

**Osteoporose e metabolismo ósseo na Esclerose
sistémica**
**Análise de um grupo de doentes numa Unidade de
Reumatologia da Beira Interior**

Ana Catarina Carvalho Oliveira

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, Ana Catarina Carvalho Oliveira, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 40024 de Medicina da Faculdade Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, 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 30/04/2023

Ana Catarina Oliveira

Dedicatória

Para os meus pais, força motriz deste percurso.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Pedro Abreu; pela disponibilidade em orientar este projeto e todos os ensinamentos que passou.

Aos meus pais e à minha irmã; por, desde cedo, terem inculcido sentido de compromisso e responsabilidade, perseverança e sacrifício, e estarem sempre presentes.

À Inês Lopes; por ter sido lar nesta segunda casa desde o primeiro dia. Feliz o dia em que ambas decidimos ir morar para a nossa primeira casa.

À C'a Tuna aos Saltos; por tudo aquilo que é, que jamais serei capaz de descrever, e ainda mais.

À Mariana; pelo apoio incondicional e ser porto seguro em todas as fases desta caminhada.

À Covilhã.

Resumo

A esclerose sistêmica é uma doença rara caracterizada por inflamação sistêmica do tecido conjuntivo, mediada por resposta auto-imune, que resulta em fibrose dos tecidos. A osteoporose é uma doença óssea metabólica, que pode ocorrer secundariamente à inflamação condicionada pela esclerose sistêmica e a fatores relacionados com a doença, uso de corticoesteróides e deficiência de vitamina D. O diagnóstico é estabelecido por osteodensitometria, segundo as Normas da Direção Geral da Saúde.

Este estudo propôs-se estudar uma população definida de doentes, numa unidade de Reumatologia, com o diagnóstico de esclerose sistêmica, quanto à prevalência de osteoporose. Retrospectivamente, através da consulta dos processos clínicos, foram incluídos vinte e cinco (25) doentes, e recolhidas características como forma de apresentação da doença, perfil imunológico, manifestações clínicas e parâmetros biológicos. Foram igualmente recolhidos dados relativamente à concentração sérica de vitamina D, resultados de osteodensitometria, história de fraturas prévias, tratamento anti-osteoporótico e suplementação com cálcio e/ou vitamina D.

Entre os vinte e cinco (25) doentes incluídos, com idade média atual de 61,1 anos e tempo médio de evolução da doença 5,70 anos, vinte e dois (22) eram do sexo feminino. Em apenas catorze (14) foi realizado osteodensitometria. Verificou-se osteoporose em quatro (4) dos doentes incluídos na amostra (16%). Vinte (20) dos indivíduos incluídos na amostra apresentaram valor inferior ao normal de vitamina D sérico (80,0%). Três (3) realizam tratamento anti-osteoporótico (12,0%). Quinze (15) realizam suplementação com vitamina D (60,0%), sendo que sete (7) concomitantemente com cálcio+vitamina D (28,0%).

Apesar de no presente estudo se ter verificado uma reduzida proporção de doentes com diminuição da DMO, estudos anteriores estabelecem uma relação entre fatores da doença e alterações do metabolismo ósseo e sua densidade.

Palavras-chave

Esclerose sistêmica; osteoporose; vitamina D; reumatologia

Abstract

Systemic sclerosis is a rare disease, which is characterized by a systemic inflammation of the connective tissue, mediated by an auto-immune response, with consequent tissue fibrosis. Osteoporosis is a metabolic bone disease, which can occur secondarily to the inflammation conditioned by the systemic sclerosis and by other disease factors, corticosteroids use and vitamin D deficiency. Its diagnosis is established with osteodensitometry, according to the standardized norms of the portuguese health's regulatory headship.

This study proposed itself to study the prevalence of osteoporosis in a defined population of patients, with the diagnosis of systemic sclerosis, in a Rheumatology Unit. Twenty-five (25) patients' health records were consulted and data like disease presentation, immunologic profile, clinic manifestations and biologic parameters were collected. Data concerning osteodensitometry results, vitamin D concentration, past history of fracture, use of anti-osteoporotic drugs or supplementation with calcium and/or vitamin D were also collected.

The average age of the twenty-five (25) patients included was 61,1 years and 5,70 years is presented as the average time of disease-evolution. Twenty-two (22) were female. Only fourteen (14) have done osteodensitometry before. Four (4) patients of the population had osteoporosis (16,0%). Twenty (20) had vitamin D concentration lower than the normal range (80,0%). Three (3) were under anti-osteoporotic treatment (12,0%). Fifteen (15) were under supplementation with vitamin D (60,0%), seven (7) of them simultaneously with calcium+vitamin D (28,0%).

Despite the low proportion of patients with lower bone mineral density, previous studies have established an association between disease factor and bone metabolism and density alterations.

Keywords

Systemic sclerosis; osteoporosis; vitamin D; rheumatology

Índice

Introdução	1
Esclerose sistémica	1
Osteoporose	2
Fisiopatologia	3
Objetivo do trabalho	4
Materiais e métodos	5
Caracterização da amostra	5
Revisão de literatura	5
Recolha de dados	5
Variáveis em estudo	5
Análise de resultados	7
Definições úteis	7
Definição de osteoporose	7
Estratificação de concentração sérica de vitamina D	7
Classificação clínica da Esclerose Sistémica	8
Resultados	9
Discussão	15
Limitações do estudo	18
Conclusão	19
Bibliografia	21
Anexos	23
1. Parecer da Comissão de Ética da ULSCB, E.P.E	23

Lista de Figuras

Figura 1 - Resultados de osteodensitometria

Figura 2 - Terapêutica anti-osteoporótica

Figura 3 - Suplementação

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Critérios para Esclerose Sistêmica, segundo o *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2013

Tabela 2 - Caracterização da amostra

Lista de Acrónimos

AINEs	antiinflamatórios não-esteróides
ANA	anticorpo antinuclear
ANCA	anticorpo anticitoplasma de neutrófilo
DEXA	<i>dual energy x-ray absorptiometry</i> (absorsimetria radiológica de dupla energia)
DMO	densidade mineral óssea
ES	esclerose sistémica
HCQ	hidroxicloroquina
IBP	inibidores da bomba de protões
IMC	índice de massa corporal
MTX	metotrexato
OP	osteoporose
PCR	proteína C reativa
RANKL	<i>receptor activator of nuclear factor kappa beta ligand</i>
TBS	<i>trabecular bone score</i>
Th2	linfócitos T-helper 2
ULSCB	Unidade Local de Saúde de Castelo Branco
VS	velocidade de sedimentação

