

Surian Clarisse da Costa Rocha Ribeiro

Avaliação do comprometimento ósseo localizado e sistêmico em mulheres adultas com Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular, utilizando a tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT)

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

Orientadora: Dra. Camille Pinto Figueiredo

(Versão corrigida. Resolução CoPGr nº 6018, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2023

Surian Clarisse da Costa Rocha Ribeiro

Avaliação do comprometimento ósseo localizado e sistêmico em mulheres adultas com Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular, utilizando a tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT)

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

Orientadora: Dra. Camille Pinto Figueiredo

(Versão corrigida. Resolução CoPGr nº 6018, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Ribeiro, Surian Clarisse da Costa Rocha

Avaliação do comprometimento ósseo localizado e sistêmico em mulheres adultas com Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular, utilizando a tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT) / Surian Clarisse da Costa Rocha. -- São Paulo, 2023.

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

Orientadora: Camille Pinto Figueiredo.

Descritores: 1.Artrite idiopática juvenil 2.Tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução 3.Erosão óssea 4.Osteopenia 5.Osteoporose

USP/FM/DBD-411/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico este trabalho à Profa. Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira, que continua a nos inspirar e a registrar o seu trabalho através do conhecimento que dividiu conosco. Professora dedicada, competente e admirável que continua em minha memória.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Prof. Dra. Camille Pinto Figueiredo, pelo apoio, paciência e dedicação, desde o início do trabalho, a quem eu admiro e respeito.

À Dra. Mariana Ortega Perez, que me inspirou desde o trabalho de conclusão da residência a iniciar a pós-graduação, me apoiou durante todos esses anos e a quem admiro.

A Lucas Peixoto Sales, que colaborou com o meu trabalho em todas as suas fases e com quem sempre pude contar como colega solícito.

À Valéria de Falco Caparbo, pela ajuda em todas as fases do projeto, sempre com gentileza, paciência e competência.

À Liliam Takayama, pela ajuda principalmente com os exames de imagem, mas também em outras fases do projeto, sempre com gentileza, paciência e competência.

À Marília Mantovani Sampaio Barros, pela ajuda e orientação com relação à avaliação funcional das pacientes.

À Dra. Nadia Emi Aiwaka, pelo apoio e pela participação da banca de qualificação, com sua doçura e inteligência que são um presente para todos os seus alunos.

A Dr. Felipe Mendonça Santana, pela participação da banca de qualificação, com a diligência e competência que sempre admirei.

À Dra. Ana Paula Luppino Assad, pelo apoio com que sempre pude contar, principalmente no ambulatório, e à Dra. Cláudia Goldenstein-Schainberg, por todo o apoio do ambulatório.

Ao Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba e ao Dr. Diogo Souza Domiciano, por todo o acolhimento do Departamento de Reumatologia e do Laboratório de Metabolismo Ósseo.

À toda a equipe do Laboratório de Metabolismo Ósseo, que acolhe os alunos de pós-graduação e produz trabalhos de excelência.

A todo o Departamento de Reumatologia da FMUSP, cujos médicos inspiram admiração e excelência.

Aos professores da Pós-Graduação da FMUSP, em especial, ao Prof. Dr. Moacyr Roberto Cuce Nobre, que é fonte de inspiração para médicos de diversas especialidades.

Às pacientes que participaram da pesquisa e colaboraram para elaboração desta tese.

Aos meus pais, Maria Cristina e Antonio Artur, pelo apoio e amor incondicionais, suportando a minha ausência.

Ao meu esposo Wiliam, pelo apoio, incentivo, paciência, consolo e amor incondicional.

A Jesus Cristo, por tudo acima e tantas outras graças.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – que aprovou e financiou a execução do projeto, pelo apoio aos pesquisadores.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIJ-	Artrite idiopática juvenil
AIJp-	Artrite idiopática juvenil poliarticular
Anti-CCP-	Anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico
AR-	Artrite reumatoide
bDMARD-	<i>Biological disease-modifying antirheumatic drugs</i> (medicamentos antirreumáticos biológicos modificadores do curso da doença)
BV/TV-	Razão entre o volume ósseo e o volume tecidual total
sDMARD-	<i>Synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> (medicamentos antirreumáticos sintéticos modificadores do curso da doença)
Ct.Po -	Porosidade cortical
Ct.Th -	Espessura cortical
Ct.vBMD -	Densidade mineral óssea volumétrica cortical
DMARD -	Medicamento antirreumático modificador do curso da doença
DMO -	Densidade mineral óssea
DXA -	Absorciometria de raios-x de dupla energia
DICOM-	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
F. Load -	Estimativa da carga máxima suportada
FR -	Fator reumatoide
HAQ -	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HR-pQCT -	Tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução
ICC -	<i>Intraclass Correlation</i>
IFP -	Interfalângica proximal
IQR-	<i>Interquartil Range</i>
MCF -	Metacarpofalângica
OMERACT-	<i>Outcome Measures in Rheumatology</i>
SDAI -	<i>Simplified Disease Activity Index</i>
Tb.N -	Número de trabéculas
Tb.Sp -	Separação de trabéculas
Tb.Th -	Espessura trabecular
Tb.vBMD -	Densidade mineral óssea volumétrica trabecular
TNF -	Fator de necrose tumoral

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1- Fluxograma de seleção de pacientes com AIJp.
- Figura 2- Região de varredura padronizada para rádio distal em exames de HR-pQCT, obtida após radiografia convencional realizada no aparelho *Xtreme CT I*. A linha pontilhada é a linha de referência, e as linhas verdes contínuas indicam os planos de início e de término do exame [Fonte: Fuller et al., 2015].
- Figura 3- Reconstrução em modelo 3D da região de varredura da tíbia distal [Fonte: Fuller et al., 2015].
- Figura 4- Reconstrução 3D da região de interesse da tíbia distal, com representação gráfica da técnica de conversão de voxel (A), onde cada um dos cubos à direita é um voxel com uma elasticidade específica, representado por diferentes tonalidades de cinza. (B) Teste de compressão virtual feito pelo software de elemento finito [Fonte: Fuller et al., 2015].
- Figura 5- Fotografia do posicionamento do antebraço de indivíduo do estudo, apoiado em um suporte de fibra de carbono, produzido e fornecido pelo fabricante, que é o utilizado no Laboratório de Metabolismo Ósseo do Departamento de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- Figura 6- Radiografias simples geradas pela HR-pQCT para a região de interesse a ser avaliada (região entre as linhas pontilhadas). O operador posiciona a linha de referência (linha contínua) no ponto médio da superfície articular côncava, na base da cabeça do 2º osso metacarpo (A), estendendo-se 9,02 mm na direção distal e 18,04 mm na direção proximal. Para avaliação das articulações interfalângicas proximais (B), a linha de referência é colocada na cabeça da 2ª falange proximal, estendendo-se 9,02 mm em ambas as direções [Fonte: Figueiredo et al., 2021].
- Figura 7- Imagem da 2ª articulação metacarpofalângica obtida por HR-pQCT e visualizada pelo software OsiriX (*OsiriX Lite*, v.11.0.2). A cabeça do 2º osso metacarpo é mostrada nos cortes (A) coronal, (B) axial e (C) sagital. A imagem destaca uma extensa erosão (seta branca) em quadrante IV (radial) da mão dominante de uma paciente com AIJp.
- Figura 8- Corte axial de reconstrução 3D de imagem obtida por HR-pQCT em região de interesse da tíbia distal (A) e rádio distal (B) de indivíduo saudável; comparando com imagens de igual varredura mostrando as mesmas regiões de tíbia distal (C)

e rádio distal (D) de paciente com AIJp, de mesma faixa etária, evidenciando comprometimento ósseo.

Figura 9- (A): Corte axial de imagem obtida por HR-pQCT e visualizada pelo software OsiriX (*OsiriX Lite*, v.11.0.2), da cabeça de 3º osso metacarpo de paciente 1 com AIJp, mostrando erosões ósseas em quadrantes II, III e IV, que coalescem em uma única erosão (setas brancas). (B) e (C): Análise separada do compartimento cortical de tíbia distal (B) e rádio distal (C) do mesmo paciente 1, mostrando locais com maior porosidade cortical (Ct.Po rádio=1,43%; Ct.Po tíbia=2%) (setas pretas). (D): Corte axial de imagem obtida por HR-pQCT e visualizada pelo software OsiriX (*OsiriX Lite*, v.11.0.2), da cabeça de 3º osso metacarpo de paciente 2 com AIJp, sem erosões na superfície óssea aqui analisada. (E) e (F): Análise separada do compartimento cortical de tíbia distal (E) e rádio distal (F) do mesmo paciente 2, evidenciando visualmente menor Ct.Po (Ct.Po rádio=0,89%; Ct.Po tíbia=1%), quando comparado com o paciente 1.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1- Classificação de atividade de artropatia inflamatória de acordo com SDAI.
- Tabela 2- Comparação de dados clínicos de pacientes com AIJp e de controles saudáveis.
- Tabela 3- Dados clínicos sorológicos, de atividade de doença e terapêutica das pacientes com AIJp.
- Tabela 4- Densidade mineral óssea volumétrica, parâmetros estruturais e de resistência óssea nas regiões de rádio e de tíbia distais obtidos por HR-pQCT de pacientes e indivíduos saudáveis.
- Tabela 5- Erosões ósseas por sítio de avaliação da HR-pQCT de mão dominante das pacientes com AIJp.
- Tabela 6- Dados clínicos de pacientes com AIJp de acordo com a mediana do número de erosões em mãos avaliadas por HR-pQCT.
- Tabela 7- Dados de DMO avaliados por DXA de acordo com número de erosões das pacientes com AIJp.
- Tabela 8- Dados de densidade mineral óssea volumétrica, parâmetros estruturais e de resistência óssea nas regiões de rádio e de tíbia distais obtidos por HR-pQCT de acordo com o número de erosões das pacientes com AIJp.
- Tabela 9- Modelo de regressão múltipla, ajustado para anti-CCP, com parâmetros corticais das pacientes com AIJp como variáveis dependentes e presença de erosões ósseas como variável independente.

RESUMO

Ribeiro SCCR. Avaliação do comprometimento ósseo localizado e sistêmico em mulheres adultas com Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular, utilizando a tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT) [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: A artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp) é caracterizada por quadro de poliartrite crônica associada a comprometimento ósseo localizado, marcado por osteopenia periarticular e presença de erosões ósseas justa-articulares. Além disso, tem sido relatado comprometimento ósseo sistêmico na AIJp. O envolvimento ósseo sistêmico é definido por baixa massa óssea e aumento do risco de fraturas. Sugere-se que os acometimentos ósseos localizado e sistêmico compartilhem algumas vias de sinalização, levando à associação entre esses dois tipos de comprometimento do tecido ósseo. **Objetivo:** Analisar a relação entre destruição óssea localizada em mãos (erosões ósseas) e comprometimento ósseo sistêmico, avaliados simultaneamente por tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT), em mulheres pré-menopausadas com AIJp de longa duração. Além disso, comparar os parâmetros ósseos sistêmicos de pacientes com AIJp com os de indivíduos saudáveis. **Método:** Foram selecionadas 34 pacientes do sexo feminino, com diagnóstico de AIJp, segundo a classificação da *International League of Associations for Rheumatology*, com idade entre 20-50 anos, pré-menopausadas e em uso de prednisona na dose máxima de até 5mg/dia. Para a avaliação do envolvimento ósseo sistêmico, foi realizado o escaneamento de rádio e tíbia distais por HR-pQCT, onde os seguintes parâmetros foram analisados: densidade mineral óssea volumétrica trabecular (Tb.vBMD) e cortical (Ct.vBMD); razão entre o volume ósseo e o volume tecidual (BV/TV); número de trabéculas (Tb.N); espessura trabecular (Tb.Th); separação de trabéculas (Tb.Sp); espessura cortical (Ct.Th); porosidade cortical (Ct.Po); além de parâmetros da biomecânica óssea, onde foram avaliados dados de μ -elemento finito [S: *Stiffness* (rigidez óssea) e F. load: *Failure Load* (carga suportada estimada)]. Esses dados foram correlacionados com uma base de dados composta por 99 mulheres saudáveis, comparáveis em relação à idade, raça e IMC. Para avaliação do comprometimento ósseo localizado, foram realizados escaneamentos por HR-pQCT de 2^a e 3^a articulações metacarpofalângicas (MCF) e interfalângicas (IFP) proximais da mão dominante. As erosões ósseas foram definidas como rupturas do osso cortical, visíveis em pelo menos dois cortes consecutivos e dois planos perpendiculares, não-lineares, acompanhadas de perda do tecido trabecular adjacente. **Resultados:** As pacientes com AIJp apresentaram média de idade de

31,5±7,4 anos e média de tempo de doença 21,7±9,2 anos. Setenta e nove por cento das pacientes apresentaram erosões ósseas em MCF ou IFP detectáveis pelo protocolo de avaliação da HR-pQCT. O número de erosões ósseas correlacionou-se positivamente com Ct.Po em tibia ($r=0,575$, $p=0,001$) e rádio ($r=0,423$, $p=0,018$); e correlacionou-se negativamente com Ct.vBMD em tibia ($r=-0,420$, $p=0,015$). A análise de regressão logística, ajustada para anti-CCP, mostrou que a presença de erosão óssea se associou de forma independente à Ct.Po de rádio ($p=0,018$) e Ct.vBMD de tibia ($p=0,020$). Adicionalmente, as pacientes apresentaram Tb.vBMD e Ct.vBMD, BV/TV, Tb.N e parâmetros de μ -elemento finito reduzidos, além de maior Tb.Sp, em relação às mulheres saudáveis ($p<0,05$). **Conclusão:** O comprometimento ósseo localizado, representado por erosões ósseas, em mulheres com AIJp de longa duração, foi associado à redução dos parâmetros ósseos densitométricos e microestruturais da região cortical de rádio e tibia. Além disso, quando comparadas a controles saudáveis, as pacientes pré-menopausadas com AIJp apresentaram um maior comprometimento ósseo sistêmico.

Palavras-chave: Artrite idiopática juvenil. Tomografia computadorizada periférica de alta-resolução. Erosão óssea. Osteopenia. Osteoporose.

ABSTRACT

Ribeiro SCCR. Bone erosions associated with systemic bone loss on HR-pQCT in women with longstanding polyarticular juvenile idiopathic arthritis [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introduction: Polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA) is characterized by chronic polyarthritis and local bone destruction. Bone erosions and periarticular osteopenia are the hallmarks of this localized bone involvement in pJIA. Moreover, generalized decreasing of bone mass density characterizing osteoporosis represents the systemic bone involvement in these patients. In this context, localized and systemic bone involvement can be associated. **Objective:** To analyze longstanding polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA) premenopausal women for possible relation between localized bone damage (erosions), and systemic bone loss. Besides, to compare the systemic bone mass of pJIA, through the peripheral sites analyzed by HR-pQCT, with healthy controls. **Method:** Thirty-four consecutively pJIA patients were enrolled in the study, along with 99 female healthy controls (HC), adjusted by age and body mass index, selected from a local database, previously published. All subjects underwent HR-pQCT scans of their distal radius and tibia. The volumetric bone mineral density (vBMD) was analyzed for both trabecular (Tb.vBMD) and cortical (Ct.vBMD) compartments. Bone microarchitecture parameters included bone volume ratio (BV/TV), trabecular number (Tb.N), trabecular thickness (Tb.Th), trabecular separation (Tb.Sp), cortical thickness (Ct.Th) and cortical porosity (Ct.Po) were also analyzed. Additionally, μ -finite element parameters, such as Stiffness (S) and Estimated Failure Load (F.Load) were evaluated. Patients also underwent HR-pQCT of 2nd and 3rd metacarpophalangeal (MCP) and proximal interphalangeal (PIP) joints of the dominant hand, in order to identify and quantify bone erosions. **Results:** The mean age of pJIA patients was 31.5 ± 7.4 years and the mean disease duration was 21.7 ± 9.2 years. Bone erosions were identified in 79% of patients. The number of bone erosions was positively correlated with Ct.Po at tibia ($r=0.575$, $p=0.001$), and radius ($r=0.423$, $p=0.018$); and negatively correlated with Ct.vBMD at tibia ($r=-0.420$, $p=0.015$). In a logistic regression analysis, after adjustment for anti-CCP, the presence of bone erosions was independently associated with Ct.Po at radius ($p=0.018$) and Ct.vBMD at tibia ($p=0.020$). Moreover, cortical and trabecular vBMD, BV/TV, trabecular number, and μ -finite element parameters were decreased, and Tb.Sp were increased in patients compared to HC ($p<0.05$). **Conclusion:** Bone erosions in longstanding pJIA women were associated with decreased cortical bone parameters, and these patients showed systemic bone impairment at peripheral sites compared with healthy controls.

Keywords: Juvenile idiopathic arthritis. High-resolution peripheral quantitative computed tomography. Bone erosions. Osteopenia. Osteoporosis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	18
3. MÉTODO	20
3.1 Seleção de pacientes	21
3.2 Variáveis clínicas	22
3.2.1 Dados clínicos e demográficos:	22
3.2.2 Dados referentes a autoanticorpos e marcadores inflamatórios:	22
3.2.3 Dados relacionados à atividade inflamatória da doença:	22
3.3 Avaliação de fratura vertebral e densidade mineral óssea por DXA	23
3.4 Avaliação de densidade volumétrica, microarquitetura e resistência óssea por HR-pQCT .	24
3.5 Avaliação de envolvimento ósseo localizado (erosões ósseas) por HR-pQCT	26
3.6 Análise de dados	28
4. RESULTADOS	30
4.1 Dados clínicos	31
4.2 Dados relacionados à presença de fratura e à densidade mineral óssea avaliada por DXA .	32
4.3 Dados de HR-pQCT de rádio e tíbia distais de pacientes com AIJp em relação aos indivíduos saudáveis	33
4.4 Avaliação de erosões ósseas por HR-pQCT	35
4.5 Relação entre envolvimento ósseo localizado e sistêmico	37
5. DISCUSSÃO	42
5.1 CONCLUSÃO:	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	47
APÊNDICE	56
ANEXO	60

1. INTRODUÇÃO

A artrite idiopática juvenil (AIJ) se caracteriza por ser uma doença articular inflamatória sistêmica crônica que acomete o sistema musculoesquelético de crianças e adolescentes, com início até os 16 anos. Trata-se da doença reumática crônica mais comum da infância e uma importante causa de prejuízo da capacidade funcional nessa faixa etária. Segundo a classificação da *International League of Associations for Rheumatology* (Petty et al, 2004), a AIJ é classificada em 6 subtipos de acordo com o número de articulações acometidas nos primeiros 6 meses de doença e com o acometimento extra-articular: poliarticular, oligoarticular, sistêmica, psoriásica, artrite relacionada à entesite, além da forma indiferenciada. Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp) é o subtipo caracterizado por artrite inflamatória de 5 ou mais articulações durante os seis primeiros meses da doença. Na AIJp, características como o acometimento de crianças do sexo feminino com mais de 10 anos e a presença do fator reumatoide (FR) positivo, fazem-na se assemelhar ao quadro clínico da artrite reumatoide (AR) em adultos, especialmente quanto à inflamação e ao dano articular em mãos (Elhai et al., 2013).

AIJp é uma doença autoimune mediada por linfócitos, decorrente da desregulação do sistema imunológico adaptativo. Autoantígenos derivados da cartilagem ativam células T autorreativas, incluindo células Th1 e Th17, com produção de citocinas pró-inflamatórias IFN- γ e interleucina 17 (IL-17). Por outro lado, a inibição de células T reguladoras (Treg), com diminuição da interleucina 10 anti-inflamatória, resulta na perda da tolerância imunológica. O desequilíbrio entre as células auto-reativas Th1/Th17 e Treg leva à falha da tolerância das células T aos autoantígenos, o que contribui para a inflamação sinovial (Lin et al., 2011).

A inflamação sistêmica causada pela doença, por meio de citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e IL-17, contribui para o comprometimento ósseo tanto em crianças quanto em adultos, devido à predominância do processo de reabsorção óssea em relação à formação, por meio do estímulo de mediadores pró-osteoclastogênicos, incluindo o receptor ativador do fator nuclear *kappa* B (RANK) e seu ligante (RANKL) (Zhang e Milojevic, 2017).

O envolvimento ósseo em pacientes com AIJp é definido por dois tipos de acometimentos distintos: as lesões ósseas focais, que são caracterizadas por erosões ósseas justa-articulares e osteopenia periarticular; e o envolvimento ósseo sistêmico, que é definido por baixa massa óssea e maior risco de fraturas (Maresova, 2011; Dey et al., 2014; Huber et al., 2010). Ambos os padrões de dano ósseo compartilham vias patológicas marcadas pela presença de citocinas pró-inflamatórias responsáveis principalmente pela ativação da osteoclastogênese, além de redução da formação óssea (Allard-Chamard et al., 2020; Alkady et al., 2011; Maresova, 2011; Caparbo et al., 2009; Pepmueller et al., 1996).

Os principais fatores descritos como responsáveis pela perda de massa óssea na AIJ são a atividade inflamatória da doença, uso crônico de glicocorticoide, imobilidade por sequelas articulares, retardo do crescimento, desnutrição, tabagismo atual e baixo consumo de alimentos ricos em cálcio (Khosla et al., 2002). Zak et al. (1999) demonstraram que adultos com diagnóstico de AIJ apresentam menores valores de densidade mineral óssea (DMO) em coluna e fêmur proximal avaliados por absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA), quando comparados a indivíduos saudáveis. Além disso, verificou-se que a atividade inflamatória da doença estava associada à diminuição da massa óssea nos pacientes avaliados.

Adicionalmente, alguns estudos mostraram que, mesmo após a remissão da doença, os pacientes com AIJ permaneceram com baixa massa óssea e prejuízo da microarquitetura óssea avaliados por DXA e tomografia computadorizada quantitativa periférica (pQCT), em comparação a indivíduos saudáveis (Thornton et al., 2011; Stagi et al., 2014).

É importante ressaltar que, ainda que possuam valores de DMO areal normal, pacientes com AIJp podem evoluir com fratura por fragilidade. Markula-Patjas et al. (2012) mostraram, em um estudo transversal, que não houve associação entre fraturas e DMO areal em crianças e adolescentes com AIJ. Isso porque o risco de fratura pode estar associado ao comprometimento da microarquitetura óssea, que não é avaliada por DXA, apesar de este ainda ser o método de avaliação da massa óssea mais acessível na prática clínica, além de ser considerado padrão-ouro (Maruotti et al., 2014).

Dessa forma, a HR-pQCT surge como uma importante ferramenta para a avaliação do comprometimento ósseo estrutural na AIJ, já que avalia a DMO volumétrica e a microarquitetura óssea de forma não invasiva. Sabe-se que a DMO volumétrica, os dados de microarquitetura óssea dos compartimentos cortical e trabecular, além dos parâmetros de resistência óssea (μ -elemento finito), podem auxiliar na identificação de mulheres pré-menopausadas sob risco de fraturas por fragilidade. Além disso, há evidências de que os dados de microarquitetura óssea avaliada em sítios periféricos (rádio e tíbia distais) por HR-pQCT se correlacionam com os dados de DMO areal do esqueleto axial (coluna e fêmur) avaliados por DXA em mulheres pré-menopausadas (Liu et al., 2010; Ringold et al., 2009).

Roth et al. (2007), utilizando tomografia periférica de rádio (pQCT), avaliaram a massa óssea de adolescentes e adultos jovens com AIJ, pareados por peso e altura, e mostraram comprometimento ósseo trabecular e cortical dos pacientes em relação aos indivíduos saudáveis. Os autores demonstraram também que os pacientes com AIJp apresentavam predominantemente diminuição de DMO volumétrica trabecular. É importante destacar que,

nesse trabalho, foram incluídos pacientes de faixas etárias distintas e de ambos os sexos, o que dificulta a interpretação dos dados referentes à massa óssea.

Burnham et al. (2008), por meio de tomografia periférica de tíbia (pQCT), analisaram pacientes com AIJ de ambos os sexos, entre 5 e 21 anos de idade, e encontraram que os pacientes com AIJp apresentavam menor DMO volumétrica trabecular e menor espessura cortical que os indivíduos saudáveis. Deve-se salientar que a maioria dos pacientes avaliados nesse trabalho estavam em remissão e não usavam glicocorticoide.

