

Diagnóstico de Osteoporose em doentes com Espondilartrite Axial – análise numa Unidade de Reumatologia da Beira Interior

Diana Sofia Almeida Ferreira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Dr. Pedro Miguel Martins de Azevedo Abreu

abril de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Diana Sofia Almeida Ferreira, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39295 de Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 26 /04 /2023

Diana Ferreira

Dedicatória

Gostaria de dedicar este trabalho aos meus pais, à minha irmã e ao meu namorado, por toda a compreensão, apoio e incentivo em todo este percurso, por serem o meu suporte, tendo-me apoiado em todas as minhas decisões, fazendo com que tenha conseguido sempre manter a força e foco, de forma a permitir a conclusão dos meus objetivos com sucesso.

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer ao meu orientador, Dr. Pedro Miguel Martins de Azevedo Abreu, pelo seu interesse, disponibilidade, orientação, apoio e tempo despendido. Agradecer, pois, foi realmente fundamental na realização deste trabalho.

À Faculdade de Ciências da Saúde e à Universidade da Beira Interior, que contribuíram para a minha formação durante estes seis anos, fazendo-me crescer como aluna e principalmente como pessoa.

Aos meus pais por sempre me apoiarem, acompanharem e incentivarem na concretização dos meus objetivos, por serem sempre presentes e atentos.

À minha irmã, que sempre esteve do meu lado, que sempre ouviu os meus lamentos e vivenciou as minhas alegrias, por todo o apoio que sempre me deu.

Aos meus amigos, que tornaram a Covilhã na minha segunda casa e com os quais passei momentos memoráveis, que nunca irei esquecer.

Ao meu namorado que presenciou de perto esta aventura e esteve ao meu lado nos bons e maus momentos, por ter sido um suporte ao longo destes anos.

A todos muito obrigada pela contribuição neste tão belo percurso académico.

Resumo

Introdução: A osteoporose (OP) é comum na espondilite anquilosante, relacionada tanto à inflamação sistémica quanto à diminuição da mobilidade. O risco de fratura vertebral está aumentado. A maioria dos estudos mostra que pacientes com espondilartrite axial (axSpA) têm prevalência de OP maior do que a esperada na população geral.

Objetivos: Realizou-se um estudo transversal, descritivo e observacional sobre a prevalência de OP, em adultos, com axSpA.

Métodos: Realizou-se um estudo observacional monocêntrico, transversal, envolvendo doentes com critérios de classificação ASAS para espondilartrite seguidos numa Unidade de Reumatologia, em Portugal, entre Março.2011 e Dezembro.2022. Recorreu-se, retrospectivamente, a base de dados, recolhendo variáveis relacionadas com axSpA (variáveis sociodemográficas e clínicas), incluindo parâmetros biológicos. Parâmetros de saúde óssea foram adicionados, incluindo densitometria óssea, presença de sindesmófitos, histórico de fraturas de fragilidade e tratamento anti-osteoporótico. A OP foi definida por um T-score femoral ou lombar abaixo de -2,5 e/ou história de fratura osteoporótica e/ou prescrição de fármacos antiosteoporóticos.

Resultados: Foram avaliados no estudo 43 pacientes (22 mulheres (51,2%); 21 homens (48,8%)), com idade média de $52,19 \pm 10,9$ anos e tempo de duração de doença de $6,69 \pm 8,9$ anos. A média do IMC foi de $26,84 \text{ Kg/m}^2$. Em relação aos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença, apenas um paciente (2,33%) utilizava metotrexato. 21 pacientes (48,84%) utilizavam biológicos. Cinco pacientes (11,63%) eram fumadores. As duas comorbilidades mais prevalentes foram hipertensão arterial e obesidade (cada uma com 11 e 9 pacientes, respetivamente). Os níveis de vitamina D (To) foram menores ($19,54 \text{ ng/ml}$) do que o normal ($>30 \text{ ng/ml}$). A densidade mineral óssea foi avaliada por densitometria na coluna lombar e colo do fémur em 10 pacientes (23,26%). Segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), três pacientes (30%) apresentaram OP e cinco (50%) osteopenia. Apenas um realizava tratamento anti-osteoporótico. 15 pacientes (34,88%) efetuavam suplementação com vitamina D e 1 (2,33%) simultaneamente com cálcio e vitamina D. Dois pacientes apresentaram fraturas prévias de baixo impacto. A presença de sindesmófitos foi encontrada em três pacientes (6,98%).

Conclusão: O rastreio de OP foi possível em 10 pacientes acompanhados por axSpA. Devido a recursos limitados, o acesso a densitometria foi reduzido, contribuindo para um possível atraso no diagnóstico de baixa densidade mineral óssea. Nestes 10 pacientes, este trabalho mostrou que 30% apresentava OP e 50% osteopenia de acordo com os critérios da OMS. A prevalência de fraturas vertebrais no nosso estudo foi 4,65%, inferior às usualmente relatadas na literatura. A relação entre OP e fraturas vertebrais na axSpA precisa ser estabelecida, mas o tamanho da amostra não foi grande o suficiente para permitir tirar conclusões definitivas.

Palavras-chave

Espondilartrite axial; Espondilite anquilosante; Osteoporose; Densidade mineral óssea; Vitamina D

Abstract

Background: Osteoporosis (OP) is common in ankylosing spondylitis, related to both systemic inflammation and decreased mobility. Vertebral fracture risk is increased. Most of the studies show that patients with axial spondyloarthritis (axSpA) have a higher prevalence of OP than that expected in the general population.

Objectives: We performed a transversal, descriptive, observational study on osteoporosis (OP) in adults with axSpA.

Methods: We performed a monocentric observational, transversal study involving patients fulfilling ASAS spondyloarthritis classification criteria followed in a Rheumatology Unit, in Portugal, between March.2011 and December.2022. We used the database retrospectively collecting axSpA related variables (sociodemographic and clinical variables) including biological parameters. Bone health parameters were added including bone densitometry, presence for syndesmophytes, history of fragility fractures and anti-osteoporotic treatment. OP was defined by a femoral or lumbar spine T-score below -2.5 and/or history of main osteoporotic fracture and/or prescription of anti-osteoporotic drugs.