Introdução

Esclerose sistêmica

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença sistêmica rara, comparando com outras patologias reumatológicas como a Artrite Reumatóide (1), mais frequente no sexo feminino. (1,2) É caracterizada por inflamação do tecido conjuntivo da pele e tecidos, devido a uma resposta auto-imune contra a microvasculatura dos capilares, e consequente fibrose. (3,4) Esta resposta imunológica é mediada por macrófagos e linfócitos T *helper* 2 (Th2) produtores de citocinas, responsáveis pela ativação de miofibroblastos, com deposição de matriz extracelular. (4) Fatores genéticos contribuem para a susceptibilidade do indivíduo à doença, contribuindo para a heterogeneidade da apresentação clínica, em conjunto com fatores ambientais. (1)

Entre as suas manifestações clínicas, predominantemente relacionadas com a deposição de matriz extracelular (5), a destacar, o envolvimento cutâneo com esclerose - variável durante o curso da doença -, telangiectasias, calcinose e alterações da pigmentação; envolvimento vascular, sendo o fenómeno de *Raynaud* uma manifestação importante e precoce da doença em 95% dos doentes, em paralelo com a esclerose cutânea, e a ulceração digital em 50%, por fenómenos de isquémia; envolvimento cardíaco, tanto por alterações de condução elétrica e do miocárdio e pericárdio, como secundariamente a outras complicações da ES, como hipertensão pulmonar; envolvimento pulmonar inclui fibrose pulmonar e doença intersticial do pulmão; envolvimento do trato gastrointestinal, presente na grande maioria dos doentes, que pode afetar desde as estruturas mais proximais às mais distais, relacionadas com diminuição da motilidade e gastroparésia; envolvimento renal, como a crise renal esclerodérmica, uma emergência hipertensiva, ou outras manifestações com proteinúria e glomerulonefrites ANCA. Manifestações musculoesqueléticas, com artralguas e mialgias, podem surgir tanto no contexto da ES como em outra doença reumatológica concomitante. (1)

O diagnóstico é clínico, e fortemente sugestivo na presença de auto-anticorpos específicos (positivo em 50% dos doentes, embora 95% demonstre positividade para anticorpo-antinuclear) ou alterações concordantes com a patologia, por exemplo à capilaroscopia, que pode ter associação com a gravidade de progressão da doença consoante o padrão identificado (precoce, ativo ou tardio, sendo este último o que se associa a mais complicações). (1,4) Os critérios de classificação do *American College of*

Rheumatology/European League Against Rheumatism de 2013 (Tabela 1) são úteis para a realização deste diagnóstico. (1)

Tabela 1 - Critérios de classificação do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2013

Item	Sub-item(s)	Pontuação
Espessamento cutâneo dos dedos de ambas as mãos, com extensão proximal até à articulação metacarpofalangeana (critério suficiente)		9
Espessamento cutâneo dos dedos (contabilizar apenas a pontuação superior)	Edema (“ <i>puffy fingers</i> ”)	2
	Esclerodactilia	4
Lesões nas extremidades distais dos dedos	Úlceras digitais	2
	Cicatrizes digitais	3
Telangiectasias		2
Capilaroscopia anormal		2
Hipertensão arterial pulmonar e/ou doença intersticial pulmonar (pontuação máxima é 2)	Hipertensão arterial pulmonar	2
	Doença intersticial pulmonar	2
Fenómeno de <i>Raynaud</i>		3
Auto-anticorpos relacionados à esclerose sistémica (pontuação máxima é 3*)	Anti-centrómero	3
	Anti-topoisomerase I	
	Anti-RNA polimerase III	

Uma pontuação total superior ou igual a 9 é necessária para ser classificada como esclerose sistémica.

*Qualquer auto-anticorpo pontua 3 pontos mas não pode pontuar mais que 3 (raramente dois auto-anticorpos)

Osteoporose

A osteoporose (OP) é, por sua vez, uma doença óssea metabólica, com fatores de risco conhecidos como idade, sexo feminino, raça, índice de massa corporal (IMC) baixo, tabagismo, consumo excessivo de álcool e história familiar (2,3,6,7), caracterizada por

uma diminuição progressiva da densidade óssea e deterioração da arquitetura óssea, promovendo maior fragilidade e, conseqüentemente, um risco aumentado de fraturas e mortalidade associada. (3,6,8) Pode ocorrer, secundariamente, a outras doenças reumatológicas, devido a inflamação sistémica com ativação de osteoclastos, ao uso rotineiro de glicocorticóides, a atividade física diminuída, ou a condições que predisponham uma menor absorção de cálcio e metabolismo de vitamina D, conduzindo dessa forma a um desequilíbrio entre a formação e reabsorção óssea, favorecendo a sua reabsorção. (2,6,8) O seu diagnóstico é estabelecido através da medição da densidade mineral óssea (DMO) por absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA) (7), também referido como osteodensitometria. No entanto, informações acerca da própria microarquitetura, através do *trabecular bone score* (TBS), podem ser úteis na determinação da qualidade óssea (8) para assim aferir, em conjunto com a DMO, a fragilidade óssea. (8)

Atualmente, segundo a Norma N^o 001/2010 de 30/09/2010 (9), são indicações para realização de osteodensitometria em Portugal:

- mulheres com idade superior a 65 anos e homens com idade superior a 70 anos;
- mulheres pós-menopáusicas com idade inferior a 65 anos e homens com idade superior a 50 anos se apresentarem 1 factor de risco major ou 2 minor;
- mulheres pré-menopáusicas e homens com idade inferior a 50 anos apenas se existirem causas conhecidas de OP secundária ou factores de risco major.

Fisiopatologia

Em termos fisiopatológicos, a ES associa-se à OP por mecanismos de ativação osteoclástica, como é o caso da osteoprotegerina (que não só previne a diferenciação osteoclástica e, assim, a reabsorção óssea, quando ligado ao recetor RANKL, como também vascular, pela inibição da cicatrização de lesão vascular, quando em interação com o ligando TRAIL). Esta dualidade é regulada pela via da Wnt/beta-catenina que, no caso da ES, se demonstrou em alguns estudos desregulada, explicando a fibrose subjacente à patologia. (10) Por sua vez, a proteína Dickkopf-1 regula a remodelação óssea, por inibição da via da Wnt/beta-catenina, promovendo dessa forma a osteoclastogénese. Esta proteína encontra-se aumentada em níveis séricos elevados em alguns estudos, com destaque para os doentes com padrão tardio na capilaroscopia, com correlação negativa para valores de TBS. (11)

Outros estudos hipotetizam o papel da composição corporal na fisiopatologia da OP em doentes com ES, através do estímulo mecânico da massa magra na contração muscular, que promove a ação osteoblástica e a formação óssea (4), uma vez que a imobilização (2) e a sarcopenia (3), como complicações da doença, surgem também associadas a um maior risco.

Como referido anteriormente, o estado inflamatório sistémico, pela disfunção da microvasculura, pode contribuir para os mecanismos de destruição óssea pela deficiente circulação sanguínea com hipóxia e consequente isquémia do tecido ósseo. (12)

A deficiente absorção de nutrientes essenciais ao metabolismo ósseo e deficiente metabolismo da vitamina D, que pode estar comprometido não só ao nível da conversão em metabolitos ativos pela exposição solar, devido ao espessamento cutâneo, como também ao nível da absorção gastrointestinal (12,13), por complicações da doença com impacto na nutrição (3,12,13), é concordante com a perda de massa óssea pela má-absorção de vitamina D em doenças crónicas (2) e os níveis séricos de vitamina D que surgem diminuídos em vários estudos. (8,11,13) Este défice relaciona-se com várias manifestações clínicas (2), uma vez que a vitamina D parece atuar contra a atividade dos fibroblastos e também na indução de produção de metaloproteínases em alguns estudos *in vitro*, envolvidas na degradação da matriz extracelular. (13)

Apesar da corticoterapia estar relacionada a uma diminuição secundária da DMO, como já conhecido, o seu uso por curtos períodos de tempo não parece ter significado, enquanto que outros fármacos com possível efeito na atividade das hormonas sexuais (a destacar, a menopausa e a diminuição de estrogénios) podem contribuir indiretamente para o desenvolvimento de OP, como é o caso da ciclofosfamida. (2)

Objetivo do trabalho

Tendo em conta os mecanismos e fatores de risco descritos, doentes com ES surgem na literatura com um risco aumentado de redução da DMO, principalmente os doentes com a forma difusa da doença, de acordo com a meta-análise por *Chen J. et al* (12) contribuindo assim como complicação clínica da doença. Neste sentido, o presente estudo tem por objetivo principal caracterizar, numa população definida de doentes com ES, a prevalência de OP.

Materiais e métodos

Estudo observacional e retrospectivo da prevalência de OP numa amostra populacional selecionada.

Caracterização da amostra

Para realização deste estudo, a amostra populacional definida inclui os doentes com diagnóstico de ES seguidos, presente e anteriormente, na Consulta de Reumatologia da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (ULSCB), totalizando 25 indivíduos, incluindo indivíduos com o diagnóstico que faleceram previamente ao início do estudo.

Revisão de literatura

A priori da realização do estudo, foi desenvolvida uma pesquisa na base de dados *PubMed*, com o objetivo de conhecer a literatura existente respeitante à relação entre ES e OP.

A pesquisa foi realizada com base no uso de termos MeSH, combinando a pesquisa entre (osteopenia) OR "Bone Diseases, Metabolic"[Mesh]) AND "Scleroderma, Systemic"[Mesh] AND "rheumatology". Foi aplicado o filtro de pesquisa para resultados publicados nos últimos 5 anos, obtendo-se um total de 17 resultados. Pesquisa adicional foi realizada através da consulta das referências bibliográficas dos artigos selecionados.

Recolha de dados

Os dados foram recolhidos através da consulta dos respetivos processos clínicos dos doentes selecionados e organizados no programa *Microsoft Excel*.

Esta recolha foi autorizada pela Comissão de Ética e Conselho de Administração da ULSCB (anexo 1).

Variáveis em estudo

1. Variáveis quantitativas
 - a. idade atual
 - b. idade ao diagnóstico
 - c. idade à primeira manifestação clínica

- d. tempo de evolução entre primeira manifestação clínica e diagnóstico
- e. tempo de evolução de fenómeno de *Raynaud*
- f. PCR inicial
- g. VS inicial
- h. concentração sérica de vitamina D

2. Variáveis qualitativas

- a. classificação clínica
- b. sexo
- c. tabagismo ativo
- d. medicação imunossupressora
- e. corticoterapia
- f. anti-inflamatório não esteróide (AINE)
- g. tratamento vasodilatador
- h. inibidor da bomba de prótons (IBP)
- i. perfil imunológico
 - i. anticorpos antinucleares
 - ii. anticorpos anti-centrómero
 - iii. anticorpos anti-ScL70
 - iv. outros
- j. manifestação clínica inicial
- k. manifestações clínicas
 - i. fenómeno de *Raynaud*
 - ii. necrose digital
 - iii. espessamento cutâneo
 - iv. telangiectasias faciais
 - v. calcinose
 - vi. artralguas/artrite
 - vii. hipertensão pulmonar
- l. resultado de capilaroscopia
- m. resultado de DEXA
- n. tratamento anti-osteoporótico
- o. suplementação com vitamina D e cálcio

Análise de resultados

Dada a dimensão da amostra em estudo, foi realizada uma análise descritiva, avaliando-se a frequência absoluta e relativa, no que concerne às variáveis qualitativas, e a média, desvio-padrão e valores mínimos e máximos observados na amostragem, no que às variáveis quantitativas diz respeito.

Definições úteis

Definição de osteoporose

Define-se, de acordo com a Organização Mundial de Saúde e a Norma da Direção-Geral da Saúde N^o001/2010 de 20/09/2010 (9), tendo como valores de referência os valores médios de DMO por osteodensitometria, do colo do fêmur, 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 de concentração sérica de vitamina D

Define-se, de acordo com a Norma da Direção-Geral da Saúde N^o 004/2019 de 14/08/2019 (14), insuficiência de vitamina D como uma concentração plasmática com os valores entre 50-75 nmol/L ou 20-30 ng/mL no adulto, e deficiência de vitamina D como uma concentração plasmática inferior a 50 nmol/L ou inferior a 20 ng/ml no adulto.

Neste trabalho fez-se uma estratificação da diminuição da concentração plasmática de vitamina D em três graus de gravidade, definidos da seguinte forma:

- ligeiro, se a concentração plasmática superior a 20 ng/ml;
- moderado, se a concentração plasmática for entre 10 e 20 ng/ml;
- grave, se a concentração plasmática for inferior a 10 ng/ml.

Classificação clínica da Esclerose Sistémica

De acordo com a classificação proposta em 2001 por *LeRoy and Medsger* (15), existem quatro subtipos clínicos de ES, que foram utilizados neste trabalho para caracterização da amostra:

- pré-ES, na presença de fenómeno de *Raynaud* e alterações compatíveis à capilaroscopia e/ou autoanticorpos específicos de ES positivos;
- *ES sine scleroderma*, em doentes sem envolvimento cutâneo mas com alterações compatíveis à capilaroscopia, anticorpos anti-nucleares e envolvimento visceral;
- ES cutânea limitada, quando o envolvimento cutâneo é distal aos cotovelos, joelhos e clavículas e na face. Inclui síndrome de CREST (*calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly and telangiectasia*);
- ES cutânea difusa, quando o envolvimento cutâneo é proximal ou afeta o tronco.