Markuja et al. (2012) demonstraram que um maior risco de fratura estava associado à artrite erosiva e a altas doses cumulativas de glicocorticoides em crianças e adolescentes com AIJ, destacando a importância da investigação da relação entre comprometimento ósseo localizado e sistêmico nos pacientes adultos com AIJp. Lien et al. (2003) identificaram frequências mais altas de erosões articulares associadas ao baixo conteúdo mineral ósseo mensurado por DXA em pacientes com AIJ. Esses investigadores também observaram que adolescentes com AIJ de início precoce, que ainda não atingiram o pico de massa óssea esperado para a idade, apresentavam DMO areal significativamente reduzida associada à duração e gravidade da doença. Estudo recente, realizado pelo mesmo grupo de estudo deste trabalho aqui apresentado, demonstrou associação entre erosões ósseas em mão dominante e comprometimento do osso cortical em rádio e tíbia distais, analisados por meio de exames de HR-pQCT, em pacientes pré-menopausadas com diagnóstico de AR (Ortega et al., 2021). Devido à similaridade do quadro clínico entre AR e AIJp, esse achado levanta a suspeita de que possa haver uma associação entre comprometimento ósseo sistêmico e localizado também nas pacientes com AIJp.

Para avaliação de erosões ósseas em mãos, a radiografia convencional é o exame mais facilmente disponível na prática clínica e é considerado *gold standard* para a identificação de lesões ósseas em doenças reumáticas (Ravelli et al., 2007). Apesar disso, apresenta como limitações a não identificação precoce de alterações ósseas e, por avaliar a imagem em duas dimensões, está sujeita à sobreposição das interfaces ósseas (Malattia et al., 2008). Por outro lado, a HR-pQCT tem se mostrado excelente método para identificação e quantificação de lesões ósseas em mãos, sendo utilizada em ensaios clínicos para melhor avaliação da progressão de lesões ósseas catabólicas e anabólicas em artropatias inflamatórias (Figueiredo et al., 2016; Figueiredo et al., 2021; Finzel et al., 2019; Simon et al. 2017).

No contexto da AIJp, a destruição óssea localizada pode estar associada ao comprometimento ósseo sistêmico, ainda que existam outros fatores concomitantes contribuindo para a fragilidade óssea (Bechtold et al., 2005; Burnham et al., 2008; Thornton et

al., 2011). No entanto, não há na literatura estudos que investiguem essa associação, especialmente utilizando um método de imagem de alta sensibilidade para a identificação de erosões ósseas como a HR-pQCT.

Sendo assim, o presente estudo apresentou como objetivo avaliar a relação entre a presença de erosões ósseas em mão dominante (em articulações metacarpofalângicas e interfalângicas proximais) e os dados de DMO volumétrica, microarquitetura e resistência óssea em mulheres pré-menopausadas, com diagnóstico de AIJ poliarticular de longa duração, utilizando HR-pQCT. Além disso, foi objetivo deste trabalho comparar os parâmetros ósseos sistêmicos das pacientes com os dados de mulheres saudáveis na pré-menopausa, comparáveis em relação à idade, raça e IMC.

2. OBJETIVOS

Em mulheres adultas pré-menopausadas com diagnóstico de AIJp de longa duração:

- Avaliar a relação entre o comprometimento ósseo localizado (erosões ósseas) e sistêmico por HR-pQCT.
- Comparar parâmetros de densidade volumétrica, microarquitetura e resistência óssea por HR-pQCT, das regiões de rádio e de tíbia distais, entre pacientes com AIJp e indivíduos saudáveis, ajustando a população controle quanto à idade, raça e IMC.

3. MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Parecer nº: 51178115.1.0000.0068). Todas as pacientes selecionadas leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovado pela CAPPesq. Para cumprir o propósito do trabalho, foram investigadas variáveis clínicas qualitativas e quantitativas, oriundas de questionário aplicado em entrevista e de exames de imagem.

3.1 Seleção de pacientes

Foi selecionada uma amostra de conveniência de 34 pacientes com diagnóstico de AIJp, segundo a classificação da *International League of Associations for Rheumatology* (Edmonton 2001), em seguimento no Ambulatório de Doenças Reumáticas Iniciadas na Infância do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, entre maio de 2019 e fevereiro de 2021 (Barreira e Fonseca, 2016; Buckley et al., 2017). Os critérios de inclusão foram: sexo feminino; idade entre 20 -50 anos; tempo de duração de doença maior ou igual a 5 anos; diagnóstico de AIJp com história de artrite em mãos; uso de DMARD sintético ou biológico, anti-TNF ou abatacepte apenas. Após a inclusão inicial de 64 pacientes, foram aplicados os critérios de exclusão: outras doenças autoimunes (n=5); menopausa (n=3); gestação e amamentação (n=2); insuficiência renal, diabetes descompensado, doenças disabsortivas (n=2); outras doenças do metabolismo ósseo (n=0); neoplasias (n=0); uso de prednisona acima de 7,5mg/dia (n=5); uso de antirreabsortivo (n=3); uso de ciclosporina (n=1); uso de infliximabe (n=1); imunobiológico que não fosse anti-TNF ou abatacepte (n=6); desejo de não participar (n=2) (Figura 1)

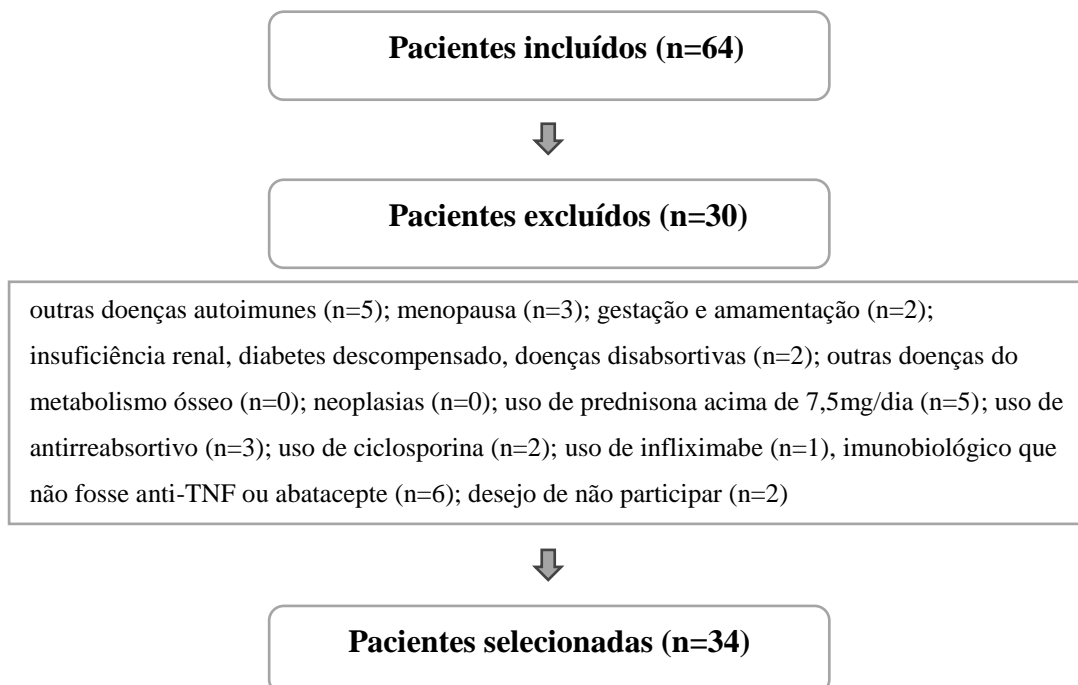


Figura 1: Fluxograma de seleção de pacientes com AIJp

Foram selecionadas mulheres saudáveis na pré-menopausa (n=99), de um banco de dados já publicado anteriormente (Alvarenga et al., 2017), comparáveis às pacientes com AIJp em relação à raça, idade e índice de massa corporal (IMC). Os critérios de exclusão utilizados para os indivíduos saudáveis foram os mesmos aplicados às pacientes.

3.2 Variáveis clínicas

3.2.1 Dados clínicos e demográficos:

Dados referentes à idade, raça, peso, altura, IMC, tempo de doença, uso atual de glicocorticoide, uso de DMARD (*disease-modifying antirheumatic drugs* – medicamentos antirreumáticos modificadores do curso da doença), sintéticos ou biológicos, tabagismo atual, etilismo, antecedente pessoal de fratura e comorbidades foram obtidos por meio de entrevista presencial com as pacientes e revisão de prontuário eletrônico. Foi aplicado também o questionário *Health Assessment Questionnaire (HAQ)* (Ferraz, 1990), que avalia, em uma escala de 0-3, a capacidade funcional das pacientes e o impacto da doença em atividades diárias.

3.2.2 Dados referentes a autoanticorpos e marcadores inflamatórios:

A pesquisa de FR-IgM foi realizada por ensaio imunoenzimático indireto em fase sólida (ELISA) (Orgentec, Alemanha), e a pesquisa de anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) foi realizada por ensaio imunoenzimático (ELISA) (INOVA diagnostics - Werfen Medical LTDA, USA). Proteína C-reativa (PCR) foi mensurada por eletroquimioluminescência (Elecsys, Roche) e valores menores que 5 mg/L foram considerados normais. Velocidade de hemossedimentação (VHS) foi avaliada por Westergren e valores menores que 20 mm na primeira hora foram considerados normais.

3.2.3 Dados relacionados à atividade inflamatória da doença:

Para a avaliação da atividade de doença, foi mensurado o índice *Simplified Disease Activity Index (SDAI)* (Ringold et al., 2009) (Tabela 1). Para o cálculo deste escore de atividade de doença, foram coletados os seguintes dados: contagem do número de articulações dolorosas e edemaciadas dentre 28 articulações (ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalângicas, interfalângicas proximais, joelhos), avaliação global da doença pela paciente e pelo médico

(escala visual EVA de 0-10) e resultado da dosagem de PCR realizada dentro de um prazo de até duas semanas antes da entrevista.

Tabela 1 – Classificação de atividade de doença de acordo com o SDAI

ATIVIDADE DE DOENÇA	SDAI
Atividade leve	≤11
Atividade moderada	> 11 e ≤ 26
Atividade alta	> 26

SDAI: *Simplified Disease Activity Index* (índice simplificado de atividade de doença)

3.3 Avaliação de fratura vertebral e densidade mineral óssea por DXA

As fraturas vertebrais foram avaliadas pelo software *Vertebral fracture assessment* (VFA) no aparelho GE Lunar iDXA, GE Healthcare (Madison, WI, USA). Foram analisadas as vértebras de T4 a L4 por dois reumatologistas experientes (SCR e MO) e, quando desacordo quanto a algum laudo, prevalecia o consenso após discussão das imagens em conjunto. Cada vértebra analisada como fratura foi classificada conforme a gravidade pelo método semiquantitativo de Genant: I (leve) - redução da altura da vértebra na porção anterior, média ou posterior de 20-25%; II (moderada) - redução de 25-40%; III (grave) - acima de 40% (Genant et al., 1993). Todas as fraturas vertebrais avaliadas pelo VFA foram confirmadas com radiografia de coluna torácica e lombar em incidência de perfil.

A DMO foi determinada por DXA utilizando-se o aparelho GE Lunar iDXA, GE Healthcare (Madison, WI, USA), existente no Laboratório de Metabolismo Ósseo da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da USP, nas regiões de coluna lombar, colo de fêmur, fêmur total e antebraço (na impossibilidade de avaliação de coluna ou fêmur). Os exames foram realizados de acordo com os critérios da Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD), no mesmo equipamento de densitometria, e por um tecnólogo experiente. As mínimas variações significativas foram 0,034 g/cm² na coluna lombar, 0,046 g/cm² no colo do fêmur, 0,044 g/cm² no fêmur total. Os resultados foram expressos em g/cm² e Z-scores, pois as pacientes avaliadas estavam na pré-menopausa. Dessa forma, os valores da análise foram comparados com uma base de dados de pessoas saudáveis da mesma faixa etária. Valores de Z-score > -2,0 indicam que a massa óssea do indivíduo está dentro dos valores esperados para a

sua idade. No entanto, valores de Z-score $\leq -2,0$ são considerados abaixo do esperado para a respectiva faixa etária (Baim et al., 2008).

3.4 Avaliação de densidade volumétrica, microarquitetura e resistência óssea por HR-pQCT

O exame de HR-pQCT de rádio distal e tíbia distal foi realizado por meio do aparelho *Xtreme CT version I* (Scanco, Suíça). Para a aquisição das imagens, foi realizada a imobilização de antebraço e perna não dominantes da paciente, em um suporte anatômico de fibra de carbono fornecido pelo fabricante, por um mesmo tecnólogo experiente.

As regiões de interesse foram definidas por meio da radiografia convencional realizada pelo próprio equipamento (Figura 2). Cada medição incluiu 110 cortes, correspondendo a uma seção de 9,02 milímetros ao longo do eixo axial, partindo de 9,5 mm proximal à linha de referência para a extremidade distal do rádio e 22,5 mm proximal à linha de referência para a extremidade distal da tíbia, com uma resolução de 82 μm (tamanho do voxel), potencial de tubos de raios-X de 60 kVp e corrente do tubo de raios-X de 1,0 mA. A dose efetiva de radiação é menor do que 5 μSv por medida. Foi realizada a avaliação dos artefatos de movimentos e os exames com movimento significativo foram repetidos (Alvarenga et al., 2017; Fuller et al, 2015; Stagi et al, 2014).