Results: A total of 43 patients (22 female (51.2%); 21 male (48.8%)) took part in the study with a mean age of 52.19 ± 10.9 years and disease duration 6.69 ± 8.9 years. Average BMI was 26.84 Kg/m^2 . Regarding disease-modifying antirheumatic drugs, only one patient (2.33%) was under methotrexate. 21 patients (48.84%) were on biologics. Five patients (11.63%) were smokers. The two most prevalent comorbid conditions were arterial hypertension and obesity (each with 11 and 9 patients, respectively). Vitamin D levels (To) were lower (19.54 ng/ml) than the normal range ($>30 \text{ ng/ml}$). Bone density was assessed by densitometry at the lumbar spine and femoral neck in 10 patients (23.26%). According to World Health Organization criteria (WHO), three (30%) of patients displayed OP and five (50%) osteopenia. Just one was on anti-osteoporosis treatment. 15 patients (34.88%) were on supplementation with vitamin D, and 1 (2.33%) simultaneously with calcium plus vitamin D. Two patients had previous low impact fractures. The presence of syndesmophytes was found in three patients (6.98%).

Conclusion: Screening for OP was possible in 10 patients being followed for axSpA. Due to limited resources, access to bone densitometry was reduced, contributing for a potential delay in diagnosing low BMD. In this 10 patients this study showed that 30% displayed OP and 50% osteopenia, according to WHO criteria. The prevalence of

vertebral fractures in our study was 4.65%, lower than those usually reported in the literature. The relationship between OP and vertebral fractures in axSpA needs to be established but the sample size was not large enough to enable us to draw definite conclusions.

Keywords

Axial spondyloarthritis; Ankylosing spondylitis; Osteoporosis; Bone mineral density; Vitamin D

Índice

1.Introdução	1
1.1 Objetivo do trabalho	4
2.Materiais e Métodos	5
2.1 Tipo de estudo	5
2.2 Caracterização da amostra	5
2.3 Recolha de dados	5
2.3.1Variáveis em estudo	6
-Variáveis quantitativas	6
-Variáveis qualitativas	6
2.4 Análise de resultados	6
2.5 Definições úteis	7
-Definição de Osteoporose	7
-Estratificação da concentração sérica de vitamina D	7
-Classificação clínica da Espondilartrite axial	7
3.Resultados	9
4.Discussão	14
4.1 Limitações do estudo	17
5.Conclusão	18
6.Referências bibliográficas	19
7. Anexos	23
7.1 Parecer da Comissão de Ética da ULSCB, E.P.E	23

Lista de Figuras

Figura 1 - Critérios de classificação ASAS 2009 para axSpA

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Caracterização da amostra

Tabela 2 - Parâmetros analíticos

Tabela 3 - Metabolismo ósseo

Tabela 4 - Terapêutica realizada pelos doentes

Lista de Acrónimos

Anti-TNF	Anti-Fator de Necrose Tumoral
ASAS	Do inglês, <i>Assessment of SpondyloArthritis International Society</i>
axSpA	Espondilartrite axial
bALP	Do inglês, <i>Bone alkaline phosphatase</i>
CTX	Do inglês, <i>C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen</i>
DEXA	Do inglês, <i>Dual energy x-ray absorptiometry</i>
DM	Diabetes Mellitus
DMO	Densidade mineral óssea
DP	Desvio padrão
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
Dx	Diagnóstico
EA	Espondilite anquilosante
FA	Fosfatase alcalina
FRAX	Do inglês, <i>Fracture Risk Assessment Tool</i>
HLA B27	Do inglês, <i>Human Leukocyte Antigen B27</i>
HTA	Hipertensão arterial
ICD-10	Do inglês, <i>International Classification of Diseases 10th Revision</i>
IMC	Índice de massa corporal
ISCD	Sociedade Internacional de Densitometria Clínica
nr-axSpA	Espondilartrite axial não radiográfica
OC	Do inglês, <i>Osteocalcin</i>
25(OH)D	25-hidroxivitamina D
OMS/WHO	Organização Mundial da Saúde / <i>World Health Organization</i>
OP	Osteoporose
PCR	Proteína C reativa
PTH	Paratormona
RMN	Ressonância magnética nuclear
SpA	Espondiliartrite

TBS	Do inglês, <i>Trabecular bone score</i>
TSH	Hormona tireoestimulante
ULSCB	Unidade Local de Saúde de Castelo Branco
Vit.D	Vitamina D
VS	Velocidade de sedimentação

1. Introdução

A osteoporose (OP) é definida como uma doença esquelética sistémica caracterizada por uma baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com consequente aumento da fragilidade óssea e suscetibilidade à fratura (1).

Dado o envelhecimento progressivo da população, a OP tornou-se uma das doenças mais comuns em todo o mundo e uma grande preocupação em saúde pública.

Entre os 18-25 anos é alcançado o pico de massa óssea, um dos principais determinantes da densidade mineral óssea (DMO) e da fragilidade óssea futura (2). A diminuição da massa óssea está intimamente relacionada com as alterações hormonais, como a diminuição do nível sérico de estrogénios aquando da menopausa. No entanto, existem outros fatores de risco de relevo como o tabagismo, consumo excessivo de álcool, baixo índice de massa corporal, causas secundárias, nomeadamente reumatológicas, dado a inflamação sistémica, com consequente ativação de osteoclastos, a terapêutica com corticosteroides, a diminuição de atividade física, e outras patologias que condicionem uma menor absorção de cálcio e alterações no metabolismo da vitamina D (Vit. D), que favorecem uma maior reabsorção óssea (3-5).

A história de fratura osteoporótica prévia, ou história familiar desta doença, são também importantes determinantes do aumento do risco de fratura (3,4).

Como tal, a maioria destes fatores foram agrupados em ferramentas de previsão de risco facilmente acessíveis e confiáveis para uso na prática clínica atual, com destaque para o FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*), que é a ferramenta de previsão de risco de fratura mais utilizada e validada em todo o mundo (6).

Atualmente, o método de avaliação *gold standard* na avaliação da DMO é a densitometria óssea (DEXA) na coluna lombar e colo do fémur, conforme recomendado pela Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD) (7). O *trabecular bone score* (TBS) permite estimar a microarquitetura óssea a partir de uma imagem de DEXA da coluna lombar, podendo ser útil na determinação da qualidade óssea, de forma a que, em conjunto com a DMO, seja possível avaliar fragilidade óssea(8).

Pode-se, então, fazer a distinção de dois conceitos: o limiar de diagnóstico e o limiar de intervenção. O diagnóstico de OP é baseado no limiar de DMO T score $\leq -2,5$ (9,10).

