



## **SESSÕES**

## SESSÕES

## SESSÃO 1

**O efeito de outras doenças inflamatórias sobre o osso: o exemplo da AIJ e do LES****Moderadores:** Cândida Silva e Filipa Ramos**O EFEITO DAS ARTRITES IDIOPÁTICAS JUVENIS SOBRE O CRESCIMENTO ÓSSEO E SOBRE A MINERALIZAÇÃO – COMO PREVENI-LO**José Melo Gomes<sup>1</sup>

1. Médico Reumatologista. Assistente Graduado do Instituto Português de Reumatologia. Presidente da Liga Portuguesa Contra as Doenças Reumáticas. Presidente da A.N.D.A.I. – Associação Nacional de Doentes com Artrites Infantis e Juvenis. Reumatologista Consultor do Hospital de Dona Estefânia e dos Serviços de Pediatria do Hospital Distrital de Faro e do Hospital Fernando Fonseca

As Artrites Idiopáticas Juvenis (AIJs), particularmente a AIJ Sistémica e outras que se acompanham de poliartrite extensa, têm importantes repercussões sobre o crescimento ósseo e somático e sobre a quantidade óssea, embora não sobre a mineralização óssea que permanece normal.

Com efeito, a repercussão esquelética de qualquer doença reumática crónica juvenil, por se dar numa altura de grande crescimento somático e de alterações importantes da modelação óssea, leva não só a redução significativa da densidade mineral óssea e osteoporose, como acontece na Artrite Reumatoide do adulto, mas também a repercussão significativa sobre o crescimento, levando a casos de verdadeiro nanismo.

Esta alteração grave do crescimento é não só devido à actividade da doença, através da sua repercussão sobre a actividade física que causa osteopenia e sarcopenia, mas também aos efeitos da corticoterapia, que era muitas vezes indispensável para controlar a actividade da doença e proporcionar uma adequada qualidade de vida dos jovens por ela atingidos.

Face às consequências da actividade da doença serem o principal responsável pelas alterações sobre o crescimento ósseo, fácil é compreender que a forma mais eficaz de as prevenir será através da

indução da remissão!

Assim sendo, será fundamental:

1. O diagnóstico mais rápido possível, em relação ao início dos sintomas;
2. O início da terapêutica mais eficaz (AINEs + Metotrexato) logo que confirmado o diagnóstico;
3. O avanço para associação de agentes biológicos logo que se confirme que a poliartrite estabelecida não responde ao metotrexato (MTX), nas doses adequadas (15mg/m<sup>2</sup>/semana, *per os* ou por via sub-cutânea);
4. No caso da AIJ Sistémica persistente e resistente aos AINEs e ao MTX, o início de tratamento com Anakinra, ou outros inibidores da IL1, não deve ser protelado. Muitos (entre os quais me encontro) pensam que há já evidência suficiente para supor que o efeito desta abordagem terapêutica será muito mais eficaz, e com maior possibilidade de ser curativa, que se o seu início for protelado para alguns meses ou anos após terapêutica com corticosteroides.
5. Fundamental será pois **induzir a remissão** antes do aparecimento de lesões estruturais.

**O EFEITO DO LES SOBRE O OSSO – COMO PREVENIR**Maria José Santos<sup>1</sup>

1. Hospital Garcia de Orta, Almada

A compreensão dos mecanismos pelos quais o metabolismo ósseo é afectado no decurso das doenças reumáticas inflamatórias crónicas tem suscitado um interesse crescente. No entanto, a informação relativa aos doentes com Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é relativamente escassa, baseada em pequenas séries e com alguns resultados discrepantes.

A redução da massa óssea e o aumento da incidência de fracturas de fragilidade tem sido documentada em diversas séries de doentes com LES. Para além da inflamação sistémica crónica, podem concorrer para o risco de osteoporose outros mecanismos, entre os quais se destaca a falência gonadal prematura, a insuficiência renal crónica, a reduzida exposição solar, a menor actividade física, ou a própria medicação. A corticoterapia sisté-

mica, importante para controlo das exacerbações do LES, é conhecida pelas potenciais consequências nefastas para o osso, mas a documentação desse efeito nos doentes lúpicos tem revelado resultados divergentes e o mesmo sucede com o do-seamento de biomarcadores de *turnover* ósseo.