Resultados

A amostra definida é constituída por vinte e cinco (25) indivíduos, com idade média atual de 61,1 anos (desvio padrão 16,5; [22,93]), entre os quais vinte e dois (22) são do sexo feminino (88,0%). Entre os indivíduos do sexo feminino, a idade média atual é de 63,0 anos (desvio padrão 15,6; [22,93]. A idade média ao diagnóstico é de 55,4 anos (desvio padrão 15,7; [18,87]), sendo que entre os indivíduos do sexo feminino a idade média é de 57,2 anos (desvio padrão 14,7; [18,87]). A idade média à primeira manifestação clínica é de 53,7 anos (desvio padrão 16,0; [18,87]), sendo que entre os indivíduos do sexo feminino a idade média é de 55,7 anos (desvio padrão 15,1; [18,87]). A média de intervalo de tempo entre primeira manifestação clínica e diagnóstico é de 1,68 anos (1 ano e 8 meses aproximadamente) (desvio padrão 2,51; [0,10]), sendo que entre os indivíduos do sexo feminino o intervalo médio é de 1,50 (1 ano e meio) (desvio padrão 2,56; [0,10]). O tempo de evolução de doença médio é de 5,70 anos (5 anos e 8 meses) (desvio padrão 5,50; [0,28]). Quatro são fumadores (16,0%), sendo que dois (2) desses são do sexo feminino (8,00%).

De entre os 25 elementos da amostra, dez (10) apresentam-se na forma “limitada” (40,0%), sendo que dois (2) com manifestações de síndrome de CREST (8,00%), seis (6) apresentam-se na forma difusa (24,0%) e oito (8) na forma “pré-esclerodermia” (32,0%). Adicionalmente, um (1) apresenta-se como *sine scleroderma* (4,00%). Relativamente ao perfil imunológico, vinte e cinco (25) dos doentes (100%) apresentam positividade para anticorpos antinucleares (ANA): oito (8) destes (32,0%) sem determinação do valor do título dos anticorpos e dezassete (17) com determinação do título (68,0%), variando entre 1/160 e 1/5120. Dezasseis (16) tinham anticorpos anti-centrómero positivos (64,0%), seis (6) para anticorpos anti-Scl70 (24,0%) e seis (6) para outros anticorpos (24,0%), entre os quais anticorpo anti-KU (n=1), anticorpo anti-PMSL75 (n=1), anticorpo anti-SSA (n=2, sendo que um (1) é SSA-Ro60 específico, e ainda com positividade para Ac. Anti-Gp210), anticorpo anti-RNA III (n=1) e anticorpo anti-SRP (n=1). Oito (8) realizaram capilaroscopia, dentro dos quais sete (7) obtiveram resultado compatível (87,5%).

Em dezassete (17) indivíduos, a manifestação clínica inicial foi fenómeno de *Raynaud* (68,0%), dois (2) espessamento cutâneo (8,00%), dois (2) artralguas (8,00%), dois (2) artralguas com sinais de sinovite (8,00%), um (1) calcinose *cutis* (4,00%) e um (1) telangiectasias (4,00%). A média da medição inicial de PCR é de 8,30 mg/L (desvio padrão 6,30; [1.60,29.1]), e de VS 20,8 mm1^{ah} (desvio padrão 11,6; [3,48]).

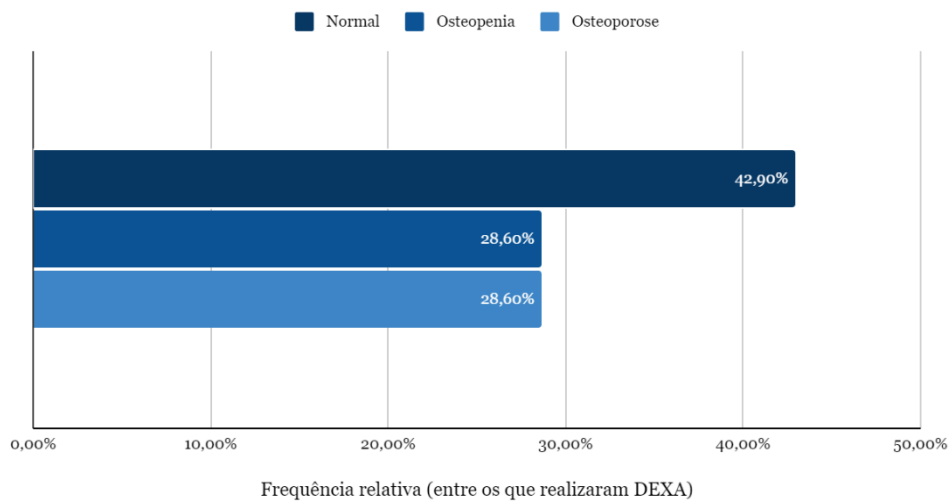
Relativamente a manifestações clínicas: estão presentes em dezanove (19) fenômeno de *Raynaud* (76,0%), com um tempo de evolução médio de 6,84 anos (6 anos e 10 meses aproximadamente) (desvio padrão 5,35; [1,24]), onze (11) espessamento cutâneo (44,0%), dez (10) artralguas/artrite (40,0%), sete (7) telangiectasias (28,0%), seis (6) hipertensão pulmonar (24,0%), cinco (5) necrose/ulceração digital (20,0%) e dois (2) calcinose (8,00%).

Dos 25 indivíduos da amostra, três (3) realizam medicação imunossupressora com metotrexato (MTX) (12,0%) e um (1) com azatioprina (4,00%). Seis (6) realizam hidroxicloroquina (HCQ) (24,0%). Quinze (15) realizam corticoterapia (60,0%), com uma dose média diária compreendida entre 2,5 e 10 mg. Cinco (5) realizam tratamento anti-inflamatório com AINE (20,0%). Quinze (15) realizam terapêutica vasodilatadora (60,0%), entre os quais nove (9) com pentoxifilina (60,0%), dois (2) com uma associação de pentoxifilina e nifedipina (13,3%), um (1) com sildenafil (6,67%), um (1) com nifedipina (6,67%), um (1) com amlodipina (6,67%) e um (1) com uma associação de pentoxifilina e amlodipina (6,67%). Quatro (4) realizam inibidor da bomba de prótons (IBP) (16,0%).

