

ACTIVIDADE DA DOENÇA NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO; VALOR DA DETECÇÃO ECOGRÁFICA DE LÍQUIDO EM CAVIDADES SEROSAS E ESTUDO DAS PROPRIEDADES ERITROCITÁRIAS

Capela S^{1,3}, Navalho M^{2,3}, Marques A², Duarte I¹, Távora I¹, Queiroz V², Saldanha C³, Martins e Silva J³

ABSTRACT

Disease activity: the role of ultrasound detection of fluid in serosal cavities and correlation with haemorheological parameters

Background: In Systemic Lupus Erythematosus (SLE) there is a relation between ascites and pleural effusions and the presence of widespread vasculitis and local immune complex formation. Vascular manifestations associated with SLE include vasculopathy, thromboembolism and premature atherosclerotic vascular disease, being unknown the role of haemorheological factors in this context. The purpose of this work was to correlate a disease activity index of SLE (SLEDAI) with the presence or absence of pleural, pericardial or peritoneal fluid as well as with the principal haemorheological determinations.

Methods: 28 unselected patients with confirmed diagnosis of SLE were included in the study. The control group was comprised of 20 healthy subjects matched for sex and age.

Ultrasonography exams were performed in all patients and the following parameters of blood rheology were determined in 10 patients: Blood viscosity, plasma viscosity, red cell aggregation, red cell deformability and membrane fluidity. Pearson's χ^2 test with Yate's correction for continuity and Mann-Whitney U test were used for statistical analysis.

Results: Out of the 28 patients (93% females, mean age 30.5 years), 15 patients (53.4%) had pericardic, pleural or peritoneal fluid, with an average SLEDAI of 11.1. In the group of patients without effusions, average SLEDAI was statistically lower, of 5.5 ($p < 0.005$). There was a correlation between the presence of an effusion and SLEDAI levels higher than 10

1 Serviço de Reumatologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa

2 Serviço de Imagiologia Geral, Hospital de Santa Maria, Lisboa

3 Instituto de Biopatologia Química da Faculdade de Medicina de Lisboa – Unidade de Biopatologia Vascular do Instituto de Medicina Molecular

($p=0.005$). The rheologic evaluation performed revealed a tendency for an association between high SLEDAI levels and high levels of plasmatic viscosity and erythrocytary aggregation, as well as with low levels of membrane fluidity.

Conclusions: In SLE, the presence of effusions is associated with a high disease activity as manifested by elevated SLEDAI, and can by itself be a relevant parameter in patient management. Haemorheological determinations are abnormal in patients with high SLEDAI scores, a finding that needs to be confirmed and may have a huge impact on the understanding of thromboembolic complications and accelerated atherosclerosis in SLE.

RESUMO

Introdução: No Lupus Eritematoso Sistémico (LES) está demonstrada a relação entre a presença de derrames pleurais e ascite e a existência de vasculite e formação de complexos imunes. As manifestações vasculares do LES incluem vasculopatia, tromboembolismo e aterosclerose prematura, sendo desconhecido o papel dos factores hemorreológicos neste processo. O objectivo do presente trabalho foi correlacionar um índice de actividade da doença (SLEDAI) com a presença ou ausência de derrame pleural, pericárdico ou peritoneal, assim como com os valores dos principais factores hemorreológicos.

Métodos: Foram incluídos no estudo 28 doentes com diagnóstico confirmado de LES e 20 controlos saudáveis. Todos os doentes foram submetidos a estudo ecográfico e 10 doentes a estudo hemorreológico: viscosidade plasmática, viscosidade sanguínea, agregação eritrocitária, deformabilidade eritrocitária e fluidez membranar. A análise estatística efectuada consistiu no teste de Pearson's χ^2 com correção de Yate's para variáveis contínuas e Mann-Whitney U.

Resultados: Do total de 28 doentes (93% do sexo feminino, idade média de 30.5 anos), 15 doentes (53.4%) tinham derrame pericárdico, pleural ou peritoneal, com um SLEDAI médio de 11.1. Este valor de SLEDAI era estatisticamente inferior ao do grupo de doentes sem derrame ($p<0.05$), existindo uma correlação entre presença de derrame e valores de SLEDAI superiores a 10 ($p=0.005$). A avaliação hemorreológica demonstrou uma tendência para valores elevados de SLEDAI estarem associados a uma diminuição da fluidez membranar e a um aumento da viscosidade sanguínea e da agