



Universidade Federal do Amazonas
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Departamento de Apoio à Pesquisa
Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica – PIBIC

**“AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES OSTEOMETABÓLICAS EM PACIENTES
COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO
ARAÚJO LIMA”**

Manaus, 30 de Julho de 2015



Universidade Federal do Amazonas
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Departamento de Apoio à Pesquisa
Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica - PIBIC

**“AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES OSTEOMETABÓLICAS EM PACIENTES
COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO
ARAÚJO LIMA”**

Trabalho organizado pelo
Acadêmico Henrique Santos
de Almeida sob orientação da
Profa. Dr^a. Sandra Lúcia
Euzébio Ribeiro.

Manaus, 30 de Julho de 2015

1. Título

Avaliação das alterações osteometabólicas em pacientes com Espondilite Anquilosante atendidos no Ambulatório Araújo Lima

2. Introdução

A Espondilite Anquilosante (EA) é uma doença inflamatória multissistêmica com acometimento articular e extra-articular. Afeta principalmente as articulações do esqueleto axial, em especial a articulação sacroilíaca. O processo inflamatório e a artrite destrutiva das articulações costovertebrais, apofisárias e sacroilíacas levam a dor e rigidez progressiva da coluna vertebral, do tórax e da pelve. Além disso, têm sido descritas complicações oculares, cardiovasculares, renais, neurológicas e pulmonares. (KANATHUR, 2010). EA faz parte da família das espondiloartrites (EpA) soronegativas, que não apresentam o fator reumatoide (FR), e compartilham as mesmas características clínico-patológicas e condições genéticas. (TAUROG, 2013).

A osteoporose (OP) é um distúrbio osteometabólico caracterizado pela diminuição da densidade mineral óssea, acompanhada da deterioração microarquitetural do tecido ósseo, com consequente aumento da fragilidade óssea e susceptibilidade à fratura com trauma mínimo (CBO, 2002). Tal patologia se tornou um dos maiores problemas de saúde pública (CARVALHO *et al.*, 2004), gerando um grande impacto na queda da qualidade de vida e sobrevida desses pacientes. A maior incidência de OP atinge mulheres da raça branca ou asiática, magras, de baixa estatura, relato de menopausa precoce e com história familiar de OP e/ou fraturas (NAMS, 2010).

Essa doença vem a ser uma complicação comum na EA, com incidência de até 62%, e aumenta com a idade e duração da doença, podendo contribuir com aumentado mortalidade e morbidade nos pacientes portadores de EA devido as fraturas e deformidades da coluna vertebral. Mas o diagnóstico de OP na coluna vertebral nesta condição pode ser dificultado pela formação de ossos novos que interfere com a avaliação da densidade mineral óssea (DMO) (Bessant e Keat, 2002).

3. Objetivos

3.1 Objetivo Geral

Descrever o perfil osteometabólico dos pacientes com Espondilite Anquilosantes do Ambulatório Araújo Lima (AAL) no período de Agosto 2014 a Maio de 2015, na cidade de Manaus – Amazonas.

3.2 Objetivos Específicos

3.2.1 Identificar as alterações radiológicas da coluna vertebral e articulação sacroilíaca, e classificar fraturas vertebrais através do método semiquantitativo de Genant (GENANT *et al.*, 1993) nos pacientes com diagnóstico de EA.

3.2.2 Avaliar as alterações na densitometria óssea na população de estudo;

3.2.3 Avaliar alterações laboratoriais.

4. Revisão Bibliográfica

Uma das principais dificuldades em analisar os dados densitométricos dos pacientes portadores de EA é a neoformação óssea característica da doença. Atualmente começou a ser estudada a possibilidade, pois, de utilizar a tomografia computadorizada nesse caso, técnica essa que ainda necessita de ajustes, porém mostrou-se demasiadamente promissora (EMOHARE *et al.*, 2015). Mesmo com a dificuldade nessa análise, é de extrema valia e fortemente recomendado continuar com os métodos atuais para detectar precocemente alterações de osteopenia e osteoporose em pacientes portadores dessa espondiloartrite soronegativa, tendo em vista que estes são frequentemente acometidos por fraturas vertebrais pela rigidez vertebral e pela perda da visão periférica (FATEMI *et al.*, 2014).