Figura 2: Região de varredura padronizada para HR-pQCT de rádio distal, obtida por radiografia convencional realizada por aparelho *Xtreme CT I*. A linha pontilhada é a linha de referência, e as linhas verdes contínuas indicam os planos de início e de término do exame [Fonte: Fuller et al., 2015]

A região definida como volume de interesse (VOI) foi automaticamente separada em região cortical e trabecular, utilizando um algoritmo baseado em limiar, definido como um terço do valor aparente da densidade óssea cortical. A espessura cortical média foi definida como o volume cortical médio dividido pela superfície externa do osso. A densidade óssea trabecular

foi calculada como a densidade mineral média dentro do VOI trabecular (Augat & Schorlemmer, 2006; Paupitz et al., 2016). Em seguida, a análise cortical estendida foi realizada por meio de um algoritmo de duas etapas para identificar automaticamente a superfície periosteal e a superfície endocortical (Fuller et al., 2015; Paupitz et al., 2016) (Figura 3).

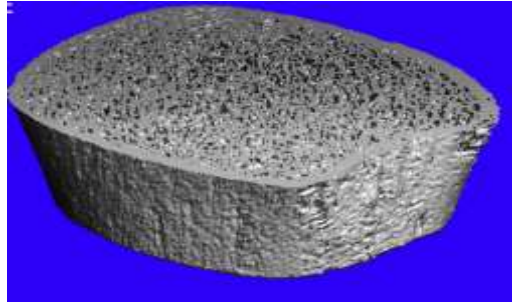


Figura 3: Reconstrução em modelo 3D da região de varredura de tíbia distal [Fonte: Fuller et al., 2015]

Foram determinados em rádio e tíbia distais:

- a) parâmetros de densidade volumétrica: densidade mineral óssea volumétrica total (Tt.vBMD), densidade mineral óssea volumétrica trabecular (Tb.vBMD) e densidade mineral óssea volumétrica cortical (Ct.vBMD);
- b) parâmetros estruturais trabeculares: razão entre o volume ósseo e o volume total de tecido (BV/TV), número de trabéculas (Tb.N), espessura trabecular (Tb.Th) e separação de trabéculas (Tb.Sp);
- c) parâmetros estruturais corticais: espessura cortical (Ct.Th) e porosidade cortical (Ct.Po);
- d) biomecânica óssea: μ -elemento finito (rigidez óssea [S] e carga suportada máxima estimada [F.Load])

O coeficiente de variação da densidade e morfometria na HR-pQCT variou de 0,93 a 1,41% e 1,49 a 7,59% no rádio distal; e 0,25 a 1,16% e 0,78 a 6,35% na tíbia distal, respectivamente (Alvarenga et al., 2017).

A análise de elemento finito avalia propriedades biomecânicas resultantes da microarquitetura óssea por meio de equações matemáticas de engenharia que proporcionam um teste virtual da resistência do osso. Os parâmetros biomecânicos fornecidos por essa análise por meio do software *Finite Element v. 1.13* (Scanco Medical AG, Suíça) são: rigidez do tecido (S) e carga suportada máxima estimada (F.Load).(Figura 4).

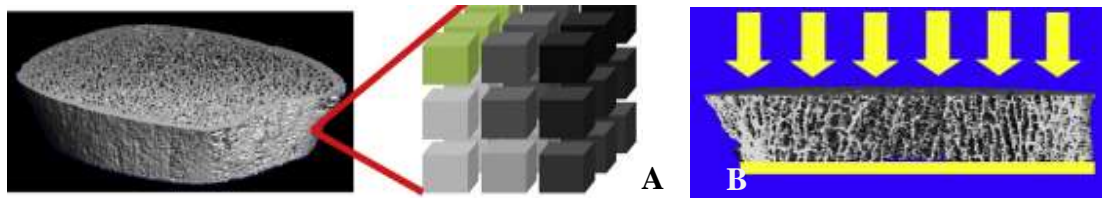


Figura 4: Reconstrução 3D de região de interesse de tíbia distal, com representação gráfica da técnica de conversão de voxel (A), onde cada um dos cubos à direita é um voxel com uma elasticidade específica, representado por diferentes tonalidades de cinza. (B) Teste de compressão virtual feito pelo software de elemento finito [Fonte: Fuller H. et al., 2015]

Os parâmetros obtidos por HR-pQCT de rádio e de tíbia distais das pacientes com AIJp foram comparados com os dados de indivíduos saudáveis na razão de 1:3, respectivamente. Foram selecionados controles comparáveis em relação à idade, raça e IMC, a partir de um banco de dados previamente utilizado pelo grupo de estudo em uma publicação anterior (Alvarenga et al., 2017).

3.5 Avaliação de envolvimento ósseo localizado (erosões ósseas) por HR-pQCT

A avaliação das erosões ósseas foi realizada por meio da aquisição de imagens de segundas e terceiras MCF e IFP da mão dominante pelo mesmo aparelho *Xtreme CT I* (Scanco, Suíça), utilizando o protocolo estabelecido pelo *Study group for x-trEme Computed Tomography in Rheumatoid Arthritis* (SPECTRA group), validado pelo OMERACT (uma iniciativa internacional que visa melhorar a avaliação de resultados em reumatologia). O antebraço da paciente foi apoiado em um suporte de fibra de carbono, com a face palmar voltada para baixo, garantindo uma varredura adequada de MCF e IFP (Figura 5). As regiões de interesse para análise de 2ª e 3ª MCF situam-se entre as linhas contínuas que se estendem do ponto médio da superfície articular côncava na base da cabeça do 2º osso metacarpo até 9,02 mm na direção distal e 18,04 mm na direção proximal, com 330 cortes no total (Figura 6, A). Para a análise de 2ª e 3ª IFP, a linha de referência é colocada na 2ª falange proximal, estendendo-se 9,02 mm nas direções proximal e distal, com 220 cortes no total (Figura 6, B) (Figueiredo et al., 2021).



Figura 5: Fotografia do posicionamento de antebraço, apoiado em um suporte de fibra de carbono produzido e fornecido pelo fabricante, que é o utilizado no Laboratório de Metabolismo Ósseo do Departamento de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.



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

Após o escaneamento e a reconstrução 3D pelo aparelho, as imagens foram transformadas em DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*), e a análise dessas imagens foi realizada em 3 planos (axial, sagital e coronal) por meio do *Open Source Digital Imaging and Communication in Medicine (OsiriX Lite, v.11.0.2-* programa visualizador DICOM para *Apple Macintosh*, disponível para download no site www.osirix-viewer). Todas as imagens foram avaliadas por um reumatologista com ampla experiência na análise das articulações metacarpofalângicas e interfalângicas proximais por HR-pQCT (CF). O treinamento sobre

como usar o software foi feito por CF e a análise de 17 imagens foi realizada por dois leitores independentes (CF e SR), com coeficiente de correlação intraclasse (ICC) de 0,874. As erosões ósseas foram identificadas e quantificadas, conforme definição padronizada pelo grupo SPECTRA, sendo consideradas erosões ósseas as rupturas do osso cortical, visíveis em pelo menos dois cortes consecutivos e dois planos perpendiculares, não-lineares, acompanhadas de perda do tecido trabecular adjacente. Cada superfície óssea foi analisada separadamente como se segue: nas articulações MCF foram avaliadas as cabeças de 2º e 3º ossos metacarpos, e bases de 2ª e 3ª falanges proximais; e nas articulações IFP foram analisadas as cabeças de 2ª e 3ª falanges proximais, e bases de 2ª e 3ª falanges médias; assim, um total de 8 superfícies ósseas da mão dominante de cada indivíduo participante do estudo, foram avaliadas individualmente quanto à presença ou ausência de erosões, quantificação do número de erosões, bem como o volume da maior erosão de cada superfície óssea analisada. Para a localização exata das erosões ósseas cada superfície óssea foi dividida em 4 quadrantes (I = palmar, II = ulnar, III = dorsal e IV = radial) (Figura 6) (Perez et al., 2021; Stach et al., 2010).

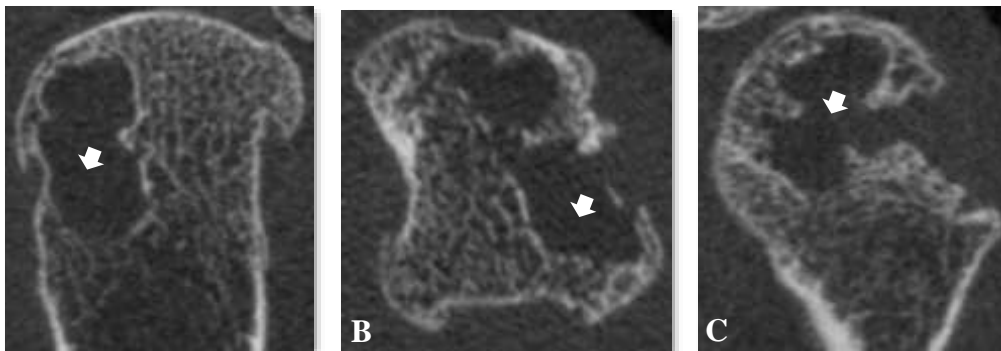


Figura 7: Imagem da 2ª articulação metacarpofalângica obtida por HR-pQCT e visualizada pelo software OsiriX (*OsiriX Lite*, v.11.0.2). A cabeça do 2º osso metacarpo é mostrada nos cortes (A) coronal, (B) axial e (C) sagital. A imagem destaca uma extensa erosão (seta branca) em quadrante IV (radial) da mão dominante de uma paciente com AIJp.

3.6 Análise de dados

A análise descritiva das variáveis quantitativas foi apresentada por média \pm desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil), e das variáveis qualitativas foi apresentada por meio de número absoluto e porcentagem. A comparação entre médias de dois grupos de variáveis com distribuição normal foi realizada por meio do teste t de Student e a comparação entre medianas de dois grupos de variáveis com distribuição não-normal, pelo teste de Mann-Whitney. As proporções foram comparadas por meio de teste de qui-quadrado. Para a avaliação de correlação foi utilizado coeficiente de correlação de Spearman, quando pelo menos uma das variáveis

apresentava distribuição não-normal. Para a avaliação de concordância entre o número de erosões ósseas observadas entre os dois avaliadores de HR-pQCT de mãos, foi calculado o ICC. Realizou-se regressão logística para avaliação de associação entre variáveis, assumindo a presença de erosões ósseas como variável dependente, e os parâmetros de HR-pQCT, no rádio distal e na tíbia, como variáveis independentes. Para essas análises foi utilizado o programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS for Windows, 22.0, SPSS Inc)*. Significância estatística foi considerada para valores de p menores que 0,05 (bicaudal) (Singer e Morettin, 2020).

4. RESULTADOS

4.1 Dados clínicos

Os dados demográficos e clínicos de pacientes e controles foram descritos na Tabela 2. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 10,5 (6,5-13,7) anos e a duração média da doença foi de $21,7 \pm 9,2$ anos.

Tabela 2 – Comparação de dados clínicos de pacientes com AIJp e de controles saudáveis

VARIÁVEIS	JIAP (n=34)	CONTROLES (n=99)	P
Idade, anos	31 (26,2-39,0)	30,0 (26,0-36,0)	0,871
IMC, kg/m ²	24,1 (21,9-26,8)	24,1 (22,4-27,7)	0,601
Raça, n (%)			
Caucasianos	29 (85)	74 (75)	0,242
Não caucasianos	5 (15)	25 (25)	
Uso de prednisona, n (%)	7 (21)	-	-
Prednisona, mg/dia	0 (0-5)	-	-
sDMARD, n (%)	25 (73)	-	-
bDMARD, n (%)	12 (35)	-	-
Comorbidades			
Hipertensão, n (%)	4 (12)	-	-
Diabetes mellitus, n (%)	1 (3)	-	-
Tabagismo atual, n (%)	3 (9)	4 (4)	0,281

IMC: índice de massa corporal. sDMARD: *synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*. bDMARD: *Biologic disease-modifying antirheumatic drugs*. Dados expressos em mediana (IQR: *interquartil range*) e em número (porcentagem).

Sessenta e cinco por cento das pacientes estavam em remissão ou atividade leve da doença. Apenas 21% utilizavam glicocorticoide com dose máxima de 5 mg/dia de prednisona. Além disso, as pacientes apresentaram alteração leve da capacidade funcional, com média de HAQ de 0,8 (Tabela 3).

