

Avaliação do comprometimento ósseo no Lúpus Eritematoso Sistêmico

Bone tissue evaluation on Sistemic Erythematosus Lupus patients

¹José Eduardo Martinez

²Adriano Tomio Kitice

²Daniela Martins Airoidi

²Roberto Hernandez Giordano

³Ricardo Augusto de Miranda Cadaval

¹Professor Titular do Departamento de Medicina – Reumatologia

²Acadêmico de Medicina

³Professor Titular do Departamento de Medicina – Nefrologia

Trabalho realizado na Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Conjunto Hospitalar de Sorocaba, SP

RESUMO

Objetivos: O objetivo primário deste estudo é determinar o impacto do LES sobre a densidade mineral óssea. Os objetivos secundários foram: correlacionar a densidade mineral óssea com a duração da doença, o número de órgãos envolvidos, uso de corticosteróides e de imunossupressores e um índice de atividade lúpica.

Métodos: Foram estudados 40 prontuários de pacientes que são acompanhados no ambulatório Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS). Os seguintes dados foram analisados: duração da doença, sistemas acometidos, uso de corticóides e/ou imunossupressores, exames laboratoriais, densitometria óssea e SLEDAI.

Resultados: Foram analisadas as correlações entre o número de desvios padrão que a densidade óssea das pacientes estudadas se afastava das médias esperadas para a idade (z-score) e as seguintes variáveis: número de órgãos/sistemas envolvidos, duração de doença, uso crônico de corticosteróides, uso de imunossupressores e índice de atividade de doença (SLEDAI). Não se observou correlação estatística em nenhuma das análises realizadas. A correlação que mais se aproximou da significância estatística foi entre o z-score e o uso crônico de corticóides.

Conclusão: Conclui-se, portanto, que houve impacto significativo do lúpus eritematoso sistêmico ou sua terapêutica na densidade óssea dos pacientes estudados. Entre os fatores que podem ter contribuído para esse impacto é a monitorização da densidade óssea e a intervenção precoce quando necessário.

Descritores: Lúpus Eritematoso Sistêmico. Densidade mineral óssea. Densitometria óssea.

Correspondência: José Eduardo Martinez
Rua Portugal, 63 - Jardim Europa, CEP:18045-280 - Sorocaba, SP
Fone: (15) 9773-2159
E-mail: jemartinez@pucsp.br

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, de causa multifatorial, de natureza caracterizada por presença de auto – anticorpos em especial contra antígenos nucleares, alguns dos quais se associam à lesões em vários órgãos-alvos. Observa-se ainda ativação do sistema complemento^{1,2}. Os possíveis fatores envolvidos na sua gênese incluem o componente genético, componentes constitucionais como os hormônios e ambientais como o sol³.

Os órgãos acometidos mais frequentemente envolvidos são: pele, articulações, rim, serosas, pulmão, sistema nervoso central, artérias e veias entre outros¹. Entre as manifestações dessa doença, um assunto ainda pouco estudado é o impacto do LES e/ou de seu tratamento no tecido ósseo.

O foco de nosso artigo é a relação do LES com a saúde do tecido ósseo. Vários aspectos de sua fisiopatologia, quadro clínico e tratamento podem influenciar o metabolismo do osso^{1,2}. Por exemplo, no envolvimento cutâneo, o fenômeno da fotosensibilidade é um aspecto central, de modo que os pacientes são orientados para se protegerem da exposição solar. A redução do contato com a luz solar provoca queda da produção de vitamina D pela pele, já que o passo inicial é sua síntese pela conversão do 7-desidrocolesterol em colecalciferol pela radiação ultra-violeta. A falta desse hormônio esteróide provoca queda da absorção intestinal de cálcio e aumento da produção de paratormônio pelas paratireóides, podendo levar à desmineralização óssea e osteoporose³.

