

Estudo da densidade mineral óssea em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico antes e após uso de glicocorticóides*

Study of the bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus before and after glucocorticoid treatment

Fernanda do Amarante¹, Simara Santos de Souza², Volnei Borges³, Carlos Jader Feldman⁴

Resumo **OBJETIVO:** Avaliar a variabilidade da densidade mineral óssea em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, antes do início e após 30 e 60 dias do início de glicocorticoterapia. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Estudo efetuado em 15 mulheres em pré-menopausa com lúpus eritematoso sistêmico encaminhadas para realização de densitometria óssea e que fariam uso de corticosteróides logo após o exame. **RESULTADOS:** Demonstrou-se que a densidade mineral óssea, em g/cm², na coluna lombar reduziu-se significativamente entre a análise prévia ao uso e a análise em 60 dias de uso da medicação, mas no colo femoral não houve diferença significativa. **CONCLUSÃO:** Concluiu-se que o uso de corticoterapia em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, em curto prazo, reduz significativamente a densidade mineral óssea na coluna lombar, não somente em longo prazo como descrito anteriormente por outros autores.

Unitermos: Densitometria óssea; Pré-menopausa; Lúpus eritematoso sistêmico.

Abstract **OBJECTIVE:** To evaluate the bone mineral density variability in patients with systemic lupus erythematosus, before the beginning and at 30 and 60 days from the beginning of glucocorticoid therapy. **MATERIALS AND METHODS:** Fifteen premenopausal women with systemic lupus erythematosus were referred for bone densitometry before being submitted to glucocorticoid therapy. **RESULTS:** It was demonstrated that the bone mineral density in g/cm² in the lumbar spine presented a significant decrease in the span between the first analysis previously to the beginning of the glucocorticoid therapy and the third analysis after 60 days under therapy. On the other hand no significant difference was found in the femoral neck. **CONCLUSION:** The authors conclude that, at short term, rather than only at long term as previously reported by other authors, corticotherapy in patients with systemic lupus erythematosus results in a decrease in the bone mineral density in the lumbar spine.

Keywords: Bone densitometry; Premenopause; Systemic lupus erythematosus.

Amarante F, Souza SS, Borges V, Feldman CJ. Estudo da densidade mineral óssea em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico antes e após uso de glicocorticóides. *Radiol Bras.* 2008;41(4):259–262.

INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença metabólica sistêmica caracterizada por diminuição

da massa óssea que acarreta alterações da microarquitetura do tecido ósseo e, por conseguinte, torna-o mais suscetível às fraturas⁽¹⁾. A doença é o resultado da interrupção entre o balanço da formação óssea osteoblástica e a reabsorção óssea osteoclástica^(2,3). Quadro de relevante morbidade e mortalidade para mulheres com idade avançada, pode tornar-se realidade muito precocemente em pacientes com hipercortisolismo, como os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

A corticoterapia tem sido amplamente utilizada, em virtude de suas capacidades antiinflamatórias e imunossupressoras em várias doenças, como no lúpus eritematoso sistêmico (LES)⁽⁴⁾. O hipogonadismo no hipercortisolismo tem sido associado à ação supressiva da liberação do hormônio

liberador de gonadotrofina (GnRH) ou, ainda, à supressão da sensibilidade da hipófise a este hormônio⁽⁵⁾. Além desses mecanismos, sabe-se que os glicocorticóides sintéticos são capazes de suprimir o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), levando a uma atrofia adrenal, com conseqüente diminuição dos andrógenos⁽⁶⁾. Os principais mecanismos da indução da osteoporose por ação dos glicocorticóides são a diminuição da deposição da matriz óssea pelos osteoblastos, o aumento da reabsorção óssea pelos osteoclastos, a diminuição da reabsorção intestinal e o aumento da excreção urinária de cálcio^(7,8).

A incidência de osteoporose nesses pacientes ainda é desconhecida, mas o amplo uso de corticoterapia nesta doença pode ser responsável pelo desenvolvimento da

* Trabalho realizado no Serviço de Densitometria Óssea do SIDI – Medicina por Imagem, Porto Alegre, RS, e na Faculdade de Tecnologia em Radiologia – Fatipuc, Canoas, RS, Brasil. Apoio: FAURGS – Fundação de Apoio da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

1. Mestre, Especialista em Densitometria Clínica, Professora da Faculdade de Tecnologia em Radiologia – Fatipuc, Canoas, RS, Brasil.