Tabela 3: Dados clínicos, sorológicos, de atividade de doença e terapêutica das pacientes com AIJp

VARIÁVEIS CLÍNICAS	AIJp (n=34)
FR positivo	12 (35)
Anti-CCP positivo	13 (38)
SDAI	9,6 ± 4
Remissão	6 (18)
Atividade leve	16 (47)
Atividade moderada	10 (29)
Atividade intensa	2 (6)
HAQ	0,8 ± 0,8
VHS, mm/1 ^a hora	19 ± 14
PCR, mg/L	5,2 ± 5,9
sDMARD, n (%)	25 (73)
bDMARD, n (%)	12 (35)
Uso de prednisona, n (%)	7 (21)
Prednisona, mg/dia	0 (0-5)

FR: fator reumatoide. Anti-CCP: anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico. SDAI: *Simplified Disease Activity Index*. HAQ: *Health Assessment Questionnaire*. VHS: Velocidade de hemossedimentação. PCR: Proteína C-reativa. sDMARD: *synthetic disease-modifying antirheumatic drugs* bDMARD: *Biologic disease-modifying antirheumatic drugs*. Dados expressos em número absoluto (porcentagem), média ± desvio-padrão, mediana (IQR: *interquartil range*).

4.2 Dados relacionados à presença de fratura e à densidade mineral óssea avaliada por DXA

A avaliação de fratura vertebral por VFA identificou 2 pacientes (6%) com fratura. Uma dessas pacientes era tabagista e apresentava Z-score < -2,0 em coluna, enquanto a outra apresentava valores de DMO normais por DXA. Ambas demonstraram menores valores de DMO volumétrica trabecular, espessura trabecular e de parâmetros de resistência óssea em rádio e tíbia distais em comparação à média das pacientes com AIJp.

Seis pacientes (18%) apresentaram um Z-score menor ou igual a -2,0 na avaliação de coluna e fêmur por DXA. Foram identificadas 3 pacientes (9%) com Z-score \leq - 2,0 em coluna lombar, 4 (12%) com Z-score \leq - 2,0 em colo de fêmur e 3 (9%) com Z-score \leq - 2,0 em fêmur total, indicando baixa massa óssea para idade cronológica, de acordo com a ISCD.

4.3 Dados de HR-pQCT de rádio e tíbia distais de pacientes com AIJp em relação aos indivíduos saudáveis

Os parâmetros microestruturais ósseos das pacientes com AIJp avaliados por HR-pQCT foram comparados aos de 99 indivíduos saudáveis do sexo feminino, ajustados quanto à idade, raça e IMC.

Analisando a região de rádio distal, as pacientes com AIJp apresentaram menores valores de Tb.vBMD, Ct.vBMD, BV/TV, Tb.N, Tb.Th e maiores valores de Tb.Sp, todos com significância estatística ($p < 0,05$) (Tabela 4) (Figura 8).

Na análise de tíbia distal, as pacientes com AIJp demonstraram menores valores de Tt.vBMD, Tb.vBMD, Ct.vBMD, BV/TV, Tb.N e Ct.Th e maiores valores de Tb.Sp, mantendo a significância estatística ($p < 0,05$) (Tabela 4) (Figura 8).

Em ambas as regiões as pacientes apresentaram menores valores de S e F. Load, ($p < 0,05$), (Tabela 4).

Tabela 4 – Comparação de dados de densidade mineral óssea volumétrica, parâmetros estruturais e de resistência óssea nas regiões de rádio e de tíbia distais obtidos por HR-pQCT, das pacientes com mulheres controles saudáveis.

VARIÁVEIS	AIJp (n=34)	CONTROLES (n=99)	P
Rádio distal			
Densidade			
Tt.vBMD, mgHA/cm ³	301 ± 65	324 ± 56	0,062
Tb.vBMD, mgHA/cm ³	119 ± 35	171 ± 29	<0,001
Ct.vBMD, mgHA/cm ³	995 ± 45	1015 ± 40	0,020
BV/TV, %	0,09 ± 0,03	0,14 ± 0,02	<0,001

Microestrutura

Tb.N, 1/mm	1,57 ± 0,38	2,07 ± 0,28	<0,001
Tb.Th, mm	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,015
Tb.Sp, mm	0,62 ± 0,22	0,42 ± 0,07	<0,001
Ct.Th, mm	0,88 ± 0,20	0,83 ± 0,18	0,151
Ct.Po, %	0,014 ± 0,012	0,013 ± 0,008	0,503

Resistência óssea

S, kN/mm	62 ± 11	75 ± 13	<0,001
F.Load, N	3103 ± 845	3576 ± 598	0,001

Tíbia distal**Densidade**

Tt.vBMD, mgHA/cm ³	268 ± 59	321 ± 47	<0,001
Tb.vBMD, mgHA/cm ³	128 ± 45	165 ± 35	<0,001
Ct.vBMD, mgHA/cm ³	985 ± 59	1016 ± 34	<0,001
BV/TV, %	0,11 ± 0,04	0,14 ± 0,03	<0,001

Microestrutura

Tb.N, 1/mm	1,47 ± 0,44	1,80 ± 0,32	<0,001
Tb.Th, mm	0,07 ± 0,02	0,08 ± 0,01	0,161
Tb.Sp, mm	0,71 ± 0,42	0,50 ± 0,12	<0,001
Ct. Th, mm	1,17 ± 0,24	1,29 ± 0,20	0,012
Ct. Po, %	0,030 ± 0,026	0,026 ± 0,011	0,244

Resistência óssea

S, kN/mm	176 ± 38	208 ± 34	<0,001
F.Load, N	8398 ± 1762	9902 ± 1581	<0,001

Tt.vBMD: densidade mineral óssea volumétrica total. Tb.vBMD: densidade mineral óssea volumétrica trabecular. Ct.vBMD: densidade mineral óssea volumétrica cortical. BV/TV: razão entre o volume ósseo e volume tecidual trabecular. Tb.N: número de trabéculas; Tb.Th: espessura trabecular. Tb.Sp: separação trabecular. Ct.Th: espessura cortical. Ct.Po: porosidade cortical. S: rigidez do tecido. F.load: carga suportada estimada. Dados expressos em média ± desvio-padrão. Realizados teste t de Student e teste de Mann-Whitney.

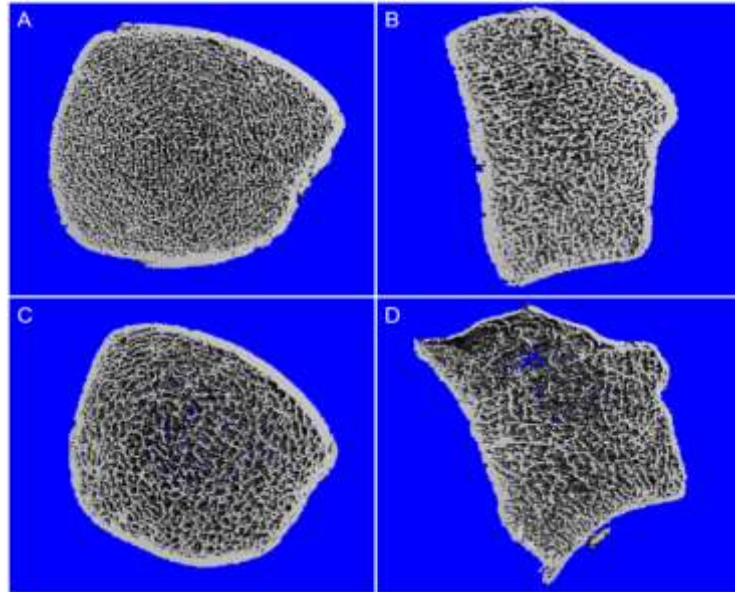


Figura 8 – Corte axial de reconstrução 3D de imagem obtida por HR-pQCT em região de interesse de tíbia distal (A) e rádio distal (B) de indivíduo controle saudável; comparando com imagens de igual varredura mostrando região de tíbia distal (C) e rádio distal (D) de paciente com AIJp, da mesma faixa etária, evidenciando comprometimento ósseo.

4.4 Avaliação de erosões ósseas por HR-pQCT

A análise de 2^a e 3^a articulações MCF e IFP de mão dominante por HR-pQCT mostrou que 79% das pacientes com AIJp apresentavam erosões ósseas, com uma média de 2,32 erosões por paciente (Tabela 5).

Tabela 5 - Erosões ósseas separadas por superfície óssea analisada, em imagens de HR-pQCT da mão dominante das pacientes com AIJp.

SÍTIO AVALIADO	Nº TOTAL DE EROSÕES, n (%)
Metacarpofalângicas	69 (88)
Cabeças do 2 ^o e 3 ^o ossos metacarpos	56 (71)
Base da 2 ^a e 3 ^a falanges proximais	13 (17)
Interfalângicas	10 (12)
Cabeça da 2 ^a e 3 ^a falanges proximais	8 (10)
Base da 2 ^a e 3 ^a falanges médias	2 (2)
Número de erosões por paciente, média ± DP	2,32 ± 2,02

Dados expressos em valor absoluto (porcentagem) e média ± desvio-padrão.

Para comparação em relação ao número de erosões, as pacientes com AIJp foram divididas, de acordo com a mediana, em dois grupos: grupo I= pacientes com 2 ou mais erosões, grupo II= pacientes com menos de 2 erosões. Percebeu-se que quanto maior o número de erosões, maior a porcentagem de pacientes com FR e anti-CCP positivos. Não houve diferença entre os grupos com relação ao tempo de doença, escore de atividade de doença e dose cumulativa de glicocorticoide (Tabela 6).

Tabela 6- Dados clínicos de pacientes com AIJp, categorizados de acordo com a mediana do número de erosões, avaliadas na mão dominante, utilizando HR-pQCT.

VARIÁVEIS	Nº EROSÕES ≥ 2 (n=21)	Nº EROSÕES < 2 (n=13)	P
Idade, anos	32 ± 7,7	30,7 ± 7	0,602
Duração de doença, anos	20,7 ± 9	23,3 ± 9,6	0,443
Caucasianos, n (%)	8 (38)	7 (53)	0,218
IMC, Kg/m ²	25 ± 5,8	24,6 ± 5,7	0,749
SDAI	10,4 ± 6,9	7,9 ± 5,1	0,258
FR positivo n (%)	11 (52)	1 (8)	0,010
Anti-CCP positivo, n (%)	14 (67)	3 (23)	0,013
Uso de prednisona, n (%)	5 (24)	2 (15)	0,681
Uso de bDMARD, n (%)	10 (47)	2 (15)	0,074
Prednisona, mg/ano	215 ± 501	463 ± 727	0,301

IMC: índice de massa corporal. FR: fator reumatoide. Anti-CCP: anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico. SDAI: *Simplified Disease Activity Index*. bDMARD: *Biologic disease-modifying antirheumatic drugs*. Dados expressos em valor absoluto (porcentagem) e média ± desvio-padrão.

Contudo, não houve diferença entre os grupos, de acordo com número de erosões, com relação aos dados de DMO avaliados por DXA (Tabela 7).

Tabela 7 – Dados de DMO avaliados por DXA, categorizados de acordo com a mediana do número de erosões, avaliadas na mão dominante, utilizando HR-pQCT.

VARIÁVEIS	Nº EROSÕES ≥ 2 (n=21)	Nº EROSÕES < 2 (n=13)	P
Coluna lombar			
DMOa, g/cm ²	1,165 ± 0,157	1,217 ± 0,177	0,378
Z-score	-0,3 ± 1,4	-0,1 ± 1,1	0,628
Fêmur total			
DMOa, g/cm ²	0,939 ± 0,134	0,972 ± 169	0,571
Z-score	-0,5 ± 1,1	-0,4 ± 1,1	0,696
Colo femoral			
DMOa, g/cm ²	0,892 ± 0,137	0,962 ± 0,222	0,314
Z-score	-0,5 ± 1,4	-1,0 ± 1,0	0,332
Presença fratura por VFA, n (%)	1 (5)	1 (8)	1,000

DMOa: Densidade mineral óssea areal. Dados expressos em média ± desvio-padrão e valor absoluto (porcentagem).

4.5 Relação entre envolvimento ósseo localizado e sistêmico

Os parâmetros ósseos avaliados por HR-pQCT de rádio e tíbia distais das pacientes com AIJp também foram avaliados e comparados em dois grupos separadamente, de acordo com a categorização da mediana do número de erosões ósseas da mão dominante. Verificou-se que as pacientes que possuíam maior número de erosões (nº erosões ≥ 2) apresentaram menores valores de Ct.vBMD e maiores valores de Ct.Po em ambos os sítios periféricos (p<0,05), (Tabela 8).

