**
- () Nenhum

1.b. Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

- horas: ____ Minutos: ____

2.a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração? **(NÃO INCLUA CAMINHADA)**

- dias ____ por **SEMANA**
- () Nenhum

2.b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

- horas: ____ Minutos: ____

3.a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração?

➤ dias _____ por **SEMANA** ➤ () Nenhum

3.b. Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

➤ horas: _____ Minutos: _____

**Subprojeto de pesquisa: Fatores de risco para fraturas vertebrais e não-
vertebrais por fragilidade em pacientes com artrite reumatoide**

NOME:

IDADE:

RGHC:

TELEFONE:

DATA:

QUESTIONÁRIO

1) Fraturas:

1.1. História de fratura após o diagnóstico de artrite reumatoide?

SIM NÃO

#Se sim, especificar:

() Fêmur, ano: _____ () Antebraço, ano: _____

() Braço (úmero), ano: _____ () Perna (tíbia), ano: _____

() Perna (fíbula), ano: _____ () Arcos costais, ano: _____

() Pelve, ano: _____ () Outro local: _____

() Foi após queda da própria altura ou menor impacto? _____

() Foi após acidente (trauma de alto impacto)? _____

() Teve outro mecanismo? _____

1.2. Perdeu mais de 4 cm de altura em relação a quando era jovem (25 anos)
ou mais de 2,5 cm no último ano?

SIM NÃO

2) Quedas:

2.1. Teve queda no último ano?

SIM NÃO

2.2. Número de quedas no último ano: _____

3) História familiar:

3.1. Possui história familiar de fratura osteoporótica (parente de 1º grau)?

SIM NÃO

3.2. Possui história familiar de osteoporose (parente de 1º grau)?

SIM NÃO

4) Menopausa:

4.1. Encontra-se na menopausa? (ausência de menstruação por 12 meses):

SIM NÃO

Tempo de menopausa (anos) _____

4.2. Uso de terapia de reposição hormonal:

SIM NÃO

Por quanto tempo? (anos) _____

5) Tabagismo atual (fuma?):

SIM NÃO

6) Etilismo atual (ingesta de bebida alcoólica maior ou igual a 3 unidades* por dia?):

*1 Unidade (dose) de cerveja = 285 ml (1 copo), 1 Unidade (dose) de uísque/destilado = 30 ml, 1 Unidade (dose) de vinho = 120 ml; 1 Unidade (dose) de aperitivo = 60 ml.

SIM NÃO

7) Ingestão de leite ou derivados (média dos últimos 7 dias):**LEITE:**

Quantas vezes na semana? _____

Quanto por dia (mL/dia)? _____

IOGURTE:

Quantas vezes na semana? _____

Quanto por dia (mL/dia)? _____

QUEIJO:

Quantas vezes na semana? _____

Quanto por dia (g/dia)? _____

8) Medicamentos / suplementos:

Faz suplementação de cálcio? _____

Quanto por dia (mg)? _____

Faz suplementação de vitamina D (colecalfiferol)? _____

Quantas unidades por dia ou semana? _____

Usa bisfosfonato (ex.: alendronato)? _____

Qual bisfosfonato? _____

Já usou bisfosfonato mas parou? _____

Por quanto tempo usa ou já usou bisfosfonato? _____

Usa ou já usou outra medicação para osteoporose? _____

Qual e por quanto tempo? _____

9) Cor/raça: se considera branca, preta, parda ou amarela?

10) Gestação, infecção ou câncer atual?

SIM NÃO

HAQ – Health Assessment Questionnaire (Questionário de Avaliação de Saúde)

Você é capaz de:	Nível de Dificuldade			
	Sem qualquer	Com alguma	Com muita	Incapaz de fazer
1 - Vestir-se, inclusive amarrar os cadarços dos sapatos e abotoar suas roupas?	0	1	2	3
2 - Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
3 - Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braço?	0	1	2	3
4 - Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
5 - Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
6 - Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
7 - Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
8 - Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
9 - Subir 5 degraus?	0	1	2	3
10 - Lavar e secar seu corpo após o banho?	0	1	2	3
11 - Tomar banho de chuveiro?	0	1	2	3
12 - Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
13 - Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5 kg, que está posicionado pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
14 - Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
15 - Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
16 - Abrir potes ou vidros de conservas, que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
17 - Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18 - Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
19 - Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
20 - Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rodo para água?	0	1	2	3

Escores dos componentes:

Componente 1, perguntas 1 e 2: Maior escore =

Componente 2, perguntas 3 e 4: Maior escore =

Componente 3, perguntas 5, 6 e 7: Maior escore =

Componente 4, perguntas 8 e 9: Maior escore =

Componente 5, perguntas 10, 11 e 12: Maior escore =
Componente 6, perguntas 13 e 14: Maior escore =
Componente 7, perguntas 15, 16 e 17: Maior escore =
Componente 8, perguntas 18, 19 e 20: Maior escore =

:

Escore do HAQ = _____

(Média aritmética dos
escores dos componentes)

REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

- Abtahi S, Driessen JHM, Burden AM, Souverein PC, van den Bergh JP, van Staa TP, et al. Low-dose oral glucocorticoid therapy and risk of osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study using the clinical practice research datalink. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(4):1448-1458.
- Adami G, Saag KG. Osteoporosis pathophysiology, epidemiology, and screening in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(7):34.
- Alarcón GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1995;21(3):589-604.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. 2010. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81.
- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1-129.
- Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki EM, et al. 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.
- Bauer J, Morley JE, Schols AMWJ, Ferrucci L, Cruz-Jentoft AJ, Dent E, et al. Sarcopenia: a time for action. An SCWD position paper. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(5):956-61.
- Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in new mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147(8):755-63.
- Beltrão KI, Camarano AA, El Ghaouri SK. Dinâmica populacional brasileira na virada do século XX. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada – IPEA. 2004;71:69-71.
- Bow CH, Cheung E, Cheung CL, Xiao SM, Loong C, Soong C, et al. Ethnic difference of clinical vertebral fracture risk. *Osteoporosis Int*. 2012;23(3):879-85.
- Brance ML, Di Gregorio S, Pons-Estel BA, Quagliato NJ, Jorfen M, Berbotto G, et al. Prevalence of sarcopenia and whole-body composition in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(6S):S153-S160.
- Bréban S, Briot K, Kolta S, Paternotte S, Ghazi M, Fechtenbaum J, et al. Identification of rheumatoid arthritis patients with vertebral fractures using bone mineral density and trabecular bone score. *J Clin Densitom*. 2012;15(3):260-6.

-
- Carvalho GD, Bonfiglioli K, Caparbo VF, Takayama L, Pereira RMR, Domiciano DS. Changes to body composition in women with long-standing established rheumatoid arthritis: differences by level of disease activity. *J Clin Densitom.* 2020;23(4):639-46.
- Chen FP, Kuo SF, Lin YC, Fan CM, Chen JF. Status of bone strength and factors associated with vertebral fracture in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Menopause.* 2019;26(2):182-188.
- Chen YF, Zong HX, Xu SQ, Chu YR, Wang JX, Li WJ, et al. Synergistic effect of sarcopenia and poor balance on osteoporotic vertebral fracture in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2021;40(9):3627-37.
- Choi YJ, Chung YS, Suh CH, Jung JY, Kim HA. Trabecular bone score as a supplementary tool for the discrimination of osteoporotic fractures in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(45):e8661.
- Choi YJ, Ock SY, Chung YS. Trabecular bone score (TBS) and TBS-adjusted fracture risk assessment tool are potential supplementary tools for the discrimination of morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Densitom.* 2016;19(4):507-514.
- Conforti A, Cola ID, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F, Giacomelli R, Cipriani P. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(2):102735.
- Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton 3rd LJ. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985–1989. *J Bone Miner Res.* 1992;7(2):221–7.
- Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381-95.
- Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1316–22.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31.
- Da Silva JAP, Jacobs JWG, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Inês LBS et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(3):285–93.
- Del Rio LM, Winzenrieth R, Cormier C, Di Gregorio S. Is bone microarchitecture status of the lumbar spine assessed by TBS related to femoral neck fracture? A Spanish case-control study. *Osteoporos Int.* 2013;24(3):991-8.