Contudo, não se traduz no limiar de intervenção, que deve ser baseado no risco absoluto de fratura, estimado pelo uso de ferramentas de previsão de risco de fratura (11,12).

A OP tem como principal consequência as fraturas por fragilidade, que resultam num aumento da morbimortalidade e representam um elevado e crescente encargo económico para os sistemas de saúde em todo o mundo (13).

Na suspeita de OP secundária, a DMO também deve ser avaliada para determinar o risco individual de fratura, na presença de fatores de risco não incluídos na ferramenta FRAX (14,15). Esta suspeita justifica uma avaliação clínica completa, bem como proceder a uma investigação apropriada baseada nas hipóteses diagnósticas.

Relativamente à Espondilartrite Axial (axSpA) esta é definida como uma doença inflamatória crónica caracterizada pela afeção predominantemente da coluna e/ou articulações sacroilíacas.

O termo axSpA pode ser subdividido. Pacientes com dano estrutural visível nas articulações sacroilíacas ou coluna vertebral, detetável em radiografia são categorizados como espondilite anquilosante (EA) ou axSpA radiográfica, enquanto que pacientes sem tal dano estrutural são categorizados como axSpA não radiográfica (nr-axSpA) (16). Esta classificação permite fazer o diagnóstico mais precocemente, levando a um estabelecimento mais atempado de tratamento e melhoria do prognóstico a longo prazo.

A causa desta patologia não está totalmente estabelecida. Sabe-se que resulta de uma desregulação do sistema imunológico, tendo os fatores genéticos um papel preponderante, embora múltiplos fatores ambientais possam contribuir para o desencadear da doença.

A axSpA surge habitualmente na terceira década de vida e, na sua maioria, antes dos 45 anos (17), sendo a EA mais frequente no sexo masculino, enquanto que a forma não radiográfica pode ser tão comum no sexo masculino como no feminino (18).

Geralmente, estes pacientes apresentam-se com lombalgia inflamatória que, de acordo com os critérios clínicos definidos pelo grupo “*Assessment of SpondyloArthritis International Society*” (ASAS), tem um início insidioso, com idade de início < 40 anos, melhoria da dor com o exercício e com exacerbação da dor com o repouso, presença de dor noturna, que melhora com o levante (19).

O doente ao acordar, ou após períodos de repouso pode sentir rigidez, com dificuldade em executar movimentos, sendo que com a continuação do movimento, a dor e a rigidez aliviam. Como consequência da evolução da doença e do dano estrutural associado, surge a limitação da amplitude dos movimentos da coluna em todos os planos (20,21). Dada a inflamação crónica, preponderante nesta doença, podemos ter alterações analíticas dos parâmetros inflamatórios, como a Proteína C reativa (PCR).

A lombalgia é maioritariamente causada pela sacroiliíte, que condiciona alterações na coluna vertebral quer por erosão óssea, quer por formação óssea anormal. Isso pode culminar com desenvolvimento de sindesmófitos, formação óssea perivertebral, anquilose das articulações zigapofisárias e formação patológica de osso de novo no aparelho ligamentar. Em casos de maior gravidade, pode ocorrer a fusão completa da coluna (22).

Essa extensa osteoproliferação pode aumentar falsamente a DMO quando é utilizada a DEXA convencional, dando uma ilusão de DMO normal, mesmo nos casos em que a OP pode estar presente (22).

Esta patologia apresenta também como características clínicas relevantes para além da lombalgia inflamatória: entesite, dactilite, manifestações extra-articulares, tais como, uveíte anterior aguda, psoríase e doença inflamatória intestinal (23).

A presença de um marcador genético – o alelo *Human Leukocyte Antigen B27* (HLA-B27) – pode ser identificada na maioria dos doentes com EA. No entanto, existem indivíduos saudáveis portadores deste alelo, pelo que a sua presença não é suficiente para o diagnóstico (23,24).

Os critérios de diagnóstico estão estabelecidos, tendo o diagnóstico definitivo em consideração as manifestações clínicas (lombalgia, artrite, uveíte, entesite), imagiológicas (radiografia e ressonância magnética das sacroilíacas) e laboratoriais (HLA B27, PCR). A sacroiliíte radiográfica, de acordo com os critérios de Nova Iorque modificados (1984) é definida como sacroiliíte bilateral grau ≥ 2 ou unilateral grau 3 ou 4. Na RMN as lesões inflamatórias ativas das sacroilíacas devem estar claramente localizadas nas áreas anatómicas típicas (medula óssea subcondral ou peri-articular) (25).

A patologia óssea em pacientes com axSpA é um fenómeno complexo, em que, o metabolismo ósseo alterado, associado à inflamação crónica, conduz a um novo processo de remodelação óssea na coluna e ao aumento da perda de massa óssea (26).

Pacientes com axSpA apresentam uma prevalência maior de osteopenia e OP, quando comparados com controlos pareados por idade e sexo (22). Na axSpA, a OP tem origens multifatoriais devendo-se essencialmente à mobilidade limitada da coluna vertebral, ao aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, à inatividade física ou à má absorção (se houver doença inflamatória intestinal associada) (27).

A OP é um problema bem conhecido em pacientes com axSpA. Como o início da axSpA ocorre tipicamente em pacientes mais jovens do que a coorte tradicional de pacientes mais velhos com baixa DMO, a baixa DMO é uma comorbilidade facilmente negligenciada e subtratada no atendimento clínico destes pacientes. Mesmo pacientes com EA há menos de 10 anos apresentam risco elevado de baixa DMO (28).

Como já referido, fraturas por fragilidade são um resultado comum da OP. A alta prevalência de OP em pacientes com axSpA leva a um maior risco de fratura (29).

Foi demonstrado que o pico de risco de fratura ocorre tão cedo quanto 2,5 anos após o diagnóstico de EA, o que ressalta a importância de detetar e tratar a baixa DMO precocemente no curso da doença para reduzir os fatores de risco para fraturas vertebrais (30).

1.1 Objetivo do trabalho

Dada a importância de avaliar o risco de OP nos estágios iniciais da axSpA e fornecer a gestão adequada, com este estudo, pretende-se a caracterização e análise de um grupo de doentes de uma Unidade Reumatologia da Beira Interior com o diagnóstico de axSpA quanto à prevalência de OP.