2. Professora do Curso Técnico em Radiologia Médica – IPUC, Canoas, RS, Brasil.

3. Doutor, Professor da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

4. Doutor, Médico Radiologista do SIDI – Medicina por Imagem, Porto Alegre, RS, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Volnei Borges. Departamento de Engenharia Nuclear – UFRGS. Avenida Osvaldo Aranha, 99, 4º andar. Porto Alegre, RS, Brasil, 90046-900. E-mail: vborges@ufrgs.br

Recebido para publicação em 6/7/2007. Aceito, após revisão, em 16/10/2007.

osteoporose, não só em pacientes com LES, mas também em outras afecções⁽⁴⁾.

Evidências atuais indicam que, em grande parte, o efeito catabólico dos glicocorticóides se deve à ação direta desses esteróides sobre a atividade de células ósseas, além de aumento na reabsorção óssea⁽⁹⁾. A osteoporose é a complicação iatrogênica mais freqüentemente observada no tratamento crônico com doses farmacológicas desses esteróides. A gravidade da perda óssea relaciona-se com fatores como a dose e o tempo de duração da terapia. Sabe-se que esta perda óssea é maior nos primeiros seis meses de tratamento, podendo persistir caso o paciente esteja em uso de doses mais elevadas de glicocorticóides⁽¹⁰⁾.

O objetivo deste trabalho consiste em avaliar a variabilidade da densidade mineral óssea em pacientes com LES, indicação médica de glicocorticoterapia antes do início e após 30 e 60 dias do início do tratamento medicamentoso.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo caso-controle foi realizado no Serviço de Densitometria Óssea do SIDI – Medicina por Imagem, Porto Alegre, RS, com a participação da Faculdade de Tecnologia em Radiologia – Fatipuc, Canoas, RS.

Foram incluídas 15 mulheres com idades inferiores a 48 anos, sem uso de tratamento hormonal ou de outras medicações que poderiam influenciar no estudo, como o cálcio, com diagnóstico prévio de LES (no mínimo três ou mais critérios de classificação do LES, de acordo com o American College of Radiology), e que consentiram em participar do estudo. Foram convidadas a participar do estudo somente pacientes que iriam iniciar o uso de corticosteróides logo após a densitometria óssea.

As pacientes responderam a um questionário com dados clínicos como peso, altura, início da doença, fraturas prévias, hábitos de vida (atividades físicas, alcoolismo, tabagismo) e uso de medicações.

As densidades minerais ósseas foram quantificadas na coluna lombar e no colo do fêmur e foram medidas por densitômetro *dual energy X ray absorptiometry* modelo DPX (Lunar Radiation Corp., Wisconsin, EUA), por tecnólogo especializado. Os coeficientes de variação da técnica densi-

tométrica no período de coleta dos dados foram aferidos na coluna lombar e fêmur proximal, e os resultados foram 1,5% e 0,9%, respectivamente⁽¹¹⁾.

De acordo com os critérios diagnósticos propostos por Kanis⁽¹²⁾ e Sampaio Netto et al.⁽¹³⁾, os resultados podem ser agrupados em quatro grupos:

– Normal: valores de densidade mineral óssea não-menores que um desvio-padrão abaixo do esperado para uma mulher jovem. Densidade óssea na coluna lombar: $\geq 1,05$ g/cm²; no colo do fêmur: $\geq 0,83$ g/cm².

– Baixa massa óssea: valores de densidade mineral óssea entre 1,0 e 2,5 desvios-padrão abaixo do esperado para uma mulher jovem. Densidade óssea na coluna lombar: entre 1,05 e 0,88 g/cm²; no colo do fêmur: entre 0,83 e 0,71 g/cm².

– Osteoporose: valores de densidade mineral óssea $\leq 2,5$ desvios-padrão abaixo do esperado para uma mulher jovem. Densidade óssea na coluna lombar: $\leq 0,88$ g/cm²; no colo do fêmur: $\leq 0,71$ g/cm².