No que diz respeito ao metabolismo ósseo, catorze (14) realizaram DEXA (56,0%): oito (8) revelaram diminuição da DMO (57,1%), sendo que (4) se categorizam como osteopenia (28,6%) e quatro (4) OP (28,6%). Os restantes seis (6) revelaram valores normais (42,9%), como ilustrado na Figura 1. Dessa forma, apenas 16,0% da amostra tem OP (4 indivíduos em 25), tendo em conta a condicionante referida anteriormente. Apenas um (1) tem história de fratura prévia (4,00%), no corpo vertebral L1.

Apenas é conhecido o valor de vitamina D sérico inicial em 21 dos 25 doentes, sendo que o valor médio na amostra é de 15,9 ng/ml (desvio padrão 7,25; [4.2,32]). Verifica-se que vinte (20) indivíduos da amostra tem valor inferior ao limite considerado normal (30 ng/ml), ou seja, a grande maioria possui déficit desta vitamina (80,0%), contabilizando: sete (7) indivíduos com um déficit grave (28,0%) de vitamina D, oito (8) moderado (32,0%) e cinco (5) ligeiro (20,0%).

Figura 1 - Resultados de osteodensitometria



Três (3) realizam ou realizaram tratamento anti-osteoporótico no passado (12,0%), entre os quais dois (2) com bifosfonatos (8,00%) e um (1) com denosumab (4,00%), como ilustrado na figura 2. Quinze (15) realizam suplementação de vitamina D (60,0%): seis (6) com calcifediol (24,0%) e nove (9) com colecalciferol (36,0%). Sete (7) dos que realizam colecalciferol fazem concomitantemente suplementação com cálcio+vitamina D (28,0%), como ilustrado na figura 3.

Figura 2 - Terapêutica anti-osteoporótica

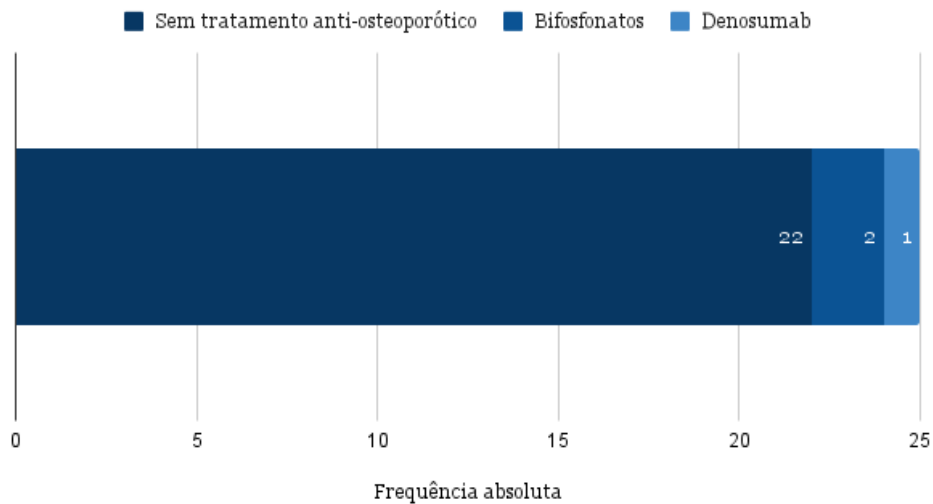
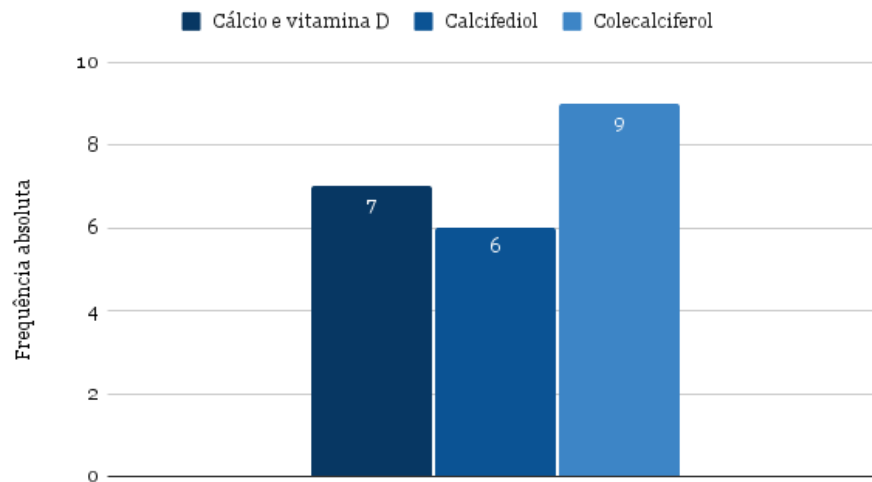


Figura 3 - Suplementação



Verifica-se que, entre os oito (8) doentes que apresentam diminuição da DMO (osteopenia e OP), três (3) se apresentam na forma difusa da doença, quatro (4) na forma limitada (um destes CREST) e um (1) *sine scleroderma*. Dos oito (8), sete (7) são do sexo feminino e três (3) são fumadores (um dos quais do sexo masculino). A idade média atual é de 67,9 anos (67 anos e, aproximadamente, 11 meses) (desvio-padrão 7,90) e apresentam média de 6,40 anos de evolução da doença (aproximadamente 6 anos e 5 meses) (desvio-padrão 2,40). Três (3) realizam HCQ e dois (2) medicação imunossupressora (um com MTX e outro com azatioprina). Seis (6) realizam corticoterapia. A média da medição inicial de PCR entre estes indivíduos é de 9,90 mg/L (desvio padrão 5,70), superior à média considerando a amostra na sua totalidade, e de VS 19,0 mm1^{ah} (desvio padrão 11,9), inferior à da amostra. Apenas um (1) dos oito apresentava uma concentração de vitamina D sérica adequada (12,5%).

Entre os quatro (4) doentes com OP definida, todos apresentam serologias imunológicas positivas; todos apresentam positividade para ANA sendo dois (2) pacientes com positividade para anticorpo anti-centrómero. Entre os quatro (4) que se apresentam com osteopenia, todos têm ANA positivo, sendo que um (1) tem anticorpos anti-Ku positivo, outro anticorpo anti-centrómero, dois (2) anticorpos anti-Scl70 positivos.