2. Materiais e Métodos

O presente estudo foi realizado em parceria com o Hospital Amato Lusitano. O projeto foi submetido e autorizado pela Comissão de Ética da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (ULSCB) - Anexo I, no qual foram assegurados os direitos à confidencialidade e privacidade dos doentes, assim como, o cumprimento das normas vigentes. Após aprovação, a recolha de dados foi realizada com base nos registos dos processos clínicos eletrónicos.

2.1 Tipo de estudo

Realização de um estudo observacional monocêntrico, transversal e retrospectivo, englobando os doentes com o diagnóstico de axSpA, seguidos em consulta de Reumatologia na ULSCB, EPE, Portugal.

2.2 Caracterização da amostra

Para realização deste estudo, a amostra populacional definida incluiu os doentes com diagnóstico de axSpA seguidos, presente e anteriormente, na Consulta de Reumatologia da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (ULSCB), totalizando 43 indivíduos. Os doentes avaliados cumpriam os critérios de classificação ASAS para EA de acordo com o reumatologista. Todos tinham idade superior a 18 anos.

2.3 Recolha de dados

A recolha de dados foi obtida através da consulta dos processos clínicos eletrónicos, registado na plataforma SClínico. A recolha da informação foi efetuada nos meses de Janeiro e Fevereiro do ano de 2023, após a aprovação da Comissão de Ética da ULSCB (Anexo I). Para o estudo foram incluídos os pacientes que frequentavam a consulta na Unidade Reumatologia, entre o período de Março.2011 até Dezembro.2022 codificados com M45 de acordo com a *International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10)*, sendo no total a amostra de 43 indivíduos. A base de dados foi construída no programa *Microsoft Excel*.

2.3.1 Variáveis em estudo

Para este estudo foi realizada a recolha de dados de 43 pacientes e, posteriormente, inseridos numa base de dados.

-Variáveis quantitativas:

- Idade
 - Idade atual
 - Idade da primeira manifestação, ou seja, idade do paciente quando foi referido por este ou objetivada pelo clínico, da primeira manifestação característica da doença
 - Idade de diagnóstico da doença, ou seja, idade do paciente na data em que foi diagnosticado com axSpA
- Tempo de evolução, ou seja, tempo decorrido entre a primeira manifestação clínica e o diagnóstico
- IMC
- Parâmetros analíticos: Ca^{2+} , PO_4^{3-} , PTH (inicial e atual), Vit.D (inicial e atual), FA, TSH

-Variáveis qualitativas:

- Sexo
- Comorbilidades: Hipertensão arterial (HTA), Diabetes Mellitus (DM) e/ou Doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)
- Consumo tabágico
- Presença de sindesmófitos
- Realização de terapêutica imunossupressora/terapêutica biotecnológica
- Realização de terapêutica anti-osteoporótica
- Corticoterapia
- Suplementação com Vit. D e cálcio
- Presença de fraturas vertebrais
- Realização de DEXA e o seu resultado

2.4 Análise de resultados

O tratamento e análise dos dados recolhidos foi efetuado com recurso ao programa *Microsoft Office Excel*, aplicando-se conceitos básicos de estatística descritiva. Para a análise descritiva das variáveis qualitativas foi feita a determinação da frequência

absoluta e relativa. Para as variáveis quantitativas, foi determinada a média e desvio padrão (DP).

2.5 Definições úteis

-Definição de Osteoporose

De acordo com a Organização Mundial de Saúde e a Norma da Direção-Geral da Saúde N°001/2010 de 30/09/2010 (31), define-se OP de acordo com os valores de DMO observados por DEXA, no colo do fémur, usando como referências os valores da população feminina jovem:

- $T > -1$: normal;
- $2,5 < T < -1$: osteopenia;
- $T < -2,5$: osteoporose;
- $T < -2,5$ + fratura de fragilidade: osteoporose grave.

-Estratificação da concentração sérica de vit. D

De acordo com a Norma da Direção-Geral da Saúde N° 004/2019 de 14/08/2019 (32), insuficiência de vit. D é definida como uma concentração plasmática de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) com valores entre 50-75 nmol/L ou 20-30 ng/mL no adulto. A deficiência de vit. D como uma concentração plasmática de 25(OH)D inferior a 50 nmol/L ou inferior a 20 ng/ml no adulto.

-Classificação clínica da Espondilartrite axial

O diagnóstico de axSpA é clínico, baseado na história clínica e exame objetivo em associação com avaliação analítica, radiográfica e/ou Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e após exclusão de outros diagnósticos, de acordo com os critérios do grupo ASAS de 2009 (que são passíveis de serem utilizados na prática clínica para suporte diagnóstico) (19).