Níveis baixos de vitamina D são um achado frequente nos doentes com LES como consequência de uma menor exposição solar, de deficiente ingestão ou absorção intestinal diminuída. Foi demonstrada uma correlação inversa entre os níveis de vitamina D e a actividade inflamatória no LES e, conhecidos que são os efeitos imunomoduladores desta vitamina, a sua insuficiência poderá ter repercussões muito para além do osso.

A necrose avascular é outra complicação óssea frequente no lúpus, documentada em mais de um terço dos doentes, quando utilizados métodos sensíveis de imagem, como seja a ressonância magnética. Podem contribuir para a osteonecrose alterações vasculares inerentes à própria doença, a presença de anticorpos anti-fosfolípidos, ou a corticoterapia, particularmente se usada em doses altas. Alguns trabalhos sugerem ainda um possível contributo dos agentes citotóxicos e da própria actividade inflamatória.

Em resumo, as alterações ósseas são comuns nos doentes com LES, de causa multifactorial, ainda que alguns dos mecanismos subjacentes não estejam totalmente esclarecidos e condicionam elevada morbidade. O controlo adequado da actividade inflamatória, o uso judicioso de fármacos potencialmente nocivos para o osso e assegurar níveis adequados de vitamina D poderão contribuir para a prevenção da morbidade óssea nos doentes com lúpus, mas os estudos de intervenção nesta área são praticamente inexistentes.

## SESSÃO 2

### **Artrite Reumatóide: como poderemos ultrapassar o efeito de tecto de resposta à terapêutica?**

**Moderadores:** Simões Ventura e Margarida Cruz

#### **ARTRITE REUMATÓIDE: OBJECTIVO REMISSÃO**

José António P. Silva<sup>1</sup>

1. Serviço de Reumatologia, HUC, Coimbra

Vista, durante muitos anos, como um mero horizonte orientador, a remissão tornou-se na actua-

lidade um objectivo realista no tratamento de todos os doentes com artrite reumatóide. Trata-se mesmo de um objectivo obrigatório, na medida em que se demonstra que aos níveis mais altos de controlo e supressão de actividade inflamatória correspondem os melhores desempenhos em termos de capacidade funcional, qualidade de vida e preservação estrutural a longo prazo. O desenvolvimento de agentes biológicos veio oferecer uma multiplicidade de meios para atingir este objectivo, como níveis de toxicidade aceitáveis. O desafio que abordaremos reside em decidir qual a melhor estratégia para chegar à remissão no doente individualmente considerado.

Verifica-se, por outro lado, que alguns doentes em remissão mantêm progressão radiológica, que tem sido atribuída a actividade inflamatória persistente a um nível subclínico. Esta observação impõe uma reflexão crítica sobre as diferentes definições de remissão, implicando, de um passo, a redefinição dos objectivos de tratamento na artrite reumatóide. Poderá a definição de remissão recentemente proposta pela EULAR e ACR ser a solução que procuramos?

#### **SERÃO AS TERAPÊUTICAS UTILIZADAS NA FASE CRÓNICA DA AR AS MELHORES OPÇÕES PARA TRATAR A FASE MUITO INICIAL DA DOENÇA?**

João Eurico Fonseca

1. Rheumatology Research Unit, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa and Rheumatology and Bone Metabolic Diseases Department, Hospital Santa Maria, Lisboa, Portugal<sup>1</sup>

Rheumatoid Arthritis (RA) has typically an undulating disease activity pattern. Treatment decisions tend to follow this spontaneous pattern and even aggravate it, as both doctors and patients tend to reduce doses or stop drugs when disease activity is lower and proceed in the reverse way when disease activity increases. The cost of this sustained wavy baseline disease activity is the accumulation of active inflammation over time, leading to damage: structural joint damage that eventually will end in joint replacement surgeries and increased cardiovascular morbidity that will cause a shortened life expectancy. Disease activity also influences functional capacity, which initially is inversely correlated and mirrors the wavy nature of the inflammatory symptoms, but latter on is determined by joint damage, leading to permanent disability. The

only way to reverse this classic behavior is through an early and effective intervention that would lead to a complete abrogation of disease activity, thus stopping damage and preventing disability. This is the current overarching principle of RA treatment. However, despite the better results obtained with early treatment intervention many patients still fail to respond with current treatment approaches. Here we discuss the possibility of testing alternative early targets focused in strategies that have partially failed in established disease.