Relativamente a tratamento anti-osteoporótico, entre os quatro (4) doentes com o diagnóstico de OP, apenas dois (2) se encontravam a fazer tratamento para o mesmo, um com bifosfonato, outro com denosumab, sendo que este último se encontrava também a realizar suplementação com cálcio + vitamina D e com colecalciferol. O primeiro paciente referido não aceitou a realização de suplementação, e tem valor sérico

de vitamina D inicial normal (32,0 ng/mL). O terceiro doente a realizar tratamento anti-osteoporótico, com bifosfonato, não realizou DEXA, porém tem um déficit grave de vitamina D (8,00 ng/mL) a realizar suplementação com cálcio + vitamina D. Dois (2) dos doentes com diagnóstico de OP não realizam tratamento anti-osteoporótico, um deles sem valor conhecido de vitamina D, nem a realizar suplementação; outro, com um déficit ligeiro (25,0 ng/mL), a realizar suplementação com calcifediol.

Entre os quatro (4) doentes com o diagnóstico de osteopenia, dois possuem déficit moderado de vitamina D (respetivamente: 11,0 ng/mL, a realizar suplementação com calcifediol, e 20,0 ng/mL, a realizar suplementação com colecalciferol), um desconhece-se valor sérico de vitamina inicial, a realizar suplementação com colecalciferol, e o último déficit grave (7,50 ng/mL), também a realizar colecalciferol.

Entre os que têm um resultado normal na DEXA, num doente é desconhecido o valor de vitamina D sérica e não aceitou realizar suplementação; dois têm déficit moderado de vitamina D (respetivamente: 18,3 ng/mL, que não aceitou suplementação, e 18,7 ng/mL, a realizar colecalciferol); dois têm déficit grave (7,70 ng/mL, a realizar colecalciferol, e 8,80 ng/mL, que não aceitou suplementação).

Tabela 2 - Caracterização da amostra

	Variáveis quantitativas		
	Média	Desvio-padrão	[mínimo, máximo]
Idade atual (anos)	61,1	16,5	[22,93]
Idade atual entre o sexo feminino (anos)	63,0	15,6	[22,93]
Idade ao diagnóstico (anos)	55,4	15,7	[18,87]
Idade ao diagnóstico entre o sexo feminino (anos)	57,2	14,7	[18,87]
Idade à primeira manifestação clínica (anos)	53,7	16,0	[18,87]
Idade à primeira manifestação clínica, entre o sexo feminino (anos)	55,7	15,1	[18,87]
Intervalo de tempo entre primeira manifestação clínica e diagnóstico (anos)	1,68	2,51	[0,10]
Intervalo de tempo entre primeira manifestação clínica e diagnóstico, entre o sexo feminino (anos)	1,50	2,56	[0,10]
Tempo de evolução de fenómeno de Raynaud	6,84	5,35	[1,24]
PCR inicial (mg/L)	8,30	6,30	[1,60,29,1]
VS inicial (mm ³ h)	20,8	11,6	[3,48]
Vitamina D sérica inicial (ng/mL)	15,9	7,25	[4,2,32]

Osteoporose e metabolismo ósseo na Esclerose Sistêmica

Variáveis qualitativas			Frequência absoluta	Frequência relativa, em %	
Subtipo	Pré-esclerose sistêmica		8	32,0	
	Esclerose sistêmica <i>sine scleroderma</i>		1	4,00	
	Esclerose sistêmica cutânea limitada		10	40,0	
	Esclerose sistêmica cutânea difusa		6	24,0	
Sexo feminino			22	88,0	
Tabagismo ativo			4	16,0	
Tabagismo ativo e do sexo feminino			2	8,00	
Perfil imunológico	Anticorpos antinucleares		25	100	
	Anticorpos anti-céntromero		16	64,0	
	Anticorpos anti-Scl70		6	24,0	
	Outros	Anti-KU		1	
		Anti-PMSL75		1	
		Anti-RNA III		1	
		Anti-SRP		1	
Anti-SSA		2			
Manifestação clínica inicial	Fenómeno de Raynaud		17	68,0	
	Espessamento cutâneo		2	8,00	
	Artralgias		2	8,00	
	Artralgias com sinais de sinovite		2	8,00	
	Calcinose cutis		1	4,00	
	Telangiectasias		1	4,00	
Manifestações clínicas	Fenómeno de Raynaud		19	76,0	
	Espessamento cutâneo		11	44,0	
	Artralgias/artrite		10	40,0	
	Telangiectasias		7	28,0	
	Necrose digital		5	20,0	
	Calcinose		2	8,00	
	Hipertensão pulmonar		6	24,0	
Terapêutica imunomoduladora	Metotrexato		3	12,0	
	Azatioprina		1	4,00	
	Hidroxicloroquina		6	24,0	
	Corticóides		15	60,0	
	AINE		5	20,0	
Tratamento sintomático	IBP		3	12,0	
	Vasodilatação (n=15)	Pentoxifilina		9	60,0
		Pentoxifilina+nifedipina		2	13,3
		Sildenafil		1	6,67
		Nifedipina		1	6,67
		Amlodipina		1	6,67
		Pentoxifilina+amlodipina		1	6,67
Resultado de capilaroscopia (n=8)				87,5	
(n=25)			7	28,0	

Discussão

No presente estudo, verifica-se uma maior proporção de doentes do sexo feminino (88,0%), concordante com outros estudos em que se verifica uma frequência relativa superior em relação ao sexo masculino - 86,1% (3), 71,7% (6), 36 dos 44 indivíduos (81,8%) (2), 89% (16), 88,6% (7) e 88,4% (17).

A média de idade atual é de 61,1 anos, também concordante com outros estudos - 62,2 (3), 64,7 (4), 64,1 (2), 58,4 (16), 62,4 (7) e 64,5 (17), sendo que no estudo realizado por *Hu Z., et al.* a idade média dos doentes é menor, de 54,0 anos (6). A média de idade atual no estudo realizado por *Ruaro B. et al.*, cuja amostra é composta apenas por indivíduos do sexo feminino, é de 56,9 anos (11), aproximada à média entre os indivíduos do sexo feminino deste estudo, de 63,0 anos. A frequência de fumadores na amostra é de 16,0%, sendo que existem estudos com prevalência de tabagismo na mesma ordem - 11,9% (3), 25,4% (16) e 24,3% (7).

Os indivíduos incluídos na amostra apresentam-se mais frequentemente na forma *limitada* (40,0%), seguida da forma de *pré-esclerodermia* (32,0%), e da forma *difusa* (24,0%), comparável com frequências relativas em outros estudos existentes, em que a forma limitada é mais frequente que a difusa (76,5% vs 23,6% (3), 75% vs 25% (2), 54/70 vs 16/70 (7) e 72,4% vs 27,5% (17)), excepto no trabalho por *Panopoulos S. et al.*, em que é a forma difusa a mais frequente (55% vs 45% (16)). A ter em conta que nos últimos artigos referidos a forma de *pré-esclerodermia* não é tida em conta na classificação clínica da doença.