A espondilite anquilosante possui um comportamento individualizado em cada paciente, porém sabe-se que altos valores de PCR, BASMI e BASFI e pacientes do sexo masculino são considerados atualmente fatores de risco para baixa densidade mineral óssea (FATEMI *et al.*, 2014). No entanto, o tratamento em fase precoce com alendronato, visando reduzir a perda óssea, não se mostrou eficaz quando comparado com grupo placebo controle (KHABAZZI *et al.*, 2014)

5. Material e Métodos

Serão incluídos na pesquisa os pacientes com diagnóstico de espondilite anquilosante pelos critérios modificados de New York (VAN DER LINDEN *et al.*, 1984) atendidos no Ambulatório Araújo Lima no período de Agosto de 2014 a Maio de

2015, na cidade de Manaus-AM, que tenham idade igual ou acima de 18 anos e que concordem em participar do estudo através do TCLE, excluindo-se principalmente as outras formas de espondiloartrites.

Para o estudo, sendo este retrospectivo e transversal, os pacientes que concordarem em participar serão avaliados e submetidos à anamnese e exame físico detalhados, visando caracterizar o tipo de comprometimento articular e manifestações clínicas da EA. Todos serão submetidos a exame físico completo e responderão a um questionário, que possui tantos dados epidemiológicos, hábitos de vida, história medicamentosa, exames complementares e físico e as métricas próprias da EA (BASDAI , BASFI , BASMI, m-SASSS, ASDAS-VHS e ASDAS-PCR).

Analisar-se-ão as radiografias dos segmentos colunares e da articulação sacroilíaca de acordo com o método semiquantitativo de Genant, objetivando classificar e identificar fraturas vertebrais (GENANT *et al.*, 1993). Anotar-se-ão dados de prontuários obtidos em consultas passadas dos pacientes que concordarem em participar do presente estudo.

6. Análise Estatística

Para a análise descritiva dos dados quantitativos, serão utilizados a média, mediana, desvio-padrão e proporções para variáveis categóricas, além do teste qui-quadrado de Pearson. Serão considerados estatisticamente significantes valores com $p < 0,05$. Os dados são digitalizados em planilha Excel 2010, Microsoft ®, com as análises estatísticas feitas no software epiinfo 7.0.

7. Resultados

Participaram do estudo 53 pacientes com diagnóstico de Espondilite Anquilosante, sendo 42 (79,25%) do sexo masculino e 11 (20,75%) do sexo feminino. O teste de proporções não indicou diferença significativa na distribuição de homens e mulheres. Encontrou-se idade média de $45,92 \pm 11,10$ anos. Do total analisado, apenas 14 (26,42%) possuíam história de EA na família (Tabela 1).

Tabela 1: Distribuição segundo o perfil demográfico dos 53 pacientes com diagnóstico de Espondilite Anquilosante atendidos no AAL – Manaus/AM

Variáveis	N	(%)	Média ± DP
Idade			45,92 ± 11,10
10 - 20 anos	1	1,89	
20 - 40 anos	15	28,3	
40 - 60 anos	30	56,6	
60 - 80 anos	7	13,21	
Mais de 80	-	-	-
Sexo			
Feminino	11	20,75	-
Masculino	42	79,25	-
Raça			
Amarelo	1	1,89	-
Branco	4	7,55	-
Negro	2	3,77	-
Pardo	46	86,79	-
História Familiar de EpA			
Sim	14	26,42	-
Não	39	73,58	-

Em relação ao estilo de vida, verificou-se que 50 (94,34%) pacientes fazem consumo regular de café, assim como 40 (75,47%) afirmam consumirem leite regularmente e 46 (86,79%) relatam consumo de verduras, em especial a couve. Na mesma análise foi verificado que o consumo de derivados do leite é feito por 54,72% dos pacientes, no caso de iogurtes, e 64,12% no caso de queijos.

A maioria dos pacientes (62,66%) afirmou realizar atividade física regular. Em relação ao tabagismo somente 2 (3,77%) fumavam e apenas 5 (9,62%) pacientes relataram etilismo. No que diz respeito à exposição solar, 30 (56,60%) pacientes

relatam exposição frequente, dito na ocasião da entrevista como 15 minutos de sol por dia (Tabela 2).