Tabela 8 - Dados de densidade mineral óssea volumétrica, parâmetros estruturais e de resistência óssea nas regiões de rádio e de tíbia distais, obtidos por HR-pQCT, categorizados de acordo com a mediana do número de erosões, avaliadas na mão dominante de pacientes com AIJp, também utilizando HR-pQCT.

HR-pQCT RÁDIO DISTAL	Nº EROSÕES ≥ 2 (n=19)	Nº EROSÕES < 2 (n=12)	P
----------------------	--------------------------	--------------------------	---

Parâmetros de densidade volumétrica

Tt.vBMD, mg HA/cm ³	290 ± 65	324 ± 63	0,164
Ct.vBMD, mg HA/cm ³	983 ± 46	1016 ± 36	0,032
Tb.vBMD, mg HA/cm ³	120 ± 28	117 ± 48	0,814

Parâmetros estruturais trabeculares

Tb.N, 1/mm	1,60 ± 0,35	1,50 ± 0,47	0,520
Tb.Sp, mm	0,59 ± 0,16	0,70 ± 0,34	0,887
Tb.Th, mm	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,983

Parâmetros estruturais corticais

Ct.Th, mm	0,71 ± 0,20	0,82 ± 0,17	0,098
Ct.Po,%	1,7 ± 1,4	0,9 ± 0,5	0,019

Parâmetros de resistência

S, kN/mm	61 ± 8	65 ± 14	0,302
F.Load, N	3090 ± 935	3124 ± 717	0,674

HR-pQCT TÍBIA DISTAL	Nº EROSÕES ≥2 (n=20)	Nº EROSÕES <2 (n=13)	P
-----------------------------	-----------------------------	--------------------------------	----------

Parâmetros de densidade volumétrica

Tt.vBMD, mg HA/cm ³	267 ± 57	269 ± 64	0,911
Ct.vBMD, mg HA/cm ³	971 ± 63	1014 ± 40	0,024
Tb.vBMD, mg HA/cm ³	128 ± 50	122 ± 39	0,682

Parâmetros estruturais trabeculares

Tb.N, 1/mm	1,41 ± 0,46	1,50 ± 0,36	0,996
Tb.Sp, mm	0,78 ± 0,51	0,64 ± 0,19	0,927
Tb.Th, mm	0,08 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,162

Parâmetros estruturais corticais

Ct.Th, mm	1,11 ± 0,23	1,04 ± 0,25	0,388
Ct.Po,%	3,6 ± 3,1	1,8 ± 1,4	0,007

Parâmetros de resistência

S, kN/mm	182 ± 48	148 ± 48	0,061
F.Load, N	8628 ± 2220	7078 ± 2245	0,062

Tt.vBMD: densidade mineral óssea volumétrica total. Tb.vBMD: densidade mineral óssea volumétrica trabecular. Ct.vBMD: densidade mineral óssea volumétrica cortical. Tb.N: número de trabéculas; Tb.Th: espessura trabecular. Tb.Sp: separação trabecular. Ct.Th: espessura cortical. Ct.Po: porosidade cortical. S: rigidez óssea. F.load: carga suportada estimada. Dados expressos em média ± desvio-padrão. Realizados teste t de Student e teste de Mann-Whitney.

As correlações entre o número de erosões com os parâmetros estruturais ósseos corticais também mostraram resultados significantes. Os valores de Ct.vBMD em tíbia distal mostraram uma correlação negativa com o número de erosões ($r=-0,420$, $p=0,015$); além disso, os dados de Ct.Po em rádio e tíbia distais apresentaram correlação positiva com o número de erosões ($r=0,423$, $p=0,018$; $r=0,575$, $p=0,001$, respectivamente) (Figura 9).

Na análise de regressão logística, ajustada para anti-CCP, o número de erosões se mostrou independentemente associado à Ct.Po de rádio distal ($p=0,018$) e à Ct.vBMD de tíbia distal ($p=0,020$) (Tabela 9). De acordo com os dados aqui avaliados, para cada aumento de 1% no valor de Ct.Po de rádio, há aumento de 692% (coeficiente estimado-1) de chance de erosão óssea em mão dominante (Tabela 9, modelo 2). E para cada aumento de 1% no valor de Ct.vBMD de tíbia, há 3,7% (1-coeficiente estimado) de diminuição de chance de erosão óssea em mão dominante (Tabela 9, modelo 3).

Tabela 9 – Modelo de regressão logística, ajustada para anti-CCP, com parâmetros corticais das pacientes com AIJp como variáveis independentes e presença de erosões ósseas como variável dependente

Variável	Fator	Coeficiente estimado	Erro padrão	IC (95%)		<i>p</i>
				Inferior	Superior	
Modelo 1						
	Anti-CCP	7,75	0,95	1,19	50,36	0,032
Erosões	Ct.vBMD rádio	0,98	0,01	0,95	1,00	0,105
Modelo 2						
	Anti-CCP	15,79	1,09	1,83	136,07	0,012
Erosões	Ct.Po rádio	7,92	0,87	1,41	44,22	0,018
Modelo 3						
	Anti-CCP	32,07	1,26	2,71	378,93	0,006
Erosões	Ct.vBMD tibia	0,96	0,01	0,93	0,99	0,020
Modelo 4						
	Anti-CCP	10,88	0,931	1,75	67,46	0,010
Erosões	Ct.Po tibia	1,85	0,343	0,94	3,62	0,073

Ct.vBMD:densidade volumétrica cortical; Ct.Po: porosidade cortical; anti-CCP: anticorpo anti-peptídeo citrulinado.

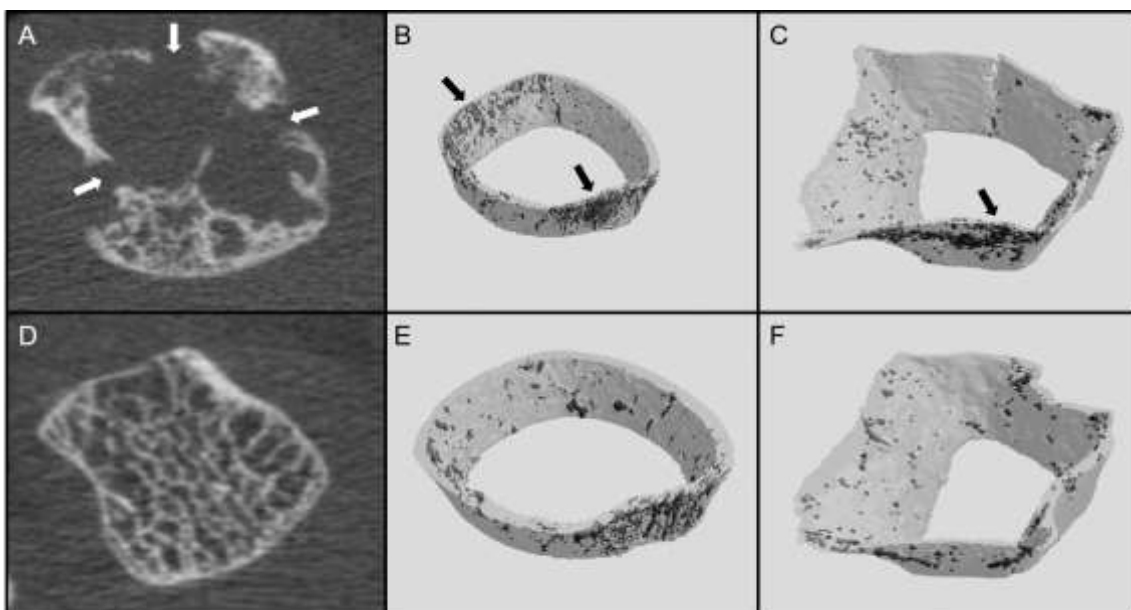


Figura 9 – (A): Corte axial de imagem obtida por HR-pQCT e visualizada pelo software OsiriX (*OsiriX Lite*, v.11.0.2), da cabeça de 3º osso metacarpo de paciente 1 com AIJp, mostrando erosões ósseas em quadrantes II, III e IV, que coalescem em uma única erosão (setas brancas). (B) e (C): Análise separada do compartimento cortical de tíbia (B) e rádio (C) distais do mesmo paciente 1, mostrando locais com maior porosidade cortical (Ct.Po rádio=1,43%; Ct.Po tíbia=2%) (setas pretas). (D): Corte axial de imagem obtida por HR-pQCT e visualizada pelo software OsiriX (*OsiriX Lite*, v.11.0.2), da cabeça de 3º osso metacarpo de paciente 2 com AIJp, sem erosões na superfície óssea aqui analisada. (E) e (F): Análise separada do compartimento cortical de tíbia (E) e rádio (F) distais do mesmo paciente 2, evidenciando visualmente menor Ct.Po (Ct.Po rádio=0,89%; Ct.Po tíbia=1%), quando comparado com o paciente 1.

5. DISCUSSÃO

Este estudo avaliou, pela primeira vez, as erosões ósseas em MCF e IFP da mão dominante de pacientes na pré-menopausa com AIJp de longa duração, além de sua associação com a microarquitetura óssea sistêmica, incluindo parâmetros da biomecânica óssea (μ -elemento finito), utilizando dados de HR-pQCT. Foi encontrada associação entre erosões ósseas e alteração dos parâmetros ósseos corticais de ambos os sítios de rádio e tíbia distais. Adicionalmente, após excluir fatores de confusão para a perda de massa óssea, as pacientes com AIJp apresentaram comprometimento ósseo sistêmico quando comparadas a mulheres saudáveis da mesma faixa etária.

Os achados aqui descritos de uma associação entre maior número de erosões (≥ 2) nas articulações MCF e IFP com alteração dos parâmetros ósseos corticais (Ct.vBMD e Ct.Po) são consistentes com estudos anteriores, que reportaram associações entre erosões articulares em AIJ e baixo conteúdo mineral ósseo avaliado por DXA, conforme demonstrado por Lien et al. (2003). Esses investigadores observaram que adolescentes com AIJ de início precoce, que ainda não atingiram o pico de massa óssea esperado para a idade, apresentavam DMO areal significativamente reduzida para a idade, e associada à duração e gravidade da doença. Além disso, o comprometimento microestrutural de rádio distal que eles encontraram é semelhante ao encontrado em estudos de AR, em que a maioria das alterações de microarquitetura óssea ocorrem adjacentes à articulação do punho, local comum de inflamação tanto na AR quanto na AIJ (Jin et al, 2021).

Dessa forma, pacientes na pré-menopausa com AIJp de longa duração e maior número de erosões ósseas na mão dominante estão sob maior risco de perda óssea sistêmica, principalmente em compartimento cortical. Similarmente aos resultados aqui observados, a associação entre erosões ósseas e comprometimento do osso cortical foi recentemente demonstrada, pelo mesmo grupo de autores deste estudo, em mulheres na pré-menopausa com AR (Perez et al., 2021). O desequilíbrio do eixo formação-reabsorção óssea, com predomínio desta última, pode explicar esses achados tanto no contexto da AIJp quanto no da AR (Allard-Chamard et al., 2020).

Quando os compartimentos ósseos cortical e trabecular são avaliados separadamente como fatores de risco para fraturas por fragilidade, existem dados controversos sobre a associação entre parâmetros corticais mensurados pela HR-pQCT e ocorrência de fraturas em mulheres saudáveis. O estudo BoMIC, que avaliou 8 coortes com 4768 mulheres de idade igual ou maior a 40 anos, utilizando HR-pQCT (XtremeCT, Scanco Medical AG, Switzerland) para avaliação da microarquitetura óssea, não mostrou associação entre dados de microestrutura óssea e fraturas incidentes (Samelson et al, 2019), diferindo dos achados de alguns estudos transversais

(Ahmed et al., 2015; Bala et al., 2014), que demonstraram associação entre a presença de fraturas e o aumento da porosidade cortical.