Pacientes com lombalgia \geq 3 meses de evolução, iniciada $<$ 45 anos

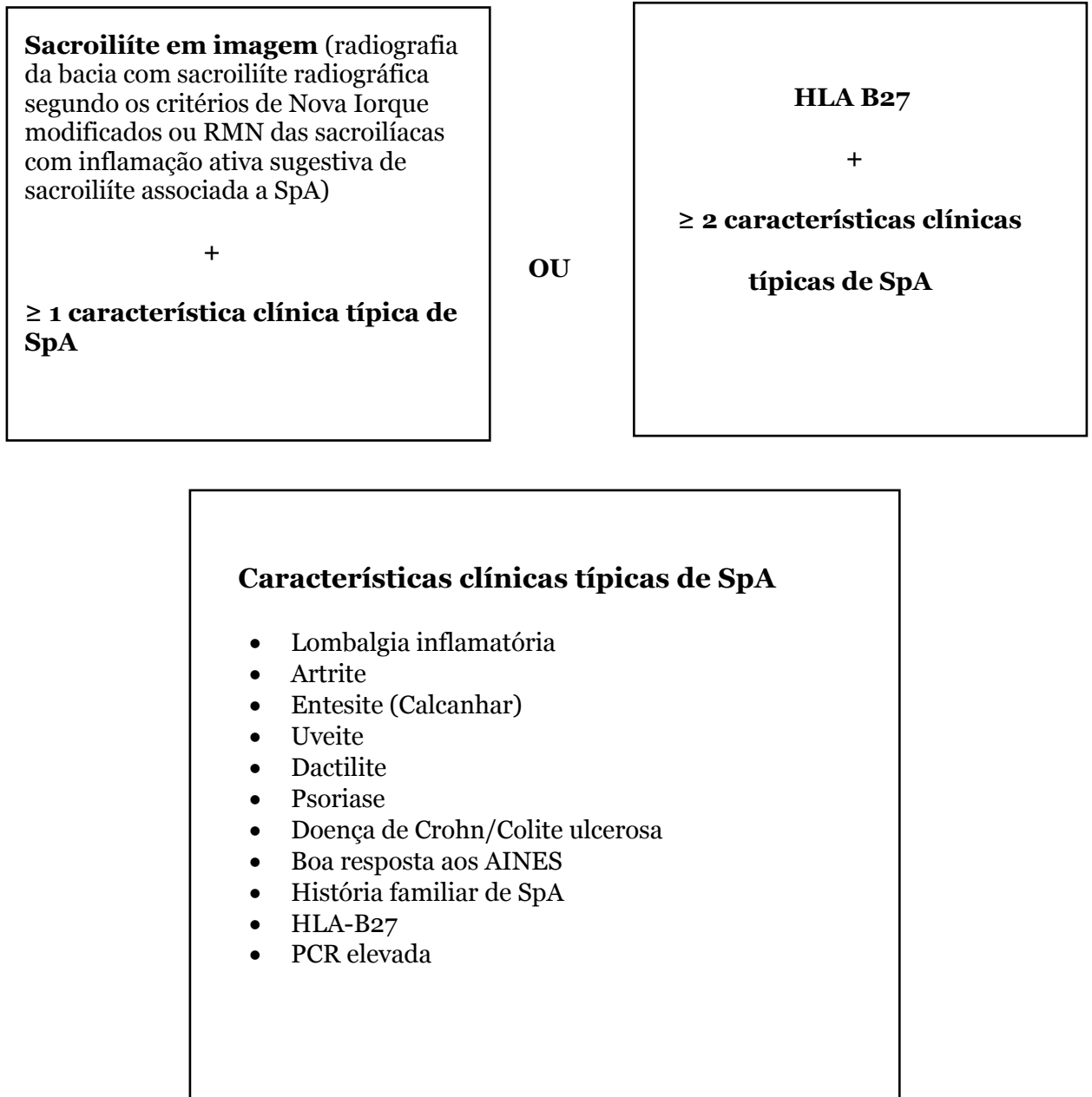


Figura 1 | Critérios de classificação ASAS 2009 para axSpA.

3. Resultados

Características	n=43
Sexo, % (n)	
Feminino	51,2 (22)
Masculino	48,8 (21)
IMC, média	26,84
Excesso de peso, % (n)	41,86 (18)
Obesidade, % (n)	20,9 (9)
Idade (anos), média ± DP	52,19 ± 10,9
Duração da doença, (anos), média ± DP	
Idade do Dx	41,05±10,82
Idade da 1ª manifestação	34,64±10,42
Tempo de evolução	6,69 ± 8,9
Comorbilidades	
HTA	25,58 (11)
DM	6,98 (3)
DPOC	2,33 (1)
Consumo tabágico	11,63 (5)

Tabela 1 | Caracterização da amostra; Dx=diagnóstico, DP= Desvio Padrão

A Tabela 1 representa a caracterização epidemiológica de uma amostra de 43 doentes com axSpA. Os pacientes apresentavam em média cerca de 52,19 anos. A média do IMC, é de 26,84Kg/m², sendo que 18 doentes apresentavam excesso de peso e 9 obesidade.

A idade à data do diagnóstico variava entre os 11 e os 62 anos, dando uma média de idade de 41,05 anos. O sintoma inicial surgiu entre os 11 e os 62 anos, sendo a média de apresentação aos 34,64 anos. Relativamente ao tempo de evolução, os pacientes com axSpA já apresentavam sintomas, em média, 6,69 anos antes do diagnóstico da doença.

Em relação à presença de comorbilidades, 11 apresentavam HTA, três DM e um DPOC, sendo as duas comorbilidades mais prevalentes a HTA e a obesidade. No que respeita ao consumo de tabaco, 5 pacientes (11,63%) eram fumadores.

Parâmetros analíticos	n=43
Cálcio (Ca ²⁺), média ± DP	9,36±0,52
PO ₄ ³⁻ , média ± DP	3,33±0,50
PTH, média ± DP	
Inicial	55,36±23,59
Atual	58,84±27,29
Vit. D, média ± DP	
Inicial	19,54±8,02
Atual	30,94±14,55
Fosfatase Alcalina (FA), média ± DP	83,28±24,46
TSH, média ± DP	2,01±1,22

Tabela 2 | Parâmetros analíticos; DP= Desvio padrão

A tabela 2 retrata a apresentação laboratorial destes pacientes. Apenas é conhecido o valor de cálcio e fosfato em 39 pacientes, sendo a média destes de 9,36 e 3,33, respetivamente, verificando-se que ambos os valores dentro estão no intervalo da normalidade.

Relativamente, ao valor de PTH, no início da doença esse valor é conhecido apenas em 36 doentes, enquanto que o valor atual é conhecido em 33 doentes, sendo a média de 55,36 e 58,84, respetivamente.

O valor médio de vit. D sérico inicial (To, 41 doentes), é de 19,54 ng/ml, ou seja, menor do que o normal (>30ng/ml). Verifica-se que 36 indivíduos da amostra têm valor inferior ao limite normal considerado (30ng/ml), ou seja, a grande maioria possuía insuficiência/défice desta vitamina ao diagnóstico (83,7%). O valor atual de vit. D foi apurado em 38 doentes, sendo o valor médio de 30,94 ng/ml, valor este já pertencente ao intervalo da normalidade. No entanto, em 23 doentes este valor permanece inferior ao limite da normalidade.

No que se refere ao valor da FA, o valor médio é de 83,28 U/L (39 doentes). Por sua vez, o valor médio de TSH é de 2,01 µUI/mL (35 doentes).

Metabolismo ósseo	n=43
Presença de sindesmófitos, % (n)	6,98 (3)
Presença de fraturas vertebrais, % (n)	4,65 (2)
DEXA, % (n)	
Realizada	23,26 (10)
Osteopenia, % (n)	11,63 (5)
Osteoporose, % (n)	6,98 (3)

Tabela 3 | Metabolismo ósseo

A tabela 3 aborda as possíveis alterações no metabolismo ósseo nos doentes avaliados. A análise de fraturas vertebrais foi realizada recorrendo à avaliação lateral imagiológica (radiografia). 42 doentes dispunham desse estudo imagiológico (apenas um doente sem avaliação radiográfica de coluna lombar).