Vinte e cinco doentes (25) apresentam positividade nas serologias imunológicas (100%), sendo que 100% apresentam títulos de ANA positivos, frequência acima dos estudos avaliados - 75% (2) e 92,7% (17). Os anticorpos anti-centrómero são os segundos mais frequentemente positivos neste trabalho, em 64,0% dos indivíduos, acima do valor 54,3% dos doentes, no estudo por *Fauny M. et al.* (7). Neste trabalho, apenas oito dos indivíduos tinham realizado capilaroscopia até à data, sendo que seriam compatíveis com o diagnóstico em 87,5%, concordante também com o trabalho anteriormente mencionado por *Fauny M. et al.*, em que 46 dos 52 indivíduos que teriam realizado o exame (88,5%) e tinham resultado compatível. (7)

A manifestação clínica inicial mais frequente foi o fenómeno de *Raynaud* em 68,0% dos indivíduos, sendo esta também a manifestação clínica mais prevalente na

amostra, presente em 76,0% dos indivíduos, à semelhança do estudo por *Bimal G. et al*, em que o fenómeno de *Raynaud* está presente na grande maioria dos doentes (97,5%) (3), enquanto que as artralguas surgem com maior frequência no estudo por *Fauny M. et al* (82,9%) (7) e as úlceras digitais no trabalho de *Talotta R. et al.* (23,1%). (17)

Neste trabalho verificou-se que apenas 14 (56,0%) dos vinte e cinco doentes (25) seleccionados tinham DEXA realizada. No estudo por *Bimal G. et al* apenas 42,6% dos doentes da coorte australiana, predominantemente do sexo feminino, tinham feito DEXA no decorrer do período do estudo (3). No caso deste trabalho, esta percentagem poderá ser justificada, em parte, pelas normas de orientação clínica vigentes em Portugal para a prescrição de DEXA, mas também pelo julgamento clínico do reumatologista perante presença ou não de fatores de risco. Dos 14 doentes com resultado de DEXA, 57,1% apresentam-se com diminuição da densidade mineral óssea, quatro (28,6%) com osteopenia e quatro (28,6%) com OP (sendo que uma destas quatro apresentou uma fratura vertebral em L1 - OP grave). Tais frequências são comparáveis com outros estudos realizados, em que a percentagem de OP na amostra eram de 33,0% em (3), 24,0% em (16) e 33,3% em (17); apenas no trabalho por *Fauny M. et al.* se verifica uma frequência de OP inferior, de 7,1%, na amostra. (7)

Neste estudo, apesar da pequena proporção de doentes com diminuição de DMO, verifica-se uma alta proporção de défice de vitamina D nos doentes com diagnóstico de ES. Tendo em conta o papel conhecido e já referido desta molécula no metabolismo ósseo, poderá ser relevante a sua monitorização em doentes com risco aumentado de sofrer patologia óssea. Dessa forma, qualquer indivíduo que estivesse em défice para a mesma teria indicação para realização de suplementação, como verificado neste trabalho, segundo a Norma da Direção-Geral da Saúde N^o 004/2019 de 14/08/2019. (14) Essa mesma suplementação pode ser importante na prevenção de diminuição de DMO, o que poderá justificar a reduzida proporção de doentes com OP ou osteopenia neste trabalho.

Tendo em conta o número reduzido de doentes na amostra deste estudo, qualquer associação entre fatores de risco conhecidos ou manifestações da doença e a DMO não é estatisticamente relevante. Ainda assim, na amostra estudada verifica-se uma idade atual média superior, bem como uma média superior no que toca aos anos de evolução de doença, entre os indivíduos com diminuição da DMO, o que poderá estar de acordo com os achados do estudo de *Bimal G. et al* sobre a influência da idade aumentada

e maior duração de doença (3), e do trabalho de *Horváth Á. et al*, em que os doentes com OP tinham idade mais avançada. (2)

Verifica-se que a maioria dos doentes com diminuição da DMO eram do sexo feminino e que usavam corticoterapia, numa dose não superior a 10 mg diários para controlo de sintomas, por mais de três meses. Apesar do uso prolongado de corticóides ser um fator de risco conhecido para a OP (3), no mesmo estudo por *Bimal G. et al* obteve uma correlação negativa entre a toma de prednisolona, independentemente da duração, e a OP, pelo que coloca em hipótese de tal se dever a uma idade menor verificada nestes doentes. No nosso estudo não é possível estabelecer uma correlação, pelo motivo supramencionado inerente à reduzida amostragem, e tendo em conta que esta é uma medicação usada por 60,0% da amostra para controlo de sintomas sistémicos da ES.

Adicionalmente, entre os indivíduos cujo resultado de DEXA demonstrava diminuição da DMO, estavam incluídos doentes que realizam terapêutica imunossupressora, com MTX e azatioprina, bem como HCQ. Poderá colocar-se a hipótese de, pela necessidade de realizarem este tipo de medicação para controlo da atividade inflamatória característica da doença, exista um aumento da susceptibilidade para a diminuição da DMO como já referido anteriormente, e colocado como hipótese por *Chen J. et al* (12)

Limitações do estudo

A principal limitação do presente estudo prende-se com a reduzida dimensão da amostra, que impossibilitou a realização de uma análise estatística inferencial e, desse modo, o estabelecimento de correlações entre as variáveis estudadas, por não virem a ser significativas e representativas para toda a população. Outra limitação relaciona-se com o facto de uma percentagem considerável (44,0%) dos doentes incluídos na amostra não ter realizado uma DEXA no decurso da doença. Tal, poderá ser ultrapassado através de uma metodologia diferente para a realização do estudo, que neste caso foi retrospectivo e observacional, através da colheita de informação de processos clínicos de Reumatologia. Apesar disso, em Portugal, a prescrição de DEXA é determinada por normas de orientação clínica, mas também pelo julgamento clínico do reumatologista perante presença ou não de fatores de risco, descritos na mesma Norma.

Adicionalmente, não foram avaliados os exames imagiológicos dos doentes de forma a avaliar a presença de fraturas assintomáticas pelo que, por exemplo, a frequência de fraturas induzida pela corticoterapia poderá estar subestimada.

Conclusão

Neste estudo, constituído por vinte e cinco pacientes com o diagnóstico de ES, objetivou-se que 32,0% têm diminuição da DMO. Não foram estabelecidas correlações entre as variáveis estudadas tendo em conta a diminuta dimensão da amostra. Mais estudos são necessários neste âmbito com amostras maiores e com metodologias que permitam um estudo mais preciso.