Tabela 2: Avaliação dietética e hábitos de vida dos 53 pacientes com diagnóstico de Espondilite Anquilosante atendidos no AAL – Manaus/AM

Variáveis	N	%
Dieta (/dia)		
Café		
Sim	50	94,34
Não	3	5,66
Leite		
Sim	40	75,47
Não	13	24,53
Verduras		
Sim	46	86,79
Não	7	13,21
Dieta (/semana)		
Iogurte		
Sim	29	54,72
Não	24	45,28
Queijos		
Sim	34	64,15
Não	19	35,85
Atividade Física		
Sedentário	33	62,26
Não sedentário	20	37,74
Tabagismo		
Sim	2	3,77
Não	51	96,23
Etilismo		
Sim	5	9,43
Não	48	90,56
Exposição Solar		
Sim	30	56,60
Não	23	43,40

A forma clínica mais encontrada entre os pacientes foi a mista (60,38%), seguida pela axial (32,08%) e periférica (7,55%) (Tabela 3).

Tabela 3: Forma Clínica dos 53 pacientes com diagnóstico de Espondilite Anquilosante atendidos no AAL – Manaus/AM

Forma Clínica	N	(%)
Axial	17	32,08
Mista	32	60,38
Periférica	4	7,55
Total	53	100%

Dos pacientes que realizaram densitometria óssea, 31 (56,16%) se encontravam dentro da faixa de normalidade na análise da lombar, enquanto 36 (64,58%) e 39 (68,88%) estavam na mesma faixa ao serem analisados colo e fêmur, respectivamente (Tabela 4).

Tabela 4: Densitometria Óssea 53 pacientes com diagnóstico de Espondilite Anquilosante atendidos no AAL – Manaus/AM

Densitometria Óssea	L1-L4		Colo		Fêmur	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Normal	31	56,16	36	64,58	39	68,88
Osteopenia	16	33,33	12	25	13	28,80
Osteoporose	6	12,50	5	10,41	1	2,22

*L1-L4: Lombar

No grupo entrevistado, apenas 2 (3,77%) apresentaram fraturas prévias e 12 (22,64%) possui histórico familiar de Osteoporose (Tabela 5).

Tabela 5: Fraturas e histórico familiar de osteoporose dos 53 pacientes com diagnóstico de Espondilite Anquilosante atendidos no AAL – Manaus/AM

Variáveis	N	(%)
Fraturas		
Sim	2	3,77
Não	51	96,23
Histórico Familiar de Osteoporose		
Sim	12	22,64
Não	41	77,36

Em relação ao exame de HLA-B27, realizados em 17 pacientes, encontrou-se positividade do alelo em 14 casos (82,36%) . (Tabela 6).

Tabela 6: Distribuição dos 17 de 53 pacientes com Espondilite Anquilosante que realizaram HLA-B27.

Realizaram HL-B27	N	(%)
Positivo	14	82,36
Negativo	3	17,64

Dentre as métricas, o BASDAI médio ficou em 2,71, com desvio padrão de 2,92, enquanto o BASFI ficou em 5,52, o BASRI em 7,24, o ASDAS-VHS em 2,10, o ASDAS-PCR em 1,77, o BASMI em 4,53 e o mSASSS em 24 (Tabela 7).

Tabela 7: Avaliação das Métricas dos 53 pacientes com diagnóstico de Espondilite Anquilosante atendidos no AAL – Manaus/AM

Métrica	Média ± DP	Mediana
BASDAI	2,71 ± 2,92	2
BASFI	5,52 ± 8,46	5,10
ASDAS – VHS	2,10 ± 0,91	1,96
ASDAS-PCR	1,77 ± 1,04	1,50
BASRI	7,24 ± 4,27	7
BASMI	4,53 ± 2,56	4
mSASS	24 ± 14,41	18

Quando analisamos as doenças associadas aos pacientes portadores de EA, a doença mais frequente foi a hipertensão arterial (30,19%), seguida pela fibromialgia (15,09%) e a osteoartrite (13,21%) (Tabela 8).

Tabela 8 : Antecedentes patológicos e/ou doenças associadas dos 53 pacientes com diagnóstico de Espondilite Anquilosante atendidos no AAL – Manaus/AM.