Foi detetada presença de fratura vertebral em dois doentes num total de 9 vértebras fraturadas (4 a nível dorsal e 5 a nível lombar). Relativamente à presença de sindesmófitos, foi constatada apenas a sua existência em 3 pacientes (6,98%).

A DMO foi avaliada por DEXA na coluna lombar e colo do fémur em 10 pacientes (23,26%). Segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), três (30%) dos pacientes apresentaram OP e cinco (50%) osteopenia. Como tal, apenas 6,98% (3) da amostra apresenta OP, tendo em conta o número reduzido de pacientes que realizou DEXA.

Terapêutica	n=43
OP, % (n)	
Bifosfonatos	2,33 (1)
Suplementação Ca ²⁺ /Vit.D	2,33 (1)
Suplementação Vit.D	34,88 (15)
Corticosteróide, % (n)	13,95 (6)
Imunossupressor, % (n)	
Metotrexato	2,33 (1)
Tx Biológico	48,84(21)

Tabela 4 | Terapêutica realizada pelos doentes; Tx=tratamento

Em relação à tabela 4, esta aborda as diferentes terapêuticas realizadas por estes doentes.

Relativamente aos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença, apenas 1 paciente (2,33%) utiliza metotrexato, enquanto que 21 pacientes (48,84%) utilizam biológicos. Dos pacientes a realizar terapêutica com agentes biológicos, 6 realizavam terapêutica com adalimumab, 1 com certolizumab, 6 com golimumab, 4 com infliximab, 2 com etanercept e 2 com secukinumab.

Seis pacientes realizam corticoterapia (13,95%), sendo que destes, três realizavam a terapêutica de forma irregular. A dose de prednisolona usada é inferior ou igual a 7.5mg/dia naqueles a fazerem corticoterapia de forma regular.

Apenas um paciente realizava tratamento anti-osteoporótico (2,33%). 15 pacientes (34,88%) efetuavam suplementação com vitamina D, dos quais 10 com calcifediol e 5 com colecalciferol. Apenas um (2,33%) paciente realizava suplementação simultaneamente com cálcio e vit. D.

De entre os três doentes com diagnóstico de OP, apenas um se encontrava a fazer terapêutica para a mesma com bifosfonato, sendo que este também se encontrava a fazer suplementação com colecalciferol, sendo o seu valor sérico atual de vitamina D de 41 ng/ml, contrastando com o valor de vitamina D inicial de 13 ng/ml. Um dos pacientes não realizava qualquer terapêutica ou suplementação para a OP, tendo por valor sérico de vitamina D atual 11,9 ng/ml e, por último, o terceiro paciente referido realizava apenas

Diagnóstico de Osteoporose em doentes com Espondilartrite Axial

suplementação com cálcio + vitamina D, tendo como valor sérico de vitamina D inicial de 8,9 ng/ml e atual de 39,8 ng/ml.

4. Discussão

O presente trabalho visa o estudo de uma população definida de doentes, numa unidade de Reumatologia, com o diagnóstico de axSpA, quanto à prevalência de OP.

O estudo realizado mostra que 11,63% dos doentes com axSpA apresentava osteopenia e 6,98% OP, de acordo com os critérios OMS. Estes resultados, evidenciam uma baixa prevalência de OP nesta população em análise quando comparado com outros trabalhos publicados e disponíveis na literatura científica.

Em 2012, numa revisão da literatura (33), afirmava-se que a prevalência de osteopenia de acordo com a definição da OMS em doentes com axSpA era de 54% na coluna e 51% no colo do fémur, enquanto que a de OP nos mesmos sítios era de 13 e 16%, respetivamente.

A diferença na prevalência de OP observada no trabalho agora efetuado pode estar ligada às diferentes características da nossa população de estudo. Este estudo incluiu pacientes com SpA conforme definido pelos critérios da ASAS, enquanto a revisão mencionada acima incluiu pacientes com EA de acordo com os critérios modificados de Nova Iorque. Para além do mais, uma percentagem significativa (76,74%) dos indivíduos deste estudo não realizou DEXA, podendo existir um subdiagnóstico de baixa DMO nesta população em estudo.

Segundo, também, o estudo internacional ASAS-COMOSPA, a OP foi considerada a comorbidade mais comumente encontrada na SpA, sendo a sua prevalência de 13% (34).

Em 2015, numa outra revisão da literatura mais recente, envolvendo 55 estudos, a prevalência de osteopenia em pacientes com EA ou SpA variou entre 5 e 88%, enquanto a de OP variou de 3 a 47% (23).

A prevalência de fraturas vertebrais neste estudo foi de 4,65%, número em sua maioria inferior aos relatados na literatura. Dito isto, a prevalência de fraturas vertebrais na SpA mostrou variar muito, dependendo dos estudos. Uma revisão da literatura, de 2007, mostrou uma prevalência de fratura vertebral na EA que variou entre 4 e 41% (35).

As fraturas vertebrais são frequentemente definidas nos estudos como uma redução na altura vertebral em relação às outras vértebras. Mas isso não tem em conta a etiologia

das deformidades.

A avaliação com precisão da DMO da coluna vertebral é um desafio em pacientes com axSpA dada à sobre-estimação que ocorre a partir da calcificação e da osteoproliferação, conforme descrito anteriormente.

De acordo com um artigo de 2020 (36), o uso de DXA lateral, em vez de DXA convencional melhorou significativamente o diagnóstico de DMO baixa: de 35% para 56%. Na nossa avaliação, não se teve em conta esse fator.

Relativamente à presença de sindesmófitos, neste trabalho, a prevalência foi de 6,98%, bastante inferior ao habitualmente relatado. Nenhum dos doentes identificados tinha qualquer fratura vertebral.

Num artigo analisado (37), a presença de sindesmófitos foi descrita em 23,4% dos pacientes em pelo menos um nível vertebral na análise de VFA (*Vertebral fracture assessment*), que consiste numa técnica de baixa radiação que permite que as fraturas vertebrais sejam rastreadas utilizando DEXA (38). Nesse mesmo artigo, não foi encontrada associação entre a presença de sindesmófitos e densidade óssea ou T-score independentemente do local. Em contraste, num outro artigo (39) foi demonstrado que pacientes com EA com pelo menos um sindesmófito na radiografia padrão tinham DMO menor do que os outros na projeção lateral da coluna.