### SESSÃO 3

#### **Artrite Reumatóide: como poderemos inibir a reabsorção óssea focal e difusa?**

**Moderadores:** Miguel Bernardes e Rui André Santos

#### **COMO INIBIR A PROGRESSÃO DA OSTEOPOROSE E DAS EROÇÕES COM AS TERAPÊUTICAS ACTUALMENTE DISPONÍVEIS?**

Mónica Bogas<sup>1</sup>

1. Serviço de Reumatologia, ULSAM, Ponte de Lima

A reabsorção óssea focal e difusa nos doentes com artrite reumatóide pode ser atribuída a vários factores, nomeadamente, os factores de risco primários para osteoporose, a toma continuada de corticosteróides, a limitação dos movimentos articulares e a imobilização. Um dos factores de risco mais importante é, no entanto, a inflamação sistémica associada à própria doença.

As erosões ósseas focais, a osteopenia periarticular e a perda de massa óssea generalizada constituem mesmo manifestações características da artrite reumatóide e são importantes no desenvolvimento de deformidades e incapacidade funcional relacionadas com a doença. A evidência actual parece indicar que estas alterações ósseas têm uma fisiopatologia comum, sendo a cascata de mecanismos de inflamação sistémica e os osteoclastos importantes mediadores.

O conhecimento das vias que regulam o recrutamento e a activação dos osteoclastos para os locais de lesão óssea na artrite reumatóide pode permitir esclarecer o potencial de inibição de reabsorção óssea de vários fármacos que interferem com citocinas pró-inflamatórias e com outros factores mediadores como a osteoprotegerina, o RANK e o RANKL.

Alguns DMARDs convencionais, como o meto-

trexato e a leflunomida, e as terapêuticas biotecnológicas aprovadas actualmente mostraram ser capazes de controlar a actividade inflamatória e de inibir a progressão estrutural articular na maioria dos doentes com artrite reumatóide. No entanto, apesar do aparente controlo da actividade inflamatória da doença, outros doentes apresentam novas erosões e agravamento da osteopenia.

Nesta sessão pretende-se discutir os aspectos mais relevantes da fisiopatologia e tratamento da reabsorção óssea na artrite reumatóide.

#### **NOVAS POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS PARA INIBIR A REABSORÇÃO ÓSSEA**

Elsa Sousa<sup>1</sup>

1. Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas. Hospital de Santa Maria. CHLN-EPE. Lisboa

A activação persistente do sistema imune inato e adaptativo que sustenta a cronicidade da artrite reumatóide tem repercussões na homeostase do metabolismo ósseo traduzida por erosões e osteoporose periarticular e sistémica. Os macrófagos, células T e fibroblastos são intervenientes determinantes da hiperactividade osteoclástica através da produção de citocinas inflamatórias (TNF, IL6, IL7, IL17) e prostaglandinas (PGE2) ou directamente pelo aumento da expressão de RANKL. Os mecanismos de osteoformação fisiologicamente acoplados estão também suprimidos. A indução de proteínas como a esclerostina e o Dickkopf 1 (DKK-1), potentes inibidores das vias de sinalização Wnt/b-caterina, inibem a osteoblastogénese bem como a expressão de osteoprotegerina.

Com base na evidência prévia da eficácia de imunomoduladores como os antagonistas do TNF, o rituximab, o tocilizumab e o abatacept na inibição da activação osteoclástica, novos bloqueadores de citocinas inflamatórias têm suscitado interesse nesta área como é o caso dos anticorpos anti-IL17.

A modulação directa das vias de osteoformação ou reabsorção têm igualmente sido exploradas. A administração de osteoprotegerina (OPG) recombinante por exemplo, associou-se a uma diminuição da reabsorção óssea e aumento da densidade mineral, contudo, com eficácia inferior ao denosumab e com um perfil de segurança mais desfavorável. Os elevados níveis séricos de DKK-1 observado nos doentes com AR bem como a evidência

de prevenção de erosões em modelos animais suportou o desenvolvimento do anticorpo monoclonal anti-DKK-1 (BHQ880). O BHQ 880 demonstrou ser eficaz na inibição de lesões osteolíticas induzidas por tumores *in vitro* e *in vivo*. Com similares efeitos anti-anabólicos a esclerostina, cujos níveis estão diminuídos na espondilite anquilosante e osteoartrose, revela-se como um importante alvo terapêutico. Como expectável a ausência da síntese de esclerostina em modelos animais conduz a um aumento da densidade mineral óssea; contudo, em modelos transgênicos para o hTNF e SOST<sup>-/-</sup> verificou-se um aumento da severidade da artrite e agravamento da destruição óssea e os potenciais efeitos terapêuticos do seu bloqueio necessitam de ser esclarecidos. Adicionalmente os inibidores da catépsina K, balicatib e odanacatib demonstraram efeitos promissores, mas a sua utilização poderá estar limitada por efeitos adversos.

O reconhecimento da importância da osteoimunologia na patogénese da artrite reumatóide e a identificação de diversos factores envolvidos vias anabólicas e catabólicas do metabolismo ósseo têm assim revelado novos potenciais alvos terapêuticos que poderão contribuir, não só para minimizar as lesões estruturais articulares, mas hipoteticamente também revertê-las após o seu estabelecimento.

#### SESSÃO 4

##### **A ecografia: meio de eleição para visualizar a inflamação e os seus efeitos no osso**

**Moderadores:** Margarida Oliveira e Fernando Saraiva

##### **PAPEL DA ECOGRAFIA NO DIAGNÓSTICO E SEGUIMENTO DE DOENTES COM AR**

Ingrid Möller<sup>1</sup>

1. Instituto Poal de Reumatologia, Barcelona

Ultrasound image has an important role in the diagnosis and follow up of the patients with Rheumatoid Arthritis. The evaluation and quantification of synovitis is essential to analyze the disease activity. The OMERACT definition of synovitis is widely used to assess the disease in a homogeneous way. This was initially performed in MCP joints. Then the definition was applied to other joints. The feasibility of utilizing shorter scoring

systems has been published and currently the use of systems involving seven to twelve joints is undergoing evaluation by a number of groups.

##### **ÍNDICES ECOGRÁFICOS NA AR: DESCRIÇÃO E UTILIDADE**

Esperanza Naredo<sup>1</sup>

1. Department of Rheumatology. Hospital

Universitário Severo Ochoa and Hospital

Universitário Gregorio Marañón. Madrid, Spain

Over the last decade, musculoskeletal ultrasound (MSUS) has played an increasingly important role in optimizing clinical assessment and monitoring of patients with rheumatoid arthritis (RA) in clinical practice. We could also say that MSUS is now at the cutting edge of research in rheumatology. High-resolution MSUS with Doppler technique provides an accurate and sensitive assessment of joint inflammatory activity and structural damage in RA. There have been an increasing number of papers on the role and validity of US for evaluating synovitis and therapeutic response in RA. The OMERACT group for MSUS has proposed agreed definitions for grey-scale synovitis and its components, synovial fluid and synovial hypertrophy

Synovitis can be detected in different synovial recesses accessible by US evaluation in peripheral joints. Several US methods for evaluating RA synovitis at the joint level have been described in published studies. Qualitative, semiquantitative, and quantitative scoring systems have been used for assessing synovitis by grey-scale and/or Doppler US in any number of scanned joints ranging from 60 joints to a reduced number of target RA joints such as wrist, hand, or toe joints.

A binary scoring of synovitis according to the presence or absence of grey-scale synovitis and/or synovial Doppler signal can be feasible, easy and reproducible but not sensitive to change. Acceptable to high interobserver and intraobserver reliability for semiquantitative grey-scale and Doppler scoring systems for synovitis has been reported in many US studies. The EULAR-OMERACT group obtained good interobserver and intermachine reliability from the semiquantitatively scoring of synovitis and PD signal in rheumatoid joints. Quantitative assessments of synovial thickness or volume have been used in some studies. Quantitative Doppler scoring systems include computer-assisted measurement of colour pixels in a specific area of interest and spectral Doppler analysis with

measurement of the resistance index. Both Doppler parameters have been shown highly reliable. However, they are time consuming and not feasible in clinical practice. Thus, they are probably more suitable for US research.

Semiquantitative scoring systems for global assessment of RA inflammatory activity are used by most of the research groups because they are easily applicable in clinical practice and their findings are available at the time of US examination. Recent studies have focused on what and how many joints should be assessed by US for a global disease activity evaluation in RA. Various simplified scoring systems for assessment and monitoring of RA synovitis have shown validity, reliability, responsiveness, and feasibility.

## SESSÃO 5

### **Espondilartrites: será possível controlar a progressão da doença axial?**

**Moderadores:** Carlos Miranda Rosa e José Vaz Patto

#### **AS TERAPÊUTICAS DISPONÍVEIS CONTROLAM A PROGRESSÃO DA DOENÇA AXIAL?**

Anabela Barcelos<sup>1</sup>

1. Serviço de Reumatologia, H Infante D Pedro, Aveiro

Tal como ocorre na Artrite Reumatóide, seria de esperar que o controlo da actividade inflamatória da doença mantido ao longo do tempo fosse traduzido por alteração da progressão radiológica na Espondilite Anquilosante (EA), evitando assim a sua tendência natural para a formação de sindesmófitos e anquilose.

O controlo da progressão estrutural é da máxima importância, já que a capacidade funcional dos doentes parece estar em relação directa com a actividade inflamatória presente mas também, e de forma independente, com o dano estrutural radiológico acumulado.

A utilização dos anti-inflamatórios não esteróides (AINE) de forma continuada *versus* a sua utilização em SOS face à sintomatologia apresentada pelo doente com EA, demonstrou num ensaio clínico aleatorizado, a redução do dano radiológico ao fim de dois anos através do mSASSS. O mecanismo através do qual os AINE atrasaram a evolução para a anquilose é desconhecido.

Contudo, não parece ser devido a um melhor controlo da inflamação uma vez que os anti-TNF $\alpha$ ,

apesar de demonstrarem controlarem a inflamação reduzindo as lesões activas evidentes na RMN em poucas semanas após a sua utilização, não previnem a formação de sindesmófitos.

Levanta-se a questão, se a utilização dos anti-TNF $\alpha$  em fases mais precoces da doença (fase pré-radiológica) permitiria controlar não só a inflamação mas também a formação de sindesmófitos?

#### **NOVAS POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS NAS ESPONDILARTRITES**

F.M. Pimentel-Santos<sup>1</sup>

1. CEDOC, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa IBB/CGB, Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro; CHLO, Hospital de Egas Moniz

A abordagem terapêutica das espondilartrites representa um grande desafio para o clínico. Para além do controlo dos sinais e sintomas relacionados com o processo inflamatório osteo-articular, entesopático e sistémico é importante manter o doente com boa capacidade funcional e evitar a neo-formação óssea.

A introdução da terapêutica anti-TNF $\alpha$ , veio modificar a prática clínica com efeitos benéficos na monitorização e no prognóstico dos doentes. Importa no entanto realçar, que embora a maioria dos doentes tenha uma boa resposta a estes fármacos, em termos articulares e sistémicos, a resposta parcial é frequente. Associam-se os doentes em que ocorrem, falência secundária ou efeitos secundários, com necessidade de se proceder à descontinuação do produto. Finalmente, em alguns dos doentes em que se obtém um bom controlo sintomático poderá assistir-se a progressão radiológica com provável agravamento funcional. Todos estes motivos denotam a necessidade de novos produtos que permitam dar resposta a estes casos de insucesso no tratamento.

O avanço da investigação na área da imunogenética, que se tem verificado nos últimos anos, tem permitido um melhor conhecimento das vias fisiopatológicas envolvidas nas espondilartrites e, simultaneamente, a descoberta de novos alvos terapêuticos. São bons exemplos disso a descoberta da importância das vias da IL23R, JAK/STAT, Wnt-catenin. São na realidade inúmeros, os produtos biotecnológicos em desenvolvimento, alguns evidenciando resultados muito promissores. A estes poderemos acrescentar, no curto prazo, muitos dos produtos desenvolvidos para a artrite reumatóide

e têm vindo a ser testados nas espondilartrites, com graus de eficácia variáveis.

Vivemos assim numa época muito estimulante em termos de investigação e em termos de prática clínica. Tem havido um efeito translacional, directo e praticamente imediato, entre o progresso do conhecimento científico e a sua aplicabilidade na prática clínica abrindo novas perspectivas para médicos e doentes.