Variáveis	n	%	Variáveis	n	%
Doenças endócrinas			Doenças reumatológicas		
Hipertiroidismo	-	-	Fibromialgia	8	15,09
Diabetes	4	7,55	AR	-	
Hiperparatiroidismo	-	-	OA	7	13,21
Outras	2	3,78	Outras	3	5,67
Doenças gastrointestinais			Doenças outras		
Hepática	5	7,55	Calculose Renal	2	3,77
Gastrectomia	-	-	Hipertensão arterial	16	30,19
Doença intestinal	-	-	ICC	-	
Outras	4	92,45	Pneumopatias	3	5,66
			Mieloma Múltiplo	-	-
			Neoplasias	1	1,89
			Outras	6	11,32

A classe de fármacos mais utilizada previamente pelos pacientes do estudo foi a dos glicocorticoides (32,07%), seguida pelo metotrexato (22,64%) (Tabela 9).

Tabela 9: Uso Prévio de Medicamentos dos 53 pacientes com diagnóstico de Espondilite Anquilosante atendidos no AAL – Manaus/AM.

Medicamentos	N	(%)
Cálcio	6	11,32%
Bifosfonatos	4	7,54%
Glicocorticóides	17	32,07%
Metotrexato	12	22,64%

Ao analisarmos o perfil laboratorial dos pacientes, evidenciou-se uma média de cálcio 8,26, fósforo 5,80, fosfatase alcalina 114,74, calciúria de 24 horas 90,3, PTH 29,22 e vitamina D 32,46 (Tabela 10). Ressalta-se que, no entanto, nem todos os pacientes realizaram os exames descritos na tabela.

No título tem que colocar a quantidade dos que fizeram

Tabela 10: Exames Laboratoriais dos pacientes com diagnóstico de Espondilite Anquilosante atendidos no AAL – Manaus/AM

Dosagens Laboratoriais	Número de Exames Realizados	Média ± DP
Cálcio (Ca)	49	8,26 ± 2,72
Fósforo (P)	12	5,80 ± 1,90
Fosfatase Alcalina	48	114,74 ± 63,83
Calciúria/24 horas	4	90,3 ± 50,3
Creatinina	51	2,79 ± 14,32
PTH	24	29,22 ± 13,84
Glicose	49	92,92 ± 18,51
Leucócitos Totais	49	7887 ± 2743
25OHD	5	32,46 ± 12,67
Ureia	50	40,53 ± 52,94

Sobre as 11 pacientes do sexo feminino, apenas 5 estão no período pós-menopausa, sendo 4 destas naturais e 1 cirúrgica (histerectomia total). A maioria dos pacientes ficou apresenta um IMC na faixa de sobrepeso (52,83%). No que diz respeito

a tempo até diagnóstico, encontrou-se a média de 7,89 anos contados desde o início dos sintomas.

8. Discussão

Ao analisarmos os resultados, é possível inferir que a nossa casuística reflete a descrita na maioria das literaturas: paciente do sexo masculino, na faixa de 40 a 60 anos, HLA-B27 positivo e com comprometimento misto.

Chama-se atenção para o fato de que apenas dois possuíam fraturas prévias, mas somente um apresentou fratura vertebral visível em radiografia. Quando feita a análise pelo método semiquantitativo de Genant, este apresentava fratura em acunhamento grau 1 em vértebra torácica baixa (T11).

No que diz respeito à densitometria, o resultado encontrado reflete uma realidade: o método utilizado para tal análise acaba por superestimar a densidade mineral óssea, em especial na região lombar, tendo em vista que ocorre mineralização patológica de ligamentos, facetas articulares e formação de sindesmófitos, todos estes característicos da EA, fornecendo um resultado falsamente dentro da normalidade. Somado a isso, temos o fato de que alguns pacientes, por complicações da doença, apresentam prótese no quadril, o que leva a análise densitométrica para o terço distal do rádio. Tais casos não foram levados em consideração quando na análise estatística.