- Domiciano DS, Machado LG, Lopes JB, Figueiredo CP, Caparbo VF, Takayama L, et al. Incidence and risk factors for osteoporotic vertebral fracture in low-income community-dwelling elderly: a population-based prospective cohort study in Brazil. *The São Paulo Ageing & Health (SPA) Study. Osteoporos Int.* 2014;25(12):2805-15.
- Dos Santos LM, Ohe MN, Pallone SG, Nacaguma IO, Kunii IS, da Silva REC, et al. Trabecular bone score (TBS) in primary hyperparathyroidism (PHPT): a useful tool? *J Clin Densitom.* 2021;24(4):563-570.
- El Maghraoui A, Rezqi A, Mounach A, Achemlal L, Bezza A, Ghozlan I. Prevalence and risk factors of vertebral fractures in women with rheumatoid arthritis using vertebral fracture assessment. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(7):1303-10.
- Fardellone P, Salawati E, Monnier LL, Goëb V. Bone loss, osteoporosis, and fractures in patients with rheumatoid arthritis: a review. *J Clin Med.* 2020;9(10):3361.
- Ferraz MB, Oliveira LM, Araujo PM, Atra E, Tugwell P. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. *J Rheumatol.* 1990;17(6):813-7.
- Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980;23(2):137-45.
- Furuya T, Kotake S, Inoue E, Nanke Y, Yago T, Kobashigawa T, et al. Risk factors associated with incident clinical vertebral and nonvertebral fractures in Japanese women with rheumatoid arthritis: a prospective 54-month observational study. *J Rheumatol.* 2007;34(2):303-10.
- Genant HK, Wu CY, van Kujik C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993;8(9):1137-48.
- Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, Cooper C, Edwards J, Gittoes NJL, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2022;17(1):58.
- Hagstromer M, Oja P, Sjostrom M. The international physical activity questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public Health Nutr.* 2006;9(6):755-62.
- Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res.* 2011;26(11):2762-9.
- Hooyman JR, Melton 3rd LJ, Nelson AM, O'Fallon WM, Riggs BL. Fractures after rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 1984;27(12):1353-61.

- Jin S, Hsieh E, Peng L, Yu C, Wang Y, Wu C, et al. Incidence of fractures among patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. 2018;29(6):1263-75.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):809-16.
- 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.
- Kim D, Cho SK, Kim JY, Choi YY, Sung YK. Association between trabecular bone score and risk factor for fractures in Korean female patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2016;26(4):540-5.
- Leslie WD, Hans D, Silva BC. Fracture prediction from trabecular bone score is unaffected by anti-resorptive treatment: a registry-based cohort study. *J Clin Densitom.* 2023;26(1):10-15.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro 3rd AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
- Li TH, Chang YS, Liu CW, Su CF, Tsai HC, Tsao YP, et al. The prevalence and risk factors of sarcopenia in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-regression analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(1):236-45.
- Liu Y, Jiang J, Mo M, Sun X, Yu K. Incidence and risk factors for vertebral fracture in rheumatoid arthritis: an update meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2022;41(5):1313-22.
- Lopes JB, Danilevicius CF, Takayama L, Caparbo VF, Menezes PR, Scazufca M, et al. Prevalence and risk factors of radiographic vertebral fracture in Brazilian community-dwelling elderly. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):711-9.
- McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016;31(5):940-8.
- McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. Adjusting fracture probability by trabecular bone score. *Calcif Tissue Int.* 2015;96(6):500-9.
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2205-19.
- Mohammad A, Lohan D, Bergin D, Mooney S, Newell J, O'Donnell M, et al. 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.
- Moura MC, Zakszewski PTS, Silva MBG, Skare TL. Perfil dos pacientes com manifestações extra-articulares de artrite reumatoide de um serviço ambulatorial em Curitiba, Sul do Brasil. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(5):679-94.
- Mullen MB, Saag KG. Evaluating and mitigating fracture risk in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(4-5):614-27.
- Neumann E, Gay S, Müller-Ladner U. The RANK/RANKL/osteoprotegerin system in rheumatoid arthritis: new insights from animal models. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):2960-7.
- O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 1996;11(7):1010-8.
- O'Neill TW, Cooper C, Cannata JB, Lopez JBD, Hozzowski K, Johnell O, et al. Reproducibility of a questionnaire on risk factors for osteoporosis in a multicentre prevalence survey: the European Vertebral Osteoporosis Study. *Int J Epidemiol*. 1994;23(3):559-65.
- Radkowski MJ, Slawinski P, Targowski T. Osteosarcopenia in rheumatoid arthritis treated with glucocorticosteroids – essence, significance, consequences. *Reumatologia*. 2020;58(2):101-6.
- Rantanen T. Muscle strength, disability and mortality. *Scand J Med Sci Sports*. 2003;13(1):3-8.
- Rizzoli R, Reginster JY, Arnal JF, Bautmans I, Beaudart C, Bischoff-Ferrari H, et al. Quality of life in sarcopenia and frailty. *Calcif Tissue Int*. 2013;93(2):101-20.
- Schett G, Gravallesse E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(11):656-64.
- Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry position development conference on bone densitometry. *J Clin Densitom*. 2013;16(4):455-66.
- Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, Ahadi Z, Larijani B, Heshmat R. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord* 2017;16:21.
- Silva B, Bilezikian JP. Trabecular bone score: perspectives of an imaging technology coming of age. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(5):493-503.

- Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res.* 2014;29(3):518-30.
- Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(5):547-58.
- Tada M, Yamada Y, Mandai K, Hidaka N. Relationships of the stand-up time to falls and fractures in patients with rheumatoid arthritis: results from the CHIKARA study. *Int J Rheum Dis.* 2021;24(2):246-253.
- Tada M, Yamada Y, Mandai K, Matsumoto Y, Hidaka N. Osteosarcopenia synergistically increases the risk of falls in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Sarcopenia.* 2021;7(4):140-145.
- Tekgoz E, Colak S, Ates FSO, Sonaeren I, Yilmaz S, Cinar M. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: Is it a common manifestation? *Int J Rheum Dis.* 2020;23(12):1685-91.
- Tong JJ, Xu SQ, Zong HX, Pan MJ, Teng YZ, Xu JH. Prevalence and risk factors associated with vertebral osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(2):357-64.
- Torii M, Hashimoto M, Hanai A, Fujii T, Furu M, Ito H, et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2019;29(4):589-95.
- 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.
- Yeung SSY, Reijnierse EM, Pham VK, Trappenburg MC, Lim WK, Meskers CGM, et al. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10(3):485-500.
- Zerbini CA, Szejnfeld VL, Albergaria BH, Mc Closkey EV, Johansson H, Kanis JA. Incidence of hip fracture in Brazil and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos.* 2015;10:224.
- Zhang M, Xu S, Zong H, Wang J, Chu Y, Cai J, et al. Effect of sarcopenia and poor balance on vertebral spinal osteoporotic fracture in female rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2022;12(1):9477.

APÊNDICES

9. APÊNDICES

Apêndice A. Artigo original publicado

Osteoporosis International
<https://doi.org/10.1007/s00198-024-07026-3>

ORIGINAL ARTICLE



Damaged bone microarchitecture by Trabecular Bone Score (TBS) and low appendicular muscle mass: main risk factors for vertebral and non-vertebral fractures in women with long-standing rheumatoid arthritis

Felipe F. Silva¹ · Gisela R. Machado¹ · Ana C. M. Ribeiro¹ · Karina R. Bonfiglioli¹ · Andrea Y. Shimabuco¹ · Camille P. Figueiredo² · Liliam M. T. Guerra² · Valéria F. Caparbo² · Rosa M. R. Pereira^{1,2} · Diogo S. Domiciano^{1,2} 

Received: 18 September 2023 / Accepted: 11 January 2024
© International Osteoporosis Foundation and Bone Health and Osteoporosis Foundation 2024

Abstract

Summary We ascertained the fracture risk factors stratified by vertebral and non-vertebral sites in rheumatoid arthritis (RA) females. Bone/muscle features, but not disease activity, were the main markers for fractures in this long-standing RA population: low trabecular bone score (TBS) for vertebral fracture and decreased appendicular muscle mass for non-vertebral fracture.

Purpose To assess risk factors for fractures, including clinical, laboratory and dual energy X-ray absorptiometry (DXA) parameters (bone mass, trabecular bone score—TBS, muscle mass) in women with established rheumatoid arthritis (RA).

Methods Three hundred females with RA (ACR, 2010) were studied. Clinical data were obtained by questionnaire and disease activity by composite indices (DAS28, CDAI, SDAI), C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR). Bone mineral density (BMD), TBS, body composition and Vertebral Fracture Assessment (VFA) were performed by DXA. Logistic regression models were constructed to identify factors independently associated with vertebral (VF) and non-vertebral fractures (NVF), separately.

Results Through rigorous eligibility criteria, a total of 265 women were yielded for final data analysis (median age, 55 [22–86] years; mean disease duration, 16.2 years). Prevalence of VF and NVF were 30.6% and 17.4%, respectively. In multivariate analyzes, TBS (OR = 1.6, 95%CI = 1.09–2.36, $p = 0.017$), CRP (OR = 1.54, 95%CI = 1.15–2.08, $p = 0.004$), and parathormone (OR = 1.24, 95%CI = 1.05–1.45, $p = 0.009$) were risk factors for VF, whereas low appendicular muscle mass (OR = 2.71; 95%CI = 1.01–7.28; $p = 0.048$), body mass index (BMI) (OR = 0.90, 95%CI = 0.82–0.99; $p = 0.025$), ESR (OR = 1.18, 95%CI = 1.01–1.38, $p = 0.038$) and hip BMD (OR = 1.82, 95%CI = 1.10–3.03, $p = 0.02$) were associated with NVF.

Conclusion In women with long-term RA, markers of fractures differed between distinct skeletal sites (vertebral and non-vertebral). The magnitude of association of bone/muscle parameters with fracture (TBS for VF and appendicular muscle mass for NVF) was greater than that of the association between RA activity and fracture. TBS seems to have greater discriminative power than BMD to identify subjects with VF in long-standing RA.

Keywords Rheumatoid arthritis · Fracture · Bone density · Trabecular bone score · Muscle mass

Apêndice B. Trabalho oral apresentado no ERA – 28º Encontro de Reumatologia Avançada



ERA 28º Encontro de
REUMATOLOGIA AVANÇADA
30 de junho a 2 de julho de 2022

Certificado

EVENTO HÍBRIDO - Royal Palm Hall • *Campinas, SP*

Certificamos que Felipe Freire da Silva apresentou a comunicação oral **CO.02** intitulado **“FATORES DE RISCO PARA FRATURA OSTEOPORÓTICA EM MULHERES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA DE LONGA EVOLUÇÃO”** de autoria de Silva FF, Machado GR, Ribeiro ACM, Bonfiglioli K, Takayama L, Pereira RMR, Domiciano DS, no **28º Encontro de Reumatologia Avançada**, realizado de 30 de junho a 2 de julho de 2022, no Royal Palm Hall, em Campinas-SP.

Nafice Costa Araújo
Nafice Costa Araújo
Presidente SPR - Biênio 2022-2023

Charles Helden de Moura Castro
Charles Helden de Moura Castro
Diretor Científico SPR - Biênio 2022-2023



SOCIEDADE PAULISTA DE REUMATOLOGIA

Apêndice C. Trabalho oral apresentado no SBR 2022 – Congresso Brasileiro de Reumatologia