– Osteoporose estabelecida: valores de densidade mineral óssea $\leq 2,5$ desvios-padrão abaixo do esperado para uma mulher jovem, na presença de uma ou mais fraturas⁽¹⁴⁾.

O primeiro estudo de densitometria óssea foi realizado antes do início da glicocorticoterapia. A segunda análise foi realizada 30 dias após o uso do corticosteróide e a terceira análise foi realizada após 60 dias do uso desta medicação.

Para a análise estatística foi utilizado o teste de ANOVA de medidas repetidas, com correção de Bonferroni para comparações múltiplas entre as médias. Foram considerados significantes os valores de $p \leq 0,05$, e utilizou-se o programa estatístico Statistical Package for Social Sciences-10.

RESULTADOS

Foram analisadas 15 mulheres em pré-menopausa com diagnóstico prévio de LES encaminhadas para realização de densitometria óssea, no período de fevereiro a junho de 2007.

A mediana de idade foi de 43 anos (variação de 32 a 48 anos) e todas eram da raça branca.

História de tabagismo atual ou pregressa foi relatada por duas (13,3%) pacientes. Nove (60%) pacientes eram sedentárias, cinco (33,3%) apresentavam história familiar de osteoporose, três (20%) já tinham relatos de fraturas prévias e quatro (26,7%) faziam uso de cálcio via oral.

O Gráfico 1 mostra as densidades minerais ósseas, em g/cm², em dois segmentos analisados — coluna lombar e colo femoral — em três momentos diferentes: antes do uso de glicocorticóides e após 30 e 60 dias do início do uso destes. As pacientes usaram doses $\leq 7,5$ mg/dia durante a avaliação, que é considerado uso de baixa dose. A média da primeira avaliação da coluna lombar foi de $1,090 \pm 0,159$ g/cm², a da segunda avaliação, após 30 dias, foi

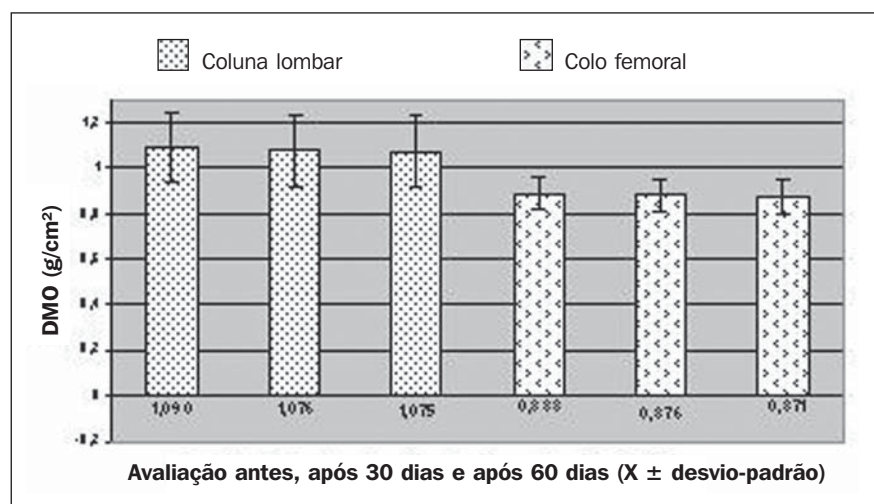


Gráfico 1. Densidade mineral óssea na coluna lombar e no colo femoral antes e após o uso de glicocorticóides, respectivamente.

de $1,076 \pm 0,164 \text{ g/cm}^2$, e a da terceira avaliação, após 60 dias, foi de $1,075 \pm 0,161 \text{ g/cm}^2$. Quando foram comparadas as médias da primeira *versus* segunda avaliações e da segunda *versus* terceira avaliações, não houve diferenças significativas entre as densidades minerais ósseas. Porém, quando foram comparadas as médias da primeira e terceira amostras, houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,023$).

As médias da densidade mineral óssea do colo do fêmur também estão demonstradas no Gráfico 1. A primeira avaliação foi de $0,888 \pm 0,075 \text{ g/cm}^2$, a segunda avaliação foi de $0,876 \pm 0,068 \text{ g/cm}^2$, e a terceira avaliação foi de $0,871 \pm 0,070 \text{ g/cm}^2$. A comparação entre as médias não se mostrou estatisticamente significativa.

As densidades minerais ósseas podem ser agrupadas conforme os *t*-escores propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS). O Gráfico 2 mostra as avaliações desses escores da coluna lombar e do colo do fêmur, antes, após 30 dias de uso e após 60 dias de uso de glicocorticóides. A primeira avaliação da coluna lombar apresentou *t*-escore de $-0,680 \pm 1,1$, a segunda avaliação, *t*-escore de $-0,820 \pm 1,3$, e a terceira avaliação, *t*-escore de $-1,030 \pm 1,4$. A comparação entre os *t*-escores não apresentou diferença estatisticamente significativa, no entanto, segundo os critérios da OMS, a primeira e a segunda avaliações encontram-

se entre níveis normais de densidade mineral óssea, e a terceira análise apresenta níveis de baixa massa óssea.

As médias de *t*-escore do colo do fêmur também estão demonstradas no Gráfico 2. A primeira avaliação foi de $-0,760 \pm 0,7$, a segunda avaliação foi de $-0,860 \pm 0,6$, e a terceira avaliação foi de $-0,900 \pm 0,6$. A comparação entre os *t*-escores no colo femoral também não revelou diferença estatisticamente significativa entre as análises.

DISCUSSÃO

A osteoporose é uma doença que aparece em várias situações e sua patogênese pode estar associada a fatores que incluem a sua ativação. Pacientes com doenças osteodegenerativas, como a artrite reumatóide e o LES, usam no seu tratamento diversos agentes que afetam a massa óssea.

Algumas das medicações utilizadas são os glicocorticóides de baixas doses. Seu efeito deletério na massa óssea parece ser precoce, no entanto, ainda não está bem determinado⁽¹⁵⁾. Os efeitos no osso e sua patogênese na indução da osteoporose têm sido extremamente revisados e parecem ser diretos e indiretos, inibindo a formação e aumentando a reabsorção óssea⁽¹⁶⁾.

Em 2006, Natsui et al. demonstraram que em dois meses de tratamento com glicocorticóides de altas doses ocorre perda

substancial da densidade mineral óssea, mais acentuada na coluna lombar, demonstrando que o uso intensivo da glicocorticoterapia induz rapidamente à diminuição do osso trabecular⁽¹⁷⁾.

Uma meta-análise, recentemente, mostrou aumento do risco de fratura dentro de três a seis meses após o início do tratamento de corticosteróides de altas doses⁽¹⁸⁾.

O nosso estudo mostrou que as pacientes em uso de glicocorticóides de baixas doses tiveram redução da densidade mineral óssea na coluna lombar (L1-L4) em dois meses de tratamento, sendo estatisticamente significativa ($p = 0,023$) quando se comparou à densidade mineral óssea das mesmas pacientes medida antes do início do tratamento. Estudos anteriores também demonstraram que a glicocorticoterapia usada no mínimo três meses é que induziria à diminuição da densidade mineral óssea em homens e em mulheres em pós-menopausa⁽¹⁹⁾.

Em algumas afecções respiratórias, como nas asma, também são comumente utilizadas terapias com corticosteróides, que, possivelmente, apresentam o mesmo efeito no tecido ósseo, e que ainda devem ser mais bem estudadas.

A osteoporose induzida por glicocorticóides é um significativo problema que tem ocorrido, não somente com altas doses de terapia, e avanços nos mecanismos de ação estão sendo muito estudados. Embora os efetivos tratamentos de prevenção e controle da osteoporose induzida por glicocorticóides estejam bem descritos para seu uso, eles não estão sendo aplicadas rotineiramente na prática clínica⁽²⁰⁾.

Em conclusão, demonstramos significativa redução da densidade mineral óssea na coluna lombar em mulheres com LES, entre 32 e 48 anos de idade, que utilizaram no início do tratamento baixas doses de glicocorticóides durante 60 dias, indicando que existe variabilidade importante em curto prazo no uso dessas medicações.