## SESSÃO 6

### A «face óssea» da inflamação – compreender a osteoporose para além da densidade óssea

**Moderadores:** Eugénia Simões e Viviana Tavares

#### SERÁ A OSTEOPOROSE SECUNDÁRIA ÀS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS DIFERENTE DA OSTEOPOROSE PRIMÁRIA? – IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

José Carlos Romeu<sup>1</sup>

1. Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas, Hospital de Santa Maria, CHLN-EPE, Lisboa

O tecido ósseo sofre ao longo da vida um contínuo processo de remodelação que adapta o esqueleto às suas funções mecânicas e metabólicas (homeostasia mineral).

Quer durante o processo de desenvolvimento do tecido ósseo, durante as diferentes fases do crescimento, quer após terminado o crescimento e atingido o máximo da massa óssea no início da idade adulta, verifica-se um acoplamento entre a actividade osteoblástica de formação e a actividade osteoclástica de reabsorção ósseas de forma a se atingirem e manterem as adequadas quantidade e qualidade do tecido esquelético. Pela 5ª década da vida inicia-se um desequilíbrio entre a reabsorção e a formação ósseas, a favor da primeira, que levará a perda de massa óssea, degradação da sua qualidade e conseqüente fragilidade esquelética. Este desequilíbrio acentua-se de forma particular na mulher na década que se segue à menopausa, por défice estrogénico e, posteriormente, em ambos os géneros e em função da idade, por efeito de factores associados ao próprio envelhecimento, como défices de aporte e de absorção de nutrientes e redução da actividade física, fundamentais para a manutenção do tecido esquelético.

Diversos factores podem condicionar ou interferir no normal desenvolvimento e manutenção

do tecido esquelético, para além dos geneticamente determinados e dos relativos ao estadio de desenvolvimento hormonal (pré- ou pós-puberdade, eugonadismo ou hipogonadismo), tais como os relacionados com a nutrição, a actividade física e outros associados ao estilo de vida (tabagismo, excesso de álcool), passando por co-morbilidades ou terapêuticas com efeito no metabolismo ósseo.

As diferentes doenças inflamatórias, tanto reumáticas (artrite reumatóide, espondilartrites e lúpus eritematoso sistémico) como outras (doença inflamatória intestinal), para além de poderem implicar a presença ou a acentuação de alguns dos efeitos negativos sobre o equilíbrio da remodelação óssea descritos, como défice nutricional, hipogonadismo e redução da actividade física, assim como igualmente envolver a necessidade de terapêuticas com efeito deletério no tecido ósseo, constituirão também por si mesmas, pela própria inflamação, um factor que antecipará e acentuará aquele desequilíbrio entre reabsorção e formação ósseas levando a uma perda de massa óssea.

Assim, a actividade inflamatória crónica, mesmo de baixo grau, interferindo de forma negativa no balanço entre a formação e a reabsorção ósseas, num processo integrando a activação da osteoclastogénese e a inibição da osteoblastogénese, contribuirá para um desequilíbrio da remodelação óssea no sentido de uma rápida perda de massa óssea, reconhecendo-se a osteoporose como uma complicação das doenças inflamatórias crónicas.

Revedo os efeitos da inflamação e da activação dos sistemas imunes inato e adaptativo na regulação da remodelação óssea, nomeadamente as células, as citocinas e outras moléculas envolvidas, discutem-se as potenciais implicações terapêuticas resultantes da identificação de distintos e específicos alvos de intervenção.

#### TERÁ O FRAX UM SIGNIFICADO BIOLÓGICO?

Helena Canhão<sup>1</sup>

1. Rheumatology Research Unit, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa and Rheumatology and Bone Metabolic Diseases Department, Hospital Santa Maria, Lisboa, Portugal

O FRAX é um instrumento desenvolvido pela OMS que permite o cálculo individual da probabilidade de fracturas osteoporóticas. O algoritmo resulta de um modelo multivariado que engloba factores de

risco clínicos independentes de fractura e a medição da massa óssea a nível da anca. O modelo foi desenvolvido tendo como base 11 estudos epidemiológicos de grandes dimensões, efectuados em 9 países diferentes.