Alguns estudos que avaliaram a microestrutura óssea cortical em pacientes com AIJp apresentaram resultados divergentes. Bechtold et al. (2009) verificaram redução de Ct.vBMD na diáfise do rádio de 27 crianças e adolescentes com AIJp, de ambos os sexos, quando comparados a indivíduos saudáveis. Esse achado foi associado ao escore de atividade de doença, ao tempo de duração da doença e ao uso de glicocorticoide. Roth et al. (2004) demonstraram diminuição da espessura cortical em rádio distal de 20 pacientes com AIJp ao compará-los com controles saudáveis, apesar de não encontrar alterações de Ct.vBMD (43). Por outro lado, Burnham et al. (2006) encontraram maior Ct.vBMD e menor Ct.Th em tíbia distal de 40 pacientes com AIJp, de ambos os sexos e com idade entre 5 e 21 anos, em comparação a controles saudáveis. Felin et al. (2007) não demonstraram diferença entre a Ct.vBMD de 23 crianças e adolescentes com AIJp e controles correspondentes, apesar desses pacientes apresentarem menor Ct.Th e menor conteúdo mineral ósseo cortical.

A população de pacientes com AIJp aqui estudada, quando comparada aos controles, demonstrou comprometimento ósseo no rádio e na tíbia distais, com envolvimento de vários parâmetros da HR-pQCT, como vBMD, microarquitetura óssea e parâmetros de μ -elemento finito, em ambos os compartimentos trabecular e cortical. Há vários registros na literatura de que indivíduos com AIJ apresentam elevada frequência de DMO baixa, mesmo quando pacientes adultos jovens são analisados (Lettgen et al., 1996; Bartram et al., 2000; Lien et al., 2003). Uma vez que a AIJ é uma doença articular inflamatória crônica que afeta uma população infantil, quando a idade de maturação esquelética ainda não foi atingida, os pacientes podem atingir um pico insatisfatório de massa óssea (Lien et al., 2003). Esse comprometimento da massa óssea, comumente observado, não melhora com o tempo, a despeito de reduções do padrão inflamatório, possivelmente porque o controle adequado da doença é normalmente obtido com o uso de glicocorticoides no tratamento da doença (Roth et al., 2007; Stagi et al., 2014). Dessa forma, muitos autores relataram um risco aumentado de fraturas em pacientes com AIJ, principalmente entre aqueles com idade de início mais precoce, o que significa maior tempo de exposição tanto ao processo inflamatório crônico, quanto ao uso de glicocorticoides antes de atingirem o pico de massa óssea (Burnham et al., 2006; Markula-Patjas et al., 2012).

Este trabalho também encontrou associação entre o número de erosões ósseas e a positividade de anticorpos anti-CCP. De acordo com publicações prévias, pacientes com AIJp e anti-CCP positivo apresentam maior frequência de erosões ósseas radiográficas em mãos e punhos (Gupta et al., 2010; Lipinska et al., 2016). Sendo assim, esse autoanticorpo poderia ser

interpretado como biomarcador preditor de lesões ósseas graves em AIJp (Gupta et al., 2010; Liu et al., 2010). As pacientes com maior número de erosões usavam DMARD biológico com maior frequência, demonstrando maior gravidade da doença nesse subgrupo, apesar de a diferença não ter se mostrado estatisticamente significativa em relação às pacientes sem erosões ou com apenas 1 erosão em mão dominante.

Dessa forma, os parâmetros da HR-pQCT foram essenciais para destacar o comprometimento ósseo cortical tanto localizado quanto sistêmico em mulheres na pré-menopausa com AIJp. Além disso, a análise por HR-pQCT foi fundamental para identificar comprometimento ósseo trabecular e cortical de pacientes que não apresentavam diminuição de DMO areal em coluna e fêmur.

Os pontos fortes deste estudo foram a avaliação de uma amostra homogênea de mulheres na pré-menopausa com AIJp e longo tempo de doença, com análise combinada de lesões ósseas localizadas e envolvimento ósseo sistêmico por HR-pQCT. A tomografia periférica de alta resolução permite a avaliação da microestrutura óssea e parâmetros de μ -elemento finito, além de se tratar do método de imagem considerado atualmente um dos mais sensíveis para identificação e avaliação volumétrica de erosões ósseas (Albrecht et al., 2013; Barnabe et al., 2013). Essas características contrastam com a literatura que agrega dados de pacientes com AIJp de ambos os sexos e faixas etárias diferentes, geralmente usando DXA e estudos radiográficos ou ressonância magnética como tecnologia de imagem subjacente (Bala et al., 2014; Simon et al., 2017). Estudos longitudinais adicionais com uma maior amostra de pacientes podem contribuir para melhor compreensão da associação entre erosões ósseas e parâmetros de microestrutura óssea, além de maior esclarecimento sobre o impacto do comprometimento cortical no risco de fraturas por fragilidade.

Dessa forma, um maior número de erosões ósseas, em mulheres na pré-menopausa com AIJp de longa duração, foi associado à alteração dos parâmetros ósseos corticais no rádio e na tíbia distais avaliados por HR-pQCT. Além disso, após a exclusão de fatores de confusão para perda óssea, as pacientes com AIJp demonstraram um comprometimento do esqueleto sistêmico, através dos sítios periféricos analisados, em comparação a mulheres saudáveis na pré-menopausa.

5.1 CONCLUSÃO:

Este estudo, ao analisar os dados de mulheres na pré-menopausa com AIJp de longa duração, mostrou que essas pacientes apresentaram comprometimento ósseo sistêmico, em ambos os compartimentos ósseos trabecular e cortical, em relação a mulheres saudáveis da mesma faixa etária. Além disso, o número de erosões ósseas identificadas na mão dominante dessas pacientes foi associado a maior comprometimento ósseo cortical nos sítios periféricos. Isso indica que mulheres com AIJp com maior destruição óssea em mãos podem ter maior propensão a apresentar alterações ósseas sistêmicas. Esses achados ressaltam a importância de estratégias de monitoramento e tratamento específicos para essa população, visando a proteção e preservação da saúde óssea.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Ahmed L., Shigdel R., Joakimsen R., Eldevik O. , Eriksen E. , Ghasem-Zadeh A. et al.. Measurement of cortical porosity of the proximal femur improves identification of women with nonvertebral fragility fractures. *Osteoporosis International* 2015;26(8):2137-2146. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3118-x>

Albrecht A, Finzel S, Englbrecht M, Rech J, Hueber A, Schlechtweg P, et al. The structural basis of MRI bone erosions: an assessment by microCT. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2013 Aug;72(8):1351–7. <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2012-201982>

Alkady EAM, Rashad SM, Khedr TM, Mosad E, Abdel-Wahab N. Early predictors of increased bone resorption in juvenile idiopathic arthritis: OPG/RANKL ratio, as a key regulator of bone metabolism. *Egypt Rheumatol* [Internet]. 2011;33(4):217–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejr.2011.08.001>

Allard-Chamard H, Carrier N, Dufort P, Durand M, de Brum-Fernandes AJ, Boire G, et al. Osteoclasts and their circulating precursors in rheumatoid arthritis: Relationships with disease activity and bone erosions. *Bone reports*. 2020 Jun; 12:100282. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2020.100282>

Alvarenga J., Fuller H., Pasoto S., & Pereira R. Age-related reference curves of volumetric bone density, structure, and biomechanical parameters adjusted for weight and height in a population of healthy women: an hr-pqct study. *Osteoporosis International* 2016;28(4):1335-1346. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3876-0>

Augat P, Schorlemmer S. The role of cortical bone and its microstructure in bone strength. *Age Ageing*. 2006;35(SUPPL.2):27–31

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

Bala Y, Zebaze R, Ghasem-Zadeh A, Atkinson EJ, Iuliano S, Peterson JM, et al. Cortical porosity identifies women with osteopenia at increased risk for forearm fractures. *J Bone Miner Res*. 2014;29(6):1356–62.

Barnabe C, Szabo E, Martin L, Boyd SK, Barr SG. Quantification of small joint space width, periarticular bone microstructure and erosions using high-resolution peripheral quantitative computed tomography in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2013;31(2):243–50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23331665>

Barreira SC, Fonseca JE. The Impact of Conventional and Biological Disease Modifying Antirheumatic Drugs on Bone Biology. *Rheumatoid Arthritis as a Case Study*. Vol. 51, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Humana Press Inc.; 2016. p. 100–9.

Bartram S, Foster H, Francis R. Bone mineral density and juvenile chronic arthritis: comment on the article by Zak et al. *Arthritis Rheum Off J Am Coll Rheumatol*. 2000;43(3):710.

Bechtold S, Ripperger P, Dalla Pozza R, Schmidt H, Häfner R, Schwarz HP. Musculoskeletal and functional muscle-bone analysis in children with rheumatic disease using peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int*. 2005;16(7):757–63.

Brabnikova Maresova K. Secondary Osteoporosis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Osteoporos*. 2011; 2011:1–7.

Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, Humphrey MB, Lane NE, Magrey M, Miller M, Morrison L, Rao M, Robinson AB, Saha S, Wolver S, Bannuru RR, Vaysbrot E, Osani M, Turgunbaev M, Miller AS, McAlindon T. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Aug;69(8):1521-1537. doi: 10.1002/art.40137. Epub 2017 Jun 6. Erratum in: *Arthritis Rheumatol*. 2017 Nov;69(11):2246.

Burnham JM, Shults J, Weinstein R, Lewis JD, Leonard MB. Childhood onset arthritis is associated with an increased risk of fracture: A population based study using the General Practice Research Database. *Ann Rheum Dis*. 2006 Aug;65(8):1074–9.

Burnham JM, Shults J, Dubner SE, Sembhi H, Zemel BS, Leonard MB. Bone density, structure, and strength in juvenile idiopathic arthritis: importance of disease severity and muscle deficits. *Arthritis Rheum*. 2008 Aug;58(8):2518–27.

Caparbo VF, Prada F, Silva CAA, Regio PL, Pereira RMR. Serum from children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA) inhibits differentiation, mineralization and may increase apoptosis of human osteoblasts “in vitro.” *Clin Rheumatol.* 2009;28(1):71–7.****

Dey S, Jahan A, Yadav TP, Bhagwani DK, Sachdev N. Measurement of bone mineral density by dual energy X-ray absorptiometry in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Indian J Pediatr.* 2014;81(2):126–32.

Elhai M, Bazeli R, Freire V, Feydy A, Drapé JL, Quartier P, et al. Radiological peripheral involvement in a cohort of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis at adulthood. *J Rheumatol.* 2013;40(4):520–7.

Felin EMO, Prahalad S, Askew EW, Moyer-Mileur LJ. Musculoskeletal abnormalities of the tibia in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Mar;56(3):984–94.

Ferraz MB. Tradução para o português e validação do questionário para avaliar a capacidade funcional "Stanford Health Assessment Questionnaire" [Tese de Doutorado]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, UNIFESP;1990.

Figueiredo CP, Simon D, Englbrecht M, Haschka J, Kleyer A, Bayat S, et al. Quantification and Impact of Secondary Osteoarthritis in Patients With Anti–Citruinated Protein Antibody–Positive Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(9):2114–21.

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

Figueiredo CP, Perez MO, Sales LP, Medeiros AC, Caparbo VF, Pereira RMR. Bone erosion in the 2nd metacarpophalangeal head: association with its bone mineral density by HR-pQCT in rheumatoid arthritis patients. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):1–8.

Finzel S, Kraus S, Figueiredo CP, Regensburger A, Kocijan R, Rech J, et al. Comparison of the effects of tocilizumab monotherapy and adalimumab in combination with methotrexate on bone

erosion repair in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1186–91.

Fuller H, Fuller R, Pereira RMR. High resolution peripheral quantitative computed tomography for the assessment of morphological and mechanical bone parameters. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2015;55(4):352–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.07.010>

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

Gupta R, Thabah MM, Vaidya B, Gupta S, Lodha R, Kabra SK. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Indian J Pediatr.* 2010;77(1):41–4.

Huber, A. M., Gaboury, I., Cabral, D. A., Lang, B., Ni, A., Stephure, D., Taback, S., Dent, P., Ellsworth, J., LeBlanc, C., Saint-Cyr, C., Scuccimarri, R., Hay, J., Lentle, B., Matzinger, M., Shenouda, N., Moher, D., Rauch, F., Siminoski, K., Ward, L. M., ... Canadian Steroid-Associated Osteoporosis in the Pediatric Population (STOPP) Consortium (2010). Prevalent vertebral fractures among children initiating glucocorticoid therapy for the treatment of rheumatic disorders. *Arthritis care & research*, 62(4), 516–526. <https://doi.org/10.1002/acr.20171>

Khosla S, Gabriel SE, French AR, Mason T, Nelson AM, Crowson CS, et al. based study. Osteopenia in adults with a history of juvenile rheumatoid arthritis. A population [Internet]. Vol. 29, *The Journal of Rheumatology* Rheumatology The Journal of on March. 2002. Available from: <http://www.jrheum.org/content/29/5/1065><http://www.jrheum.org/cgi/alerts/etoc><http://jrheum.com/subscribe.html><http://jrheum.com/reprints.html>www.jrheum.orgwww.jrheum.orgDownloaded from

Klose-Jensen R, Tse JJ, Keller KK, Barnabe C, Burghardt AJ, Finzel S, et al. High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography for Bone Evaluation in Inflammatory Rheumatic Disease. *Front Med.* 2020;7(July):1–23.