À data da realização deste trabalho, este será o segundo estudo realizado em Portugal sobre a relação da ES com a OP (18). Apesar de não ter uma conclusão no objetivo principal a que se propôs, foi demonstrada uma alta prevalência de défice de vitamina D na amostra (80,0%). Sendo esta uma molécula importante no metabolismo ósseo, poderá ser importante a realização de mais estudos no sentido de determinar a importância da prevenção desde défice vitamínico na prevenção de OP e osteopenia, na ES.

Bibliografia

1. Hughes DM, Herrick PAL. Systemic sclerosis. *Br J Hosp Med*. Setembro 2019;80(9):530-536. doi: 10.12968/hmed.2019.80.9.530.
2. Horváth Á, Végh E, Pusztai A, Pethő Z, Hamar A, Czókolyová M, et al. Complex assessment of bone mineral density, fracture risk, vitamin D status, and bone metabolism in Hungarian systemic sclerosis patients. *Arthritis Research & Therapy*. 2019; 21 (1):274. doi: 10.1186/s13075-019-2072-y.
3. Bimal G, Sahhar J, Savanur M, Ngian S. Screening rates and prevalence of osteoporosis in a real-world, Australian systemic sclerosis cohort. *Int J Rheum Dis*. Fevereiro 2022; 25(2):175-181. doi: 10.1111/1756-185X.14254.
4. Paolino S, Gotelli E, Goegan F, Casabella A, Ferrari G, Patane M, et al. Body composition and bone status in relation to microvascular damage in systemic sclerosis patients. *J Endocrinol Invest*. fevereiro de 2021;44(2):255–64. doi: 10.1007/s40618-020-01234-4.
5. Pagkopoulou E, Arvanitaki A, Daoussis D, Garyfallos A, Kitas G, Dimitroulas T. Comorbidity burden in systemic sclerosis: beyond disease-specific complications. *Rheumatol Int*. setembro de 2019;39(9):1507–17. doi: 10.1007/s00296-019-04371-z.
6. Hu Z, Xu S, Lin H, Ni W, Yang Q, Qi J, et al. Prevalence and risk factors for bone loss in Southern Chinese with rheumatic diseases. *BMC Musculoskelet Disord*. dezembro de 2020;21(1):416. doi: 10.1186/s12891-020-03403-1.
7. Fauny M, Bauer E, Albuissou E, Perrier-Cornet J, Deibener J, Chabot F, et al. Vertebral fracture prevalence and measurement of the scanographic bone attenuation coefficient on CT-scan in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int*. outubro de 2018;38(10):1901–10. doi: 10.1007/s00296-018-4139-5.
8. Ruaro B, Casabella A, Paolino S, Pizzorni C, Alessandri E, Serio C, et al. Correlation between bone quality and microvascular damage in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)*. Setembro 2018; 57(9):1548-1554. doi: 10.1093/rheumatology/key130.
9. Direção Geral da Saúde. Prescrição da Osteodensitometria na Osteoporose do Adulto [Internet]. 2010 [citado 21 de dezembro de 2022]. Norma: 001/2010. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/prescricao-da-osteodensitometria-na-osteoporose-do-adulto.pdf>
10. Taylan A, Birlik M, Kenar G, Toprak B, Gundogdu B, Gurler O. Osteoprotegrin interacts with biomarkers and cytokines that have roles in osteoporosis, skin fibrosis, and vasculopathy in systemic sclerosis: a potential multifaceted relationship between OPG/RANKL/TRAIL and Wnt inhibitors. *Modern Rheumatology*. Julho 2019;

- 29(4):619-624. doi: 10.1080/14397595.2018.1500736.
11. Ruaro B, Casabella A, Paolino S, Pizzorni C, Ghio M, Serio C, et al. Dickkopf-1 (Dkk-1) serum levels in systemic sclerosis and rheumatoid arthritis patients: correlation with the Trabecular Bone Score (TBS). *Clin Rheumatol*. Novembro 2018; 37(11):3057-3062. doi: 10.1007/s10067-018-4322-9.
 12. Chen J, Lei L, Pan J, Zhao C. A meta-analysis of fracture risk and bone mineral density in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. Abril 2020; 39(4):1181-1189. doi: 10.1007/s10067-019-04847-0.
 13. Perazzi M, Gallina E, Manfredi GF, Patrucco F, Acquaviva A, Colangelo D, et al. Vitamin D in Systemic Sclerosis: A Review. *Nutrients*. 21 de setembro de 2022;14(19):3908. doi: 10.3390/nu14193908.
 14. Direção Geral da Saúde. Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D [Internet]. 2019 [citado 21 de dezembro de 2022]. Norma: 004/2019. Disponível em: https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/08/Prevencao-e-tratamento-da-carencia-de-Vit-D_2019.pdf
 15. Hachulla E, Launay D. Diagnosis and Classification of Systemic Sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. abril de 2011;40(2):78–83. doi: 10.1007/s12016-010-8198-y.
 16. Panopoulos S, Tektonidou M, Drosos A, Liossis S, Dimitroulas T, Garyfallos A, et al. Prevalence of comorbidities in systemic sclerosis versus rheumatoid arthritis: a comparative, multicenter, matched-cohort study. *Arthritis Research & Therapy*. Dezembro 2018; 20(1):267. doi: 10.1186/s13075-018-1771-0.
 17. Talotta R, Bongiovanni S, Letizia T, Rigamonti F, Atzeni F, Benucci M, et al. The role of klotho in systemic sclerosis. *Reumatismo*. 21 de dezembro de 2017;69(4):156–63. doi: 10.4081/reumatismo.2017.987.
 18. Garcia S, Fernandes BM, Ganhão S, Rato M, Pinheiro F, Terroso G, et al. Bone mineral density and fracture risk in a cohort of Portuguese systemic sclerosis patients. *ARP Rheumatology* 2022;2:179-180. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35810378/>

Anexos

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



Documento: Submissão do pedido de autorização para a realização de estudo retrospectivo

Assunto: Pedido de parecer para a realização do estudo "Osteoporose e metabolismo ósseo na Esclerose Sistémica"

Requerente: Ana Catarina Carvalho Oliveira

Título: "Osteoporose e metabolismo ósseo na Esclerose Sistémica" cujo objetivo é estudar a prevalência de osteoporose dentro de um grupo definido de doentes de uma unidade de reumatologia

Investigador: Ana Catarina Carvalho Oliveira

População do Estudo: Grupo de doentes com diagnóstico de Esclerose Sistémica

Serviço onde decorre o estudo: Serviço de Reumatologia

Data do pedido: datado no HAL a 03/01/2023

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, E.P.E, 10 de fevereiro de 2023

A Comissão de Ética