SBR2022
CONGRESSO BRASILEIRO DE REUMATOLOGIA

07 A 10
SETEMBRO/22
GRAMADO, RS

REALIZAÇÃO: Sociedade Brasileira de Reumatologia

SOCIEDADE DE REUMATOLOGIA Rio Grande do Sul

ORGANIZAÇÃO: mci

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho

RISK FACTORS FOR OSTEOPOROTIC FRACTURE IN WOMEN WITH ESTABLISHED LONG-TERM RHEUMATOID ARTHRITIS

Dos autores Felipe Freire da Silva, Gisela Rios Machado, Ana Cristina de Medeiros Ribeiro, Karina Rossi Bonfiglioli, Andrea Yukie Shimabuco, Lilian Masako Takayama Guerra, Rosa Maria Rodrigues Pereira e Diogo Souza Domiciano, foi apresentado oralmente por Felipe Freire da Silva na sessão de temas livres xvi - osteoporose, durante o **XXXIX Congresso Brasileiro de Reumatologia**, realizado de 07 a 10 de setembro de 2022, no Centro de Exposições e Congressos Expogramado, na cidade de Gramado/RS

Gramado, 10 de setembro de 2022.

Ricardo Machado Xavier
Presidente, Sociedade Brasileira de Reumatologia

Odirlei André Monticelo
Diretor Científico, Sociedade Brasileira de Reumatologia

Claiton Brenol
Presidente, Sociedade de Reumatologia do Rio Grande do Sul

Charles Kohem
Diretor Científico, Sociedade de Reumatologia do Rio Grande do Sul

Para verificar a autenticidade deste certificado, acesse o link: "<https://sbr2022.stage.com.br/validar/>" e informe o código:392298496

SBR2022
CONGRESSO BRASILEIRO DE REUMATOLOGIA

07 A 10
SETEMBRO/22
GRAMADO, RS

REALIZAÇÃO: Sociedade Brasileira de Reumatologia

SOCIEDADE DE REUMATOLOGIA Rio Grande do Sul

ORGANIZAÇÃO: mci

CERTIFICADO

Certificamos que

FELIPE FREIRE DA SILVA

Participou como **Apresentador de Trabalho da Sessão de temas livres Osteoporose** com o tema **Risk factors for osteoporotic fracture in women with established long-term rheumatoid arthritis (2206)** durante o **XXXIX Congresso Brasileiro de Reumatologia**, realizado de 07 a 10 de setembro de 2022, no Centro de Exposições e Congressos Expogramado, na cidade de Gramado/RS.

Gramado, 10 de setembro de 2022.

Ricardo Machado Xavier
Presidente, Sociedade Brasileira de Reumatologia

Odirlei André Monticelo
Diretor Científico, Sociedade Brasileira de Reumatologia

Claiton Brenol
Presidente, Sociedade de Reumatologia do Rio Grande do Sul

Charles Kohem
Diretor Científico, Sociedade de Reumatologia do Rio Grande do Sul

Para verificar a autenticidade deste certificado, acesse o link: "<https://sbr2022.stage.com.br/validar/>" e informe o código:392298496

Apêndice D. Trabalho oral apresentado no 10º BRADOO



10º BRADOO
19 a 22 de outubro de 2022
Rio de Janeiro

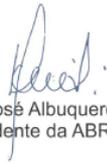
CERTIFICADO

Certificamos que

FELIPE FREIRE DA SILVA, GISELA RIOS MACHADO, MARIANA ORTEGA PEREZ, ANA CRISTINA DE MEDEIROS RIBEIRO, KARINA ROSSI BONFIGLIOLI, ANDREA YUKIE SHIMABUCO, LILIAN MASAKO TAKAYAMA GUERRA, ROSA MARIA RODRIGUES PEREIRA, DIOGO SOUZA DOMICIANO

Participou do 10º Congresso Brasileiro de Densitometria, Osteoporose e Osteometabolismo (10º BRADOO), realizado no período de 19 a 22 de outubro de 2022, na cidade do Rio de Janeiro, como autores das sessões de apresentações orais – 2: Área Densitometria do **CÓDIGO: AP 09 TÍTULO: FATORES DE RISCO PARA FRATURA POR FRAGILIDADE EM MULHERES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA DE LONGA EVOLUÇÃO**

Rio de Janeiro, 22 de outubro de 2022.