Os factores de risco clínico incluem a idade (o FRAX está validado para idades acima de 40 anos), sexo, índice de massa corporal, consumo de tabaco e álcool, artrite reumatóide, presença de causa de osteoporose secundária, corticoterapia e história familiar de fractura. O resultado da densidade mineral óssea (BMD) ou *Tscore* avaliado por densitometria óssea a nível da anca é opcional, mas os autores defendem sempre que possível a sua inclusão.

O *output* é a probabilidade de fractura da anca e de fracturas *major* a 10 anos.

O cálculo é facilmente obtido *online* no *site* [www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX). Estão disponíveis calculadoras para vários países, com ajustes no algoritmo de acordo com a incidência de fracturas e a esperança de vida, específicos desse país. Em Portugal foi aprovado um projecto para validação do FRAX, com o apoio da Direcção-Geral da Saúde, pelo que esperamos ter essa ferramenta acessível em breve. Até lá, podemos continuar a dispor das calculadoras espanhola, italiana e inglesa que têm sido as mais utilizadas em trabalhos que envolvem a avaliação de doentes portugueses.

Mas a metodologia que foi desenvolvida para o FRAX tem levantado uma questão: «Terá o FRAX um significado biológico?». Para alguns essa questão não é relevante, porque se o instrumento permite calcular o risco de fracturas, é pouco relevante os componentes em que se baseia. Mas quando se constrói um modelo preditivo, o objectivo é colocar nesse modelo todas as variáveis que possam ser preditores significativos do *outcome* (neste caso fracturas) e também todos os potenciais confundidores.

No caso do algoritmo FRAX, variáveis que traduzem componentes biológicos do osso tais como microarquitECTURA e propriedades mecânicas não foram testadas como preditores significativos nem confundidores, porque não havia dados disponíveis suficientes para isso ser feito. Por isso não foram integradas no modelo e permanece a dúvida se o algoritmo poderia ter sido melhorado com a sua integração.

Uma possível via é numa fase posterior ao desenvolvimento do algoritmo, validá-lo em relação a estes factores biológicos. Assim é possível testar

e verificar a correlação do algoritmo com propriedades mecânicas e medidas de microarquitECTURA.

Num trabalho de colaboração entre a Unidade de Investigação em Reumatologia do Instituto de Medicina Molecular, o Serviço de Ortopedia do H. Sta. Maria e o Instituto Superior Técnico, avaliámos 95 doentes submetidos a artroplastia total da anca. Testes mecânicos efectuados a cilindros de osso trabecular da cabeça do fémur revelaram uma correlação negativa significativa entre a rigidez óssea (*stiffness*) e a probabilidade de fracturas *major* ( $r=-0.300$ ,  $p=0.002$ ) e da anca ( $r=-0.240$ ,  $p=0.019$ ) calculadas pelo FRAX. A associação entre o FRAX e as propriedades mecânicas era superior nos quartis extremos do FRAX, quando comparado com os valores médios.

O papel do FRAX na prática clínica diária tem sido debatido. Por um lado é um instrumento simples e de fácil uso. Mas por outro lado, é difícil operacionalizar o significado clínico prático de um doente ter uma probabilidade de sofrer uma fractura *major* a 10 anos de 10%.

A vantagem da DEXA é que, apesar de todas as suas limitações, foram desde muito cedo associados aos resultados da DEXA, *cut-offs* para tratamento. E ainda que seja mais que evidente que eles estão longe de dar a resposta correcta, o que é um facto é que o médico precisa de instrumentos simples que o apoiem nas suas decisões de intervir ou não.

O FRAX, pelo contrário, foi desenvolvido sobretudo por reumatologistas e epidemiologistas com uma visão «macro», que continuaram nessa linha de investigação. Os *cut-offs* que propõem são baseados em factores essencialmente farmaco-económicos de custo-efectividade, que apesar de válidos, carecem de aceitação generalizada pelos clínicos.

Como resumo desta comunicação salientamos:

- O FRAX é um instrumento válido para o cálculo da probabilidade de fractura a 10 anos;
- Em breve teremos um algoritmo de cálculo para a população portuguesa;
- Os resultados parecem correlacionar-se com propriedades mecânicas do osso e, portanto, conter um significado biológico;
- O futuro da utilidade da aplicação do FRAX na prática clínica ainda é uma incógnita.