REFERÊNCIAS

1. Keen RW, Kelly PJ. Genetic factors in osteoporosis. What are the implications for prevention and treatment? *Drugs Aging*. 1997;11:333-7.
2. Zaidi M, Alam AS, Shankar VS, et al. Cellular biology of bone resorption. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 1993;68:197-264.
3. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the

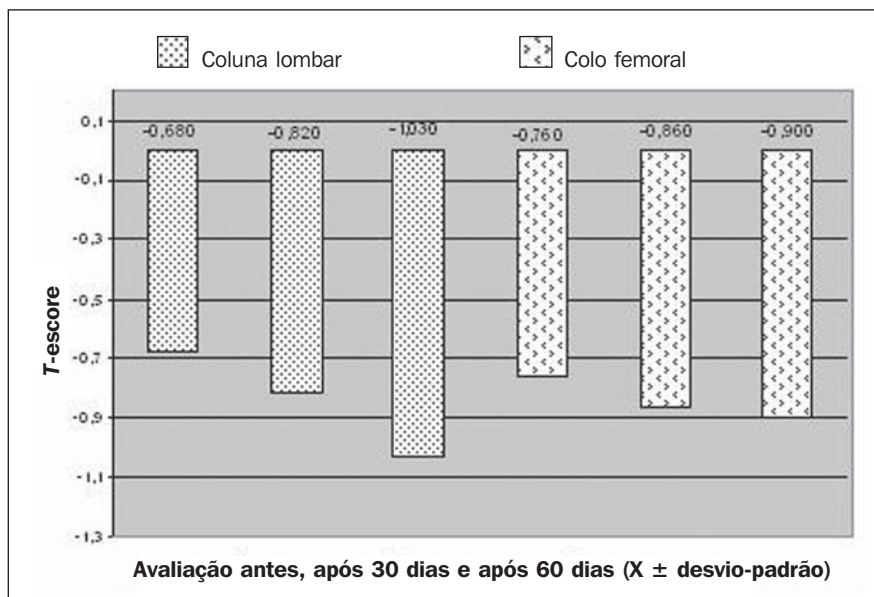


Gráfico 2. T-escore da coluna lombar e do colo femoral antes e após o uso de glicocorticóides, respectivamente.

- pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med.* 1995;332:305-11.
4. Godinho F, Santos MJP, Silva JC. Osteoporose induzida pelos glicocorticóides: conhecimento e estratégias preventivas nos doentes com lúpus. *Acta Reumatol Port.* 2004;29:105-10.
 5. Veldhuis JD, Lizarralde G, Iranmanesh A. Divergent effects of short term glucocorticoid excess on the gonadotropic and somatotropic axes in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:96-102.
 6. Doerr P, Pirke KM. Cortisol-induced suppression of plasma testosterone in normal adult males. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;43:622-9.
 7. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest.* 1988;102:274-82.
 8. Sambrook P, Lane NE. Corticosteroid osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2001;15:401-13.
 9. Lanna CMM, Montenegro Jr RM, Paula FJA. Fisiopatologia da osteoporose induzida por glicocorticóide. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;47:9-18.
 10. Adachi JD. Corticosteroid-induced osteoporosis. *Am J Med Sci.* 1997;313:41-9.
 11. Defavori CG, Sarriés GA. A correlação de métodos DEXA e CDEXA em absorptimetria mineral óssea. *Radiol Bras.* 2007;40:183-7.
 12. Kanis JA. Bone density measurements and osteoporosis. *J Intern Med.* 1997;241:173-5.
 13. Sampaio Netto O, Coutinho LOL, Souza DC. Análise da nova classificação de laudos de densitometria óssea. *Radiol Bras.* 2007;40:23-5.
 14. Szejnfeld VL, Atra E, Baracat EC, et al. Bone density in white Brazilian women: rapid loss as the time around the menopause. *Calcif Tissue Int.* 1995;56:186-91.
 15. LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner.* 1990;8:39-51.
 16. Baylink DJ. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 1983;309:306-8.
 17. Natsui K, Tanaka K, Suda M, et al. High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass. *Osteoporos Int.* 2006;17:105-8.
 18. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002;13:777-87.
 19. McIlwain HH. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Prev Med.* 2003;36:243-9.
 20. Woolf AD. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19:370-5.