Francisco José Albuquerque de Paula
Presidente da ABRASSO



João Lindolfo Cunha Borges
Presidente do Congresso



Maria Celeste Osorio Wender
Diretora Científica

Apêndice E. Pôster apresentado durante ACR Convergence 2022

**AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY**
Empowering Rheumatology Professionals

MEETINGS • KEYWORD INDEX • ADVANCED SEARCH • YOUR FAVORITES • ACR MEETINGS

ABSTRACT NUMBER: 1331

Risk Factors for Osteoporotic Fracture in Women with Established Long-Term Rheumatoid Arthritis

Felipe Freire da Silva¹, Gisela Machado², Ana Medeiros³, Karina Bonfiglioli⁴, Andrea Shimabuco², Lilliam Takayama⁵, Rosa Pereira⁶ and Diogo Domiciano⁷, ¹FMUSP, Salvador, Brazil, ²FMUSP, São Paulo, Brazil, ³Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Jose Dos Campos, Brazil, ⁴Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil, ⁵University of São Paulo, São Paulo, Brazil, ⁶Bone Metabolism Laboratory, Rheumatology Division, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil, ⁷Hospital das Clínicas, Rheumatology Division, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

Meeting: [ACR Convergence 2022](#)

Keywords: [body composition](#), [Bone density](#), [Fracture](#), [osteoporosis](#), [rheumatoid arthritis](#)

[Favorite](#) ☆ [Post](#) [Share 0](#) [Share](#) [Email](#) [Print](#)

SESSION INFORMATION

Date: [Sunday, November 13, 2022](#) **Session Type:** Poster Session C

Title: [Osteoporosis and Metabolic Bone Disease – Basic and Clinical Science Poster](#) **Session Time:** 1:00PM-3:00PM

Apêndice F. Prêmio recebido durante SBR 2023 - XL Congresso Brasileiro de Reumatologia

SBR2023
XL CONGRESSO BRASILEIRO
DE REUMATOLOGIA

REALIZAÇÃO
Sociedade Brasileira de
Reumatologia

ORGANIZAÇÃO
mci

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho

“Risk factors for vertebral and non-vertebral fractures in women with long-standing established rheumatoid arthritis: a cross sectional study”

dos autores *Felipe Freire da Silva; Gisela Rios Machado; Ana Cristina de Medeiros Ribeiro; Karina Rossi Bonfiglioli; Andrea Yukie Shimabuco; Camille Pinto Figueiredo; Lilian Masako Takayama Guerra; Valéria de Falco Caparbo; Rosa Maria Rodrigues Pereira; Diogo Souza Domiciano*, foi o vencedor do **Prêmio William Habib Chahade** durante o **XL Congresso Brasileiro de Reumatologia - SBR2023**, realizado de 04 a 07 de outubro de 2023, no Centro de Convenções de Goiânia, na cidade de Goiânia/GO.

Goiânia, 07 de outubro de 2023.

Marco Antônio Araújo da Rocha Loures
Marco Antônio Araújo da Rocha Loures
Presidente da Sociedade Brasileira de Reumatologia

Ivânio Alves Pereira
Ivânio Alves Pereira
Diretor Científico da Sociedade Brasileira de Reumatologia

Rafael Navarro Fernandez
Rafael Navarro Fernandez
Presidente do SBR2023

Jozelia Rêgo
Jozelia Rêgo
Diretora Científica do SBR2023

Apêndice G. Prêmio Antônio Carlos Araújo de Souza - 1º lugar em Pesquisa em densitometria óssea e avaliação óssea por imagem no 10º BRADOO 2022

PRÊMIO ANTÔNIO CARLOS ARAÚJO DE SOUZA

Pesquisa em densitometria óssea e avaliação óssea por imagem

1º lugar

Felipe Freire da Silva

*Doutorando pela Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo (FMUSP)*



Título: Fatores de risco para fratura por fragilidade em mulheres com artrite reumatoide estabelecida de longa evolução