Kocijan R, Finzel S, Englbrecht M, Engelke K, Rech J, Schett G. Differences in bone structure between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients relative to autoantibody positivity.

Ann Rheum Dis. 2014;73(11):2022–8.

Jin S, Li M, Wang Q, Zeng X, Xia W, Yu W, et al. Bone mineral density and microarchitecture among Chinese patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study with HRpQCT. *Arthritis Res Ther* 2021; 23:127. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02503-0>.

J SE, Biver E, Burt L. HHS Public Access in older women and men: The Bone Microarchitecture International Consortium (BoMIC). 2020;7(1):34–43.

Julio M. Singer, Pedro A. Morettin. *Estatística e Ciência de Dados*. São Paulo: Departamento de Estatística USP, 2020

Lettgen B, Neudorf U, Hosse R, Peters S, Reiners C. Knochendichte bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen. Vorläufige Ergebnisse einer selektiven Messung von Spongiosa und Kortikalis mittels peripherer Computertomographie. *Klin Pädiatrie*. 1996 May;208(03):114–7.

Lien G, Flatø B, Haugen M, Vinje O, Sørskaar D, Dale K, et al. Frequency of osteopenia in adolescents with early-onset juvenile idiopathic arthritis: A long-term outcome study of one hundred five patients. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2214–23.

Lipinska J, Lipinska S, Kasielski M, Smolewska E. Anti-MCV and anti-CCP antibodies—diagnostic and prognostic value in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Clin Rheumatol* [Internet]. 2016;35(11):2699–706. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-016-3355-1>

Liu XS, Cohen A, Shane E, Yin PT, Stein EM, Rogers H, et al. Bone density, geometry, microstructure, and stiffness: Relationships between peripheral and central skeletal sites assessed by DXA, HR-pQCT, and cQCT in premenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2010;25(10):2229–38.

Malattia C, Damasio MB, Magnaguagno F, Pistorio A, Valle M, Martinoli C, et al. Magnetic Resonance Imaging, Ultrasonography , and Conventional Radiography in the Assessment of Bone Erosions in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2008;59(12):1764–72.

Markula-Patjas KPKP, Valta HL, Kerttula LI, Soini IHH, Honkanen VEAVEA, Toiviainen-Salo S-MSM, et al. Prevalence of vertebral compression fractures and associated factors in children and adolescents with severe juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2012 Feb;39(2):365–73.

Maruotti N, Corrado A, Cantatore FP. Osteoporosis and rheumatic diseases. *Reumatismo*. 2014 Jun 28;66(2).

Paupitz JA, Lima GL, Alvarenga JC, Oliveira RM, Bonfa E, Pereira RMR. Bone impairment assessed by HR-pQCT in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int* [Internet]. 2016;27(5):1839–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3461-y>

Pepmueller PH, Cassidy JT, Allen SH, Hillman LS. Bone mineralization and bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996;39(5):746–57.

Perez MO, Figueiredo CP, Sales LP, Medeiros-Ribeiro AC, Takayama L, Domiciano DS, et al. Bone erosions and osteophytes in premenopausal women with long-standing rheumatoid arthritis: association with systemic bone involvement by HR-Pqct. *Arthritis Rheumatol*. 2021;0–3.

Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):390-2. PMID: 14760812.

Ravelli A, Ioseliani M, Norambuena X, Sato J, Pistorio A, Rossi F, et al. Adapted Versions of the Sharp / van der Heijde Score Are Reliable and Valid for Assessment of Radiographic Progression in Juvenile Idiopathic Arthritis. 2007;56(9):3087–95.

Ringold S, Chon Y, Singer NG. Associations between the American College of Rheumatology pediatric response measures and the continuous measures of disease activity used in adult rheumatoid arthritis: A secondary analysis of clinical trial data from children with polyarticular-

course j. *Arthritis Rheum.* 2009;60(12):3776–83.

Roth J, Palm C, Scheunemann I, Ranke MB, Schweizer R, Dannecker GE. Musculoskeletal abnormalities of the forearm in patients with juvenile idiopathic arthritis relate mainly to bone geometry. *Arthritis Rheum.* 2004 Apr;50(4):1277–85.

Roth J, Linge M, Tzaribachev N, Schweizer R, Kuemmerle-Deschner J. Musculoskeletal abnormalities in juvenile idiopathic arthritis - A 4-year longitudinal study. *Rheumatology.* 2007 Jul;46(7):1180–4

Rozental T., Johannesdottir F., Kempland K., & Boussein M. Characterization of trabecular bone microstructure in premenopausal women with distal radius fractures. *Osteoporosis International* 2017;29(2):409-419. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4293-8>

Samelson EJ, Broe KE, Xu H, Yang L, Boyd S, Biver E et al. Cortical and trabecular bone microarchitecture as an independent predictor of incident fracture risk in older women and men in the Bone Microarchitecture International Consortium (BoMIC): a prospective study. *the Lancet. Diabetes & Endocrinology.* 2019 Jan 1;7(1):34-43. Epub 2018 Nov 28. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30308-5

Simón D., Kleyer A., Stemmler F., Simon C., Berlin A., Hueber A. et al. Age- and sex-dependent changes of intra-articular cortical and trabecular bone structure and the effects of rheumatoid arthritis. *Journal of Bone and Mineral Research* 2016;32(4):722-730. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3025>.

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

Stagi S., Cavalli L., Signorini C., Bertini F., Cerinic M., Brandi M. et al. Bone mass and quality in patients with juvenile idiopathic arthritis: longitudinal evaluation of bone-mass determinants by using dual-energy x-ray absorptiometry, peripheral quantitative computed tomography, and quantitative ultrasonography. *Arthritis Research & Therapy* 2014;16(2):R83. <https://doi.org/10.1186/ar4525>

Stagi S, Cavalli L, Bertini F, Signorini C, Matucci Cerinic M, De Martino M, et al. Comparison of bone mass and quality determinants in adolescents and young adults with juvenile systemic lupus erythematosus (JSLE) and juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Lupus*. 2014 Nov 13;23(13):1392–406.

Sundh D., Nilsson A., Nilsson M., Johansson L., Mellström D., & Lorentzon M. Increased cortical porosity in women with hip fracture. *Journal of Internal Medicine* 2017;281(5):496-506. <https://doi.org/10.1111/joim.12587>

Thornton J, Pye SRSR, O'Neill TWTW, Rawlings D, Francis RMRM, Symmons DPMDPM, et al. Bone health in adult men and women with a history of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(8):1689–93

Whittier DE, Boyd SK, Burghardt AJ, Paccou J, Ghasem-Zadeh A, Chapurlat R, et al. Guidelines for the assessment of bone density and microarchitecture in vivo using high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int*. 2020;31(9):1607–27.

Zak M, Hassager C, Lovell DJ, Nielsen S, Henderson CJ, Pedersen FK. Assessment of bone mineral density in adults with a history of juvenile chronic arthritis: A cross-sectional long-term followup study. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):790–8.

Zhang Y, Milojevic D. Protecting Bone Health in Pediatric Rheumatic Diseases: Pharmacological Considerations. *Pediatric Drugs* Springer International Publishing; Jun 1, 2017 p. 193–211

APÊNDICE

Apêndice A – artigo publicado





Seminars in Arthritis and Rheumatism




Volume 63, December 2023, 152247



Bone erosions associated with systemic bone loss on HR-pQCT in women with longstanding polyarticular juvenile idiopathic arthritis

Surian Clarisse C R Ribeiro^a, Lucas P Sales^a, Alan L Fernandes^a, Mariana O Perez^{a b},
Lilium Takayama^a, Valeria F Caparbo^a, Ana Paula L Assad^b, Nadia E Aiwaka^b,
Cláudia Goldenstein-Schainberg^b, Eduardo F Borba^b, Diogo S Domiciano^{a b},
Camille P Figueiredo^a  , Rosa MR Pereira^{a b 1}

Show more 

 Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2023.152247> 

[Get rights and content](#) 

Apêndice B – Pôster apresentado em congresso internacional



Kilchberg, 31 March 2022

Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2022

Copenhagen, Denmark – 1-4 June 2022

Dear Surian Ribeiro,

Thank you for having submitted an abstract for EULAR 2022 to be held on-site in June 2022.

On behalf of the EULAR Congress Committee, we have great pleasure to inform you that the following abstract has been accepted for **POSTER view**.

Submission N°: 3616

Title: **Bone and muscle impairment and higher visceral adipose tissue mass in women with long-term polyarticular juvenil idiopathic arthritis**

Your abstract has been renumbered and the new programme number is: **POS1152**

Apêndice C – Pôster apresentado em congresso nacional

CERTIFICADO



Certificamos que

Surian Clarisse C R Ribeiro, Camille P Figueiredo, Liliam Takayama, Valeria F Caparbo, Ana Paula L Assad, Nadia E Aiwaka, Cláudia Goldenstein-Schainberg, Lucas P Sales, Mariana O Perez, Rosa MR Pereira

Participaram do **10º Congresso Brasileiro de Densitometria, Osteoporose e Osteometabolismo (10º BRADDO)**, realizado no período de 19 a 22 de outubro de 2022, na cidade do Rio de Janeiro, como autores do poster: **PO 09 - TÍTULO: AVALIAÇÃO DO COMPROMETIMENTO ÓSSEO LOCALIZADO E SISTÊMICO EM MULHERES ADULTAS COM ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL POLIARTICULAR, UTILIZANDO A TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA QUANTITATIVA PERIFÉRICA DE ALTA RESOLUÇÃO (HRPQCT).**

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

ANEXO

Anexo A – Termo de consentimento livre e esclarecido

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

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

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

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

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

CARGO/FUNÇÃO: Professora Titular

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº45520/SP

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

Rúbrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rúbrica do pesquisador _____

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO =	RISCO MÉDIO =
RISCO BAIXO X	RISCO MAIOR =

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 6 anos

Prezado senhor(a), como você tem Artrite reumatóide (Artrite reumatóide 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 pé).

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

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

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

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

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

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

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas: A principal investigadora é a Prof. Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira que pode ser encontrada na Ambulatório de Reumatologia - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 166 - 6º andar - Bloco 4A - Cerqueira César, São Paulo (11)288 18 106.

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: 2961-6442 ramais: 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2961-6442 ramal 26 - Email: ceppe@ufon.br.

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

Eu discuti com a Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira ou com a Dra. Mariana Ortega Perez ou com a Dra. Surian Ribeiro sobre a minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim quais são os objetivos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus benefícios e riscos, as garantias de sigilo e de esclarecimento 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 estudo, 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 do pesquisador Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, assiná-lo, juntamente com os representantes de identidade jurídica ou tutor.

Comente com o responsável pelo estudo

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 ____/____/____

Anexo B – Questionário aplicado às pacientes

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

NOME: _____ DN: _____

CPF: _____ RG: _____

RGHC: _____

RGLAB: _____

ENDEREÇO: _____

CEP: _____

TELEFONE: _____

Indicação de biópsia óssea

- Sim
 Não

A) Dados clínicos gerais

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

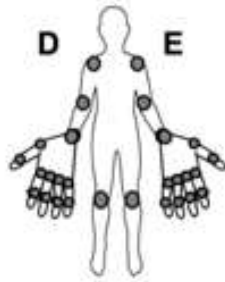
IMC			
Idade da menarca			
Número de gestação a termo			
Número de abortos			
Tempo de amamentação (anos)			
HAQ			

B) Dados clínicos da AR |

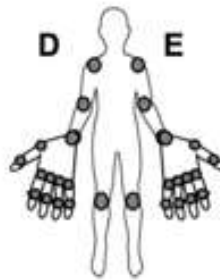
	Entrevista 1	Entrevista 2	Entrevista 3
Diagnóstico da artrite reumatoide (ano)			
Tempo de doença (anos)			
Idade ao diagnóstico (anos)			
Fator reumatoide			
Anti-CCP			
VHS			
PCR (mg/L)			
Número de articulações edemaciadas			
Número de articulações dolorosas			
DAS-28 VHS			
DAS-28 PCR			
CDAI		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

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

Edema



Dor



C) Fraturas |

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

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

D) Antecedentes

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

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

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

E) Ingesta de leite e derivados³

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

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

G) Medicamentos e outros 3

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

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

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

H) Exames laboratoriais (incluir data)

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