Segundo um artigo publicado pela divisão de Reumatologia, do *Johns Hopkins University School of Medicine* (28), a associação de uma maior carga de sindesmófitos com baixa DMO tem sido relacionada a um risco aumentado de fraturas vertebrais.

Os níveis séricos de vit. D foram também um parâmetro avaliado neste trabalho, sendo inferiores ao limite da normalidade, não se conseguindo perceber se existe ou não correlação direta ou indireta com a diminuição da DMO. Estudos longitudinais são necessários para definir melhor o papel, se houver, que a vit. D desempenha na patogénese da baixa DMO.

No que se refere a alterações de massa óssea após introdução de terapêutica com anti-TNF, num artigo de revisão do *World Journal of Orthopedics*, de 2015 (23), é afirmado que na totalidade de estudos de intervenção, a DMO na coluna lombar aumentou em todos os doentes sob tratamento com anti-TNF. De igual forma, no mesmo

artigo, também se menciona um aumento a nível do colo femoral, exceto num estudo revisto em que não se verificou nenhuma alteração. Os níveis de ALP, OC e CTX estavam correlacionados (com significância) com o aumento da DMO à semana 24 e 102 após início de tratamento com anti-TNF.

Alterações nos marcadores de inflamação (VS e PCR) bem como nos *scores* de atividade de doença também estavam correlacionados com alterações das avaliações da DMO. Na revisão anteriormente mencionada, alterações da DMO na coluna lombar estavam associadas a alterações na VS e formação de novos sindesmófitos em doentes sob tratamento com anti-TNF.

No trabalho realizado, e em análise, verificou-se a existência de 21 doentes (48,84%) com axSpA sob tratamento biotecnológico (com anti-TNF e outros agentes conforme discriminado). Não foi possível fazer uma aferição neste grupo de doentes sobre se os fatores descritos e associados com melhoria de DMO na literatura também conduziam ao mesmo tipo de resultados.

4.1 Limitações do estudo

Uma das limitações do presente estudo cinge-se com o número reduzido da amostra, o que dificulta a correta avaliação estatística e retirada de conclusões com um grande nível de evidência. Outra limitação prende-se com o facto de apenas uma minoria dos doentes ter realizado DEXA, dado os recursos limitados, não permitindo assim uma avaliação apropriada.

Para além disso, uma outra limitação correlaciona-se com o tipo de estudo, transversal e retrospectivo, realizado através da coleta de informação de processos clínicos de Reumatologia, não permitindo estabelecer associações de envolvimento temporal, dada a duração variável de acompanhamento de cada doente e uma recolha de dados que se baseia nos registos realizados em consulta, restringindo assim as possíveis deduções.

Não foram avaliados todos os exames imagiológicos dos pacientes de forma a detetar fraturas assintomáticas. Dessa forma, por exemplo, a frequência de fraturas induzida pela corticoterapia, por exemplo, pode estar subestimada.

5. Conclusão

Este trabalho encontrou uma prevalência de 18,60% de diminuição de massa óssea em doentes com axSpA, numa unidade de Reumatologia, no interior de Portugal. A prevalência de OP (6,98%, de acordo com os critérios OMS) e de fraturas vertebrais (4,65%) é menor do que aquela habitualmente reportada na literatura científica.

O rastreio de OP foi possível em apenas 10 pacientes acompanhados por axSpA. Dado os recursos limitados, o acesso a DXA foi reduzido, contribuindo para um possível atraso no diagnóstico de DMO baixa. Nestes 10 pacientes, este estudo mostrou que 30% apresentavam OP e 50% osteopenia de acordo com os critérios da OMS.

A relação entre OP e fraturas vertebrais na axSpA precisa ser estabelecida, mas o tamanho da amostra não foi grande o suficiente para nos permitir retirar conclusões definitivas. Parece ser essencial a avaliação dos fatores de risco para OP em doentes com EA.

O TBS permite estimar a microarquitetura óssea e pode prever o risco de fratura independentemente da DMO em causas secundárias de osteoporose e como tal, pode ser útil na SpA.

Também será necessário definir quais deformidades devem ser consideradas como fraturas vertebrais nessa população de pacientes. Estudos futuros deveriam focar-se em saber se estas técnicas de imagem específicas para otimizar o diagnóstico e o tratamento da OP podem diminuir a incidência de novas fraturas em pacientes com axSpA.

6. Referências Bibliográficas

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D and T. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2001 Feb 14;285(6):785–95.
2. Rodrigues AM, Canhão H, Marques A, Ambrósio C, Borges J, Coelho P, et al. Portuguese recommendations for the prevention, diagnosis and management of primary osteoporosis - 2018 update. *Acta Reumatol Port*. 2018;43(1):10–31.
3. Farr JN, Khosla S. Skeletal changes through the lifespan—from growth to senescence. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 Sep 2;11(9):513–21.
4. Kanis JA, Adachi JD, Cooper C, Clark P, Cummings SR, Diaz-Curiel M, et al. Standardising the descriptive epidemiology of osteoporosis: recommendations from the Epidemiology and Quality of Life Working Group of IOF. *Osteoporos Int*. 2013 Nov;24(11):2763–4.
5. Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev*. 2010 Jun;31(3):266–300.
6. Marques A, Ferreira RJO, Santos E, Loza E, Carmona L, da Silva JAP. The accuracy of osteoporotic fracture risk prediction tools: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Nov;74(11):1958–67.
7. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive Summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on Bone Densitometry. *Journal of Clinical Densitometry*. 2013 Oct;16(4):455–66.
8. Wildberger L, Boyadzhieva V, Hans D, Stoilov N, Rashkov R, Aubry-Rozier B. Impact of lumbar syndesmophyte on bone health as assessed by bone density (BMD) and bone texture (TBS) in men with axial spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2017 Jul;84(4):463–6.
9. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009 Dec 3;9(8):1137–41.
10. Genant HK, Cooper C, Poor G, Reid I, Ehrlich G, Kanis J, et al. Interim Report and Recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporosis International*. 1999 Sep 1;10(4):259–64.
11. Rubin KH, Friis-Holmberg T, Hermann AP, Abrahamsen B, Brixen K. Risk assessment tools to identify women with increased risk of osteoporotic fracture: Complexity or simplicity? A systematic review. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013 Aug;28(8):1701–17.
12. Rubin KH, Abrahamsen B, Friis-Holmberg T, Hjelmborg JVB, Bech M, Hermann AP, et al. Comparison of different screening tools (FRAX®, OST, ORAI, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. A population-based prospective study. *Bone*. 2013 Sep;56(1):16–22.
13. Frost SA, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, Nguyen T V. Excess mortality attributable to hip-fracture: A relative survival analysis. *Bone*. 2013 Sep;56(1):23–9.
14. Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. *Eur J Endocrinol*. 2010 Jun;162(6):1009–20.
15. Sheu A, Diamond T. Diagnostic Tests: Secondary osteoporosis. *Aust Prescr*. 2016 Jun 1;39(3):1009–20.
16. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jul 9;1(1):15013.
17. Olivieri I, D'Angelo S, Padula A, Leccese P, Palazzi C. Spondyloarthritis with Onset After Age 45. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Dec 30;15(12):374.
18. van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Feb 11;11(2):110–8.

19. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun 1;68(Suppl 2):iii–44.
20. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun 1;68(6):784–8.
21. Rudwaleit M, Sieper J. Referral strategies for early diagnosis of axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012 May 10;8(5):262–8.
22. Fitzgerald GE, O’Shea FD. The Fascinating Paradox of Osteoporosis in Axial Spondyloarthropathy. *J Rheumatol.* 2017 Dec;44(12):1767–76.
23. Kilic E. Bone mass in axial spondyloarthritis: A literature review. *World J Orthop.* 2015;6(2):298.
24. Walsh JA, Magrey M. Clinical Manifestations and Diagnosis of Axial Spondyloarthritis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology.* 2021 Dec;27(8):e547–60.
25. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun 1;68(6):777–83.
26. Carter S, Lories RJ. Osteoporosis: A Paradox in Ankylosing Spondylitis. *Curr Osteoporos Rep.* 2011 Sep 7;9(3):112–5.
27. Van Mechelen M, Gulino GR, de Vlam K, Lories R. Bone Disease in Axial Spondyloarthritis. *Calcif Tissue Int.* 2018 May 31;102(5):547–58.
28. Hinze AM, Louie GH. Osteoporosis Management in Ankylosing Spondylitis. *Curr Treatm Opt Rheumatol.* 2016 Dec 5;2(4):271–82.
29. Ramírez J, Nieto-González JC, Curbelo Rodríguez R, Castañeda S, Carmona L. Prevalence and risk factors for osteoporosis and fractures in axial spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Aug;48(1):44–52.
30. Prieto-Alhambra D, Muñoz-Ortego J, De Vries F, Vosse D, Arden NK, Bowness P, et al. Ankylosing spondylitis confers substantially increased risk of clinical spine fractures: a nationwide case-control study. *Osteoporosis International.* 2015 Jan 24;26(1):85–91.
31. Direção Geral da Saúde. prescricao-da-osteodensitometria-na-osteoporose-do-adulto [Internet]. N°001/2010. 2010 [cited 2023 Apr 5]. Available from: Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/prescricao-da-osteodensitometria-na-osteoporose-do-adulto.pdf>
32. Direção Geral da Saúde N°004/2019. Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D [Internet]. 2019 Aug [cited 2023 Mar 28]. Available from: Disponível em: https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/08/Prevencao-e-tratamento-da-carencia-de-Vit-D_2019.pdf
33. van der Weijden MAC, Claushuis TAM, Nazari T, Lems WF, Dijkmans BAC, van der Horst-Bruinsma IE. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2012 Nov 16;31(11):1529–35.
34. Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, Landewé R, van den Bosch F, Bautista Molano W, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun;75(6):1016–23.
35. Geusens P, Vosse D, van der Linden S. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007 Jul;19(4):335–9.

36. Fitzgerald G, Anachebe T, McCarroll K, O'Shea F. Measuring bone density in axial spondyloarthritis: Time to turn things on their side? *Int J Rheum Dis.* 2020 Mar 7;23(3):358–66.
37. Malochet-Guinamand S, Pereira B, Tatar Z, Tournadre A, Moltó A, Dougados M, et al. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in spondyloarthritis and prevalence of vertebral fractures. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017 Aug 22;18(1).
38. Rea JA, Li J, Blake GM, Steiger P, Genant HK, Fogelman I. Visual Assessment of Vertebral Deformity by X-ray Absorptiometry: A Highly Predictive Method to Exclude Vertebral Deformity. *Osteoporosis International.* 2000 Sep 1;11(8):660–8.
39. Ulu MA, Çevik R, Dilek B. Comparison of PA spine, lateral spine, and femoral BMD measurements to determine bone loss in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2013 Jul 29;33(7):1705–11.

7. Anexos

Anexo 1 - Parecer da Comissão de Ética da ULSCB, E.P.E



Documento: Submissão do estudo ao pedido de parecer à Comissão de Ética

Assunto: Pedido de parecer para a realização do estudo "Diagnóstico de osteoporose em doentes com espondilartrite axial – análise numa unidade de reumatologia da Beira Interior"

Requerente: Diana Sofia Almeida Ferreira

Título: "Diagnóstico de osteoporose em doentes com espondilartrite axial – análise numa unidade de reumatologia da Beira Interior" que tem como objetivo a avaliação de osteoporose em doentes com espondilartrite axial

Investigador: Diana Sofia Almeida Ferreira

Co Investigadores: Dr. Pedro Miguel Martins de Azevedo Abreu

População do Estudo: Utentes com diagnóstico de espondilartrite axial (acompanhados em consulta de reumatologia da ULSCB)

Serviço onde decorre o estudo: Unidade de Reumatologia

Data do pedido: datado no HAL a 22/11/2022

A Comissão de Ética da ULSCB, EPE, concorda com a aplicação do referido estudo desde que seja mantida a confidencialidade dos sujeitos do mesmo e todos os princípios éticos inerentes ao processo de investigação sejam respeitados.

ULS de Castelo Branco, F.P.E, 25 de novembro de 2022

A Comissão de Ética

Handwritten signatures of the Ethics Commission members:
Sandra de Almeida
Inês Almeida
Isabel Almeida
Miguel Almeida
Inês Almeida
Barbosa Santos
Almeida Almeida
Miguel Almeida