Sobre o perfil laboratorial desses pacientes, nota-se que, segundo análise do valor médio obtido em cada exame, existe uma normocalcemia, associada a hiperfosfatemia, um aumento na concentração sérica de creatinina e uma queda nos valores de vitamina D, com os demais exames dentro dos respectivos valores de referência. Infere-se, pois, que os pacientes apresentam um possível aumento no sequestro de cálcio, evidenciado pelo aumento do fosfato sérico e confirmado pela calcemia. Embasado pelo nível normal de paratormônio, conclui-se que tal quadro ocorre pela doença *per se*, não por um possível hiperparatireoidismo primário ou secundário. Os níveis normais de fosfatase alcalina indicam um *turnover* ósseo normal, ressaltando-se que foram encontrados pacientes com valores quatro vezes acima do limite superior de referência, não sendo estes, no entanto, a regra, apenas a exceção. Como bem mostra a literatura atual, as alterações osteometabólicas iniciais na espondilite anquilosante pouco são evidenciadas pelos exames de cálcio e fosfato sérico seguido de fosfatase alcalina. Existem marcadores mais específicos de *turnover* ósseo,

porém os mesmos são de difícil acesso, principalmente pelo seu elevado custo, e se encontram em fase de estudo.

A diminuição nos níveis de vitamina D reflete a deficiência que ocorre pela própria EA. No entanto, permaneceu a dúvida acerca da etiologia da creatinina aumentada nesses pacientes, possivelmente relacionada à elevada nefrotoxicidade dos antiinflamatórios não esteroidais tão utilizados no controle da doença.

Na análise das métricas, observou-se que a maioria dos pacientes não se encontram em atividade da doença segundo o índice BASDAI. No entanto, os índices ASDAS-PCR e ASDAS-VHS indicam que os pacientes se encontram em atividade moderada.

A principal limitação do presente estudo foi a dificuldade de acesso aos exames complementares, desde exames laboratoriais de rotina até os de imagem, acarretando num possível viés para a análise dos resultados, tendo em vista que não reflete fielmente a realidade dos participantes do estudo. Tornam-se necessário novos estudos a fim de elucidar o perfil mais detalhado desses pacientes, em especial no que diz respeito aos exames complementares.

9. Citação e Referências Bibliográficas

BESSANT, R.; KEAT A. How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Journal of Rheumatology*. 2002.

CONSENSO BRASILEIRO DE OSTEOPOROSE (CBO). Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; Sociedade Brasileira de Reumatologia; Sociedade Brasileira de Climatério; Sociedade Brasileira de Osteoporose; Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica; Conselho Federal de Medicina. Artigo original. *Revista Brasileira de Reumatologia*. v. 42, n. 6, 2002.

CARVALHO, C.; FONSECA, C.; PEDROSA, J. Educação para a saúde em osteoporose com idosos de um programa universitário: repercussões. *Caderno de Saúde Pública*, v. 20, n. 3, 2004.

EMOHARE, O. *et al.* Opportunistic Computed Tomography Screening Shows a High incidence of Osteoporosis in Ankylosing Spondylitis Patients with acute vertebral fractures. *Journal of Clinical Densitometry*; 2015.

FATEMI, G. *et al.* Spine fractures in ankylosing spondylitis: A case report and review of imaging as well as predisposing factors to falls and fractures. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*; 2014.

GENANT, H.K. *et al.*; Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *Journal of Bone and Mineral Research*; 1993;

GEUSENS, P.; LEMS, W.F. Osteimmunology and osteoporosis; *Arthritis Res Ther*, 2011;

KHABBAZI, A. *et al.* Alendronate Effect on the Prevention of Bone Loss in early stages of ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Iran Red Crescent Medical Journal*; 2014.

KANATHUR, N; LEE-CHIONG T.; Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis; *Clin Chest Med*. 2010

NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY (NAMS). Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*, 2010;

VAN DER LINDEN, S.; VAN DER HEIJDE, D.; Ankylosing spondylitis: clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* 24:663-76, 1998;

VAN DER LINDEN, S, VALKENBURG, H; CATS, A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*, 1984;

ROUX, C.; Osteoporosis in inflammatory joint disease; Osteoporos Int 22; 421-433; 2011;

SINGH, Hatinder Jeet et al. Study of bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. Journal Of Clinical And Diagnostic Research, Delhi, v. 7, n. 12, p.2832-2835, dez. 2013;

TAUROG, Joel D. Espondiloartrites. In: LONGO, Dan L et al. Medicina Interna de Harrison. 18. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013;

WORLD HEALTH ORGANIZATION; WHO Scientific group on the assessment of osteoporosis at primary care level – Summary Meeting Report – Brussels, Belgium, May 2004; Genebra – Suíça; 2007.