Em relação ao tratamento, a corticoterapia é uma das classes terapêuticas mais utilizadas. Sabe-se que o uso prolongado de glicocorticóides afeta a saúde óssea já que produz redução da ação osteoblastos e aumento de ação osteoclástica mediante efeitos de alteração na transcrição de genes⁴. No lúpus cutâneo, inicialmente, o tratamento é realizado com corticosteróides tópicos, sendo acompanhado por antimaláricos (hidroxicloroquina 400mg /dia ou cloroquina 200mg /dia) nos casos mais extensos ou refratários ao tratamento local. A corticoterapia

também é a base do tratamento das manifestações articulares quando não responsivos aos antiinflamatórios não-esteróides ou quando há contra-indicação a esses. Em geral, usa-se prednisona em baixas doses enquanto perdurar a sintomatologia. Doses altas de corticóide oral ou em pulsoterapia são utilizadas nas manifestações de maior morbidade e/ou mortalidade como a nefrite lúpica, manifestações neurológicas, vasculites e serosites. Nesses casos, a imunossupressão com citostático também faz parte do arsenal terapêutico².

Outro aspecto a ser abordado é que, além da morbidade e mortalidade aumentada, o LES e sua terapêutica, causam alterações no estilo de vida e mesmo redução da capacidade funcional que podem alterar de forma significativa a qualidade de vida⁵. Não é infreqüente a redução da atividade física, em especial em ambientes abertos com alta exposição solar.

Quanto ao envolvimento direto do osso, não há referência de osteíte lúpica, mas a associação entre LES e redução da densidade óssea pode ocorrer tanto pela doença como pelo uso de terapêutica corticóide e imunossupressora. Soma-se a isso o sedentarismo, distúrbios emocionais, proibição de exposição ao sol e mesmo a incapacidade funcional relacionada à doença temos um número significativo de fatores de risco para doenças ósseas metabólicas, tais como a osteoporose^{6,7}.

Assim, no sentido de conhecermos melhor esse aspecto nos pacientes em acompanhamento em nosso serviço e compararmos com a literatura, realizamos estudo com o objetivo primário de determinar o impacto do LES sobre a densidade mineral óssea. Os objetivos secundários foram correlacionar a densidade mineral óssea com a duração da doença, o número de órgãos envolvidos, uso de corticosteróides e de imunossupressores e um índice de atividade lúpica.

MÉTODOS

Estudamos 40 prontuários de pacientes que são acompanhados no ambulatório especializado em Lúpus Eritematoso Sistêmico do Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS). Todos os pacientes preenchem os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia para Lúpus Eritematoso Sistêmico⁸.

O estudo foi descritivo e os seguintes dados foram obtidos nos prontuários estudados, através de formulário especialmente criado para esse estudo:

A - Dados demográficos: nome, idade, sexo e etnia;

B - Dados clínicos: duração da doença, comorbidades, sistemas acometidos, uso de corticóides e/ou imunossupressores, dados sobre ciclo menstrual, uso de pílulas anticoncepcionais, história obstétrica e reposição hormonal;

C - Dados laboratoriais: creatinina, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, cálcio em urina de 24 horas e PTH quando indicado;

D - Densitometria óssea;

E - Índice de atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico

(SLEDAI)².

A densidade óssea é rotineiramente medida através da absorptimetria de dupla emissão de Raio X, em aparelho LUNAR PRODIGY, no Conjunto Hospitalar de Sorocaba, sendo registrados nos prontuários.

O protocolo e o consentimento pós-informado foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências Médicas e Biológicas da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.

Em relação à análise estatística, utilizou-se o índice de correlação de Spearman, o teste de Mann – Whitney e análise de variância por postos de Kruskal – Wallis.

RESULTADOS

A amostra estudada foi composta por 40 mulheres, com idade média de 38,95 anos, em sua maioria caucasiana (33% - 82,5%). A duração média de doença foi de 8,4 anos, com uma média de 2,9 sistemas acometidos. Entre eles, os mais freqüentemente afetados foram: tegumentar (95%), musculoesquelético (92,5%), renal (47,5%), hematológico (42,5%), cardiovascular (5%), nervoso (2,5%) e respiratório (2,5%).

Vinte e dois pacientes apresentaram comorbidades clínicas (diabetes e hipertensão). A avaliação do grau de atividade clínica, através do SLEDAI mostrou uma média de 3,65 e do grau de dano através do SLICC apresentou uma média de 0,425.

Em relação ao histórico ginecológico, observa-se que 30% encontram-se no climatério e destas 5% estão sendo submetidas à reposição hormonal. Já quanto às pacientes ainda em idade reprodutiva, 7,5% fazem uso de anticoncepcional. A Tabela 1 mostra os resultados da densidade óssea (média e desvio padrão) e a freqüência de pacientes com z-escore abaixo de

Tabela 1 – Dados relacionados à densitometria óssea

Coluna – DMO*	1,090 (0,159)
Quadril (colo de fêmur) – DMO*	0,927 (0,155)
z – escore* Coluna (n=40)	-0,33 (0,99)
Quadril (n=40)	-0,16 (1,04)
z – escore (coluna vertebral) ** < - 2,0	2 (5%)
< - 1,5	4 (10%)
z – escore (quadril) ** < -2,0	3(7.5%)
< -1,5	3(75%)
Densidade óssea normal (n=6)	50%
Osteopenia (n = 5)	41%
Osteoporose (n = 1)	9%
DMO – densidade mineral óssea;	
* média (desvio padrão);	
** - número de pacientes (%)	

– 2 desvios padrão para toda a amostra. Apresenta também a frequência de pacientes em cada categoria da Classificação de Densidade Óssea da Organização Mundial de Saúde para as pacientes no climatério.

A Tabela 2 apresenta os resultados dos exames bioquímicos relacionados ao metabolismo do cálcio e fósforo.

Foram analisadas as correlações entre o número de desvios padrão que a densidade óssea das pacientes estudadas se afastava das médias esperadas para a idade (z-escore) e as seguintes variáveis: número de órgãos/sistemas envolvidos, duração de doença, uso crônico de corticosteróides, uso de imunossuppressores e índice de atividade de doença (SLEDAI). Não se observou correlação estatística em nenhuma das análises realizadas. A correlação que mais se aproximou da significância estatística foi entre o z-escore e o uso crônico de corticóides.

Tabela 2 - Exames bioquímicos relacionados ao metabolismo do cálcio e fósforo

	Média	Desvio padrão
Cálcio (n = 39)	9,0	0,7
Fósforo (n = 39)	4,5	2,5
Fosfatase alcalina (n = 38)	65,0	24,6
Cálcio urinário de 24h (n = 36)	105,0	93,9

DISCUSSÃO

O papel do LES na fisiologia óssea se mantém controverso na literatura. Apesar de ser uma doença inflamatória crônica, com envolvimento inclusive musculoesquelético, e, ainda, ser tratado com medicações potencialmente causadoras de redução da densidade óssea, por exemplo, o corticóide e certos imunossuppressores, na prática a ocorrência de alterações na densidade óssea não é um consenso. Korczowska I et al., Becker A et al. e Hansen M não observaram associação entre LES e diminuição da densidade mineral óssea^{6,7,9}. Já Teichmann J et al., Redlich K et al. apontam a redução da densidade óssea como um aspecto importante a ser monitorado na evolução do LES^{10,11}. Em relação às alterações no metabolismo ósseo, Korczowska I et al. e Hansen M et al. observaram aumento do *turn over* óssea^{8,10}. A relação entre a corticoterapia e a densidade óssea foi observada por Teichmann J et al. e Hansen M et al.^{9,10}.

Na nossa amostra, a frequência de osteoporose em mulheres na pós-menopausa foi menor do que a observada na população geral em diversos estudos epidemiológicos¹². Quanto à redução da densidade óssea em relação ao esperado para a idade na coluna vertebral observa-se apenas dois pacientes (5%) que se encontram abaixo de dois desvios padrão e quatro abaixo de 1,5 desvios padrão (10%).

Quanto às análises estatísticas, optou-se por utilizar o z-

escore como um índice representativo da adequação da densidade óssea porque parte significativa das pacientes estudadas se encontrava no período fértil. O valor absoluto da densidade mineral óssea varia normalmente no decorrer das fases da vida e sua utilização em uma comparação envolvendo pacientes com idades variadas não seria adequado. Já o t-escore só se aplica em mulheres na pós-menopausa, conforme resolução da Organização Mundial de Saúde¹³.

A ausência de correlação entre o z-escore e parâmetros clínicos e laboratoriais da doença acompanha dados da literatura⁹⁻¹¹. Pode também ajudar a identificar serviços de assistência que têm como preocupação a manutenção da saúde óssea dos pacientes.

A tendência do estabelecimento de correlação entre a redução da densidade óssea e o uso de corticóides poderá ser confirmada com um maior número de pacientes na medida em que o atendimento de nosso serviço cresça com o tempo. Esse achado já foi apresentado na literatura médica^{10,11}.

CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que não houve impacto significativo do lúpus eritematoso sistêmico, ou sua terapêutica, na densidade óssea dos pacientes estudados. Também não se observou correlação entre os resultados da densitometria óssea e duração da doença, número de órgãos envolvidos, uso de corticosteróides e imunossuppressores ou índice de atividade lúpica. Entre os fatores que podem ter contribuído para esse resultado encontram-se a monitorização da densidade óssea e a intervenção precoce quando necessária.

SUMMARY

Objective: The primary objective of this study is to determine the impact of LES on bone mineral density. The secondary objectives were to correlate bone mineral density with duration of the disease, number of involved organs, use of corticosteroids and immunosuppressive agents and an lupus activity index.

Methods: Forty charts of patients who are followed at the Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS) were reviewed. The following data were analyzed: duration of the disease, and systems ill, use of corticosteroids and / or immunosuppressants agents, laboratory tests, bone densitometry and SLEDAI.

Results: The correlations between the number of standard deviations between patients bone mineral density and a control population for the same age group (z-score) and the following variables: number of involved systems, duration of illness, chronic use of corticosteroids or immunosuppressive agents and activity of disease (SLEDAI). There was no statistical correlation in any of the analyses. The correlation that most approached the statistical significance was between the z-scores and chronic use of steroids.

Conclusion: We conclude, therefore, that there was not a significant impact of systemic lupus erythematosus or their therapy in bone density of the studied patients. Among the factors that may have contributed to this result is the close monitoring of the bone density and early intervention when necessary.

Key words: Systemic Lupus Erythematosus. Bone mineral density and bone densitometry.

REFERÊNCIAS

1. Neto, EFB, Bonfá E. Lúpus Eritematoso Sistêmico. In: Lopes AC. Tratado de Clínica Médica. São Paulo: Roca; 2006. p.1595 – 1604.
2. Gladman DD & Urowitz MB – Systemic Lupus Erythematosus: clinical features. In: Klippel JH & Dieppe PA – Rheumatology. 2.ed. Londres: Mosby, 1997.
3. Schneider, Diane L Vitamin D and skeletal health. Current Opinion in Intern Med 2007; 6:38-45.
4. Borba, Victória Zeghbi C. and Lazaretti-Castro, Marise Osteoporose induzida por glicocorticóide. Arq Bras Endocrinol Metab 1999; 43:452-6.
5. Gladman DD. Indicators of disease activity, prognosis and treatment of systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol. 1994; 6:487.
6. Korczowska I; Olewicz-Gawlik A; Hrycaj P; Lacki J. The effect of long-term glucocorticoids on bone metabolism in systemic lupus erythematosus patients: the prevalence of its anti-inflammatory action upon bone resorption. Yale J Biol Med 2003; 76:45-54.
7. Becker A; Fischer R; Scherbaum WA; Schneider M. Osteoporosis screening in systemic lupus erythematosus: impact of disease duration and organ damage. Lupus 2001; 10:809-14.
8. Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1982; 1271 – 7.
9. Hansen M; Halberg P; Kollerup G; Pedersen-Zbinden B; Horslev-Petersen K; Hyldstrup L; Lorenzen I. Bone metabolism in patients with systemic lupus erythematosus. Effect of disease activity and glucocorticoid treatment. Scand J Rheumatol; 1998;27:197-206.
10. Teichmann J; Lange U; Stracke H; Federlin K; Bretzel RG. Bone metabolism and bone mineral density of systemic lupus erythematosus at the time of diagnosis. Rheumatol Int 1999; 18:137-40.
11. Redlich K; Ziegler S; Kiener HP; Spitzauer S; Stohlawetz P; Bernecker P; Kainberger F; Grampp S; Kudlacek S; Woloszczuk W; Smolen JS; Pietschmann P. Bone mineral density and biochemical parameters of bone metabolism in female patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis; 2000; 59:308-10.
12. Lindsay, R - Prevention of Osteoporosis. In: FA-VUS, M. J. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 2.ed. New York: Raven Press, 1993. p: 240-244,.
13. Souza ACA, Zerbini CAF, Eis SR – Posições oficiais da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica, 2006

Artigo recebido: 03/02/2008

Aceito para publicação: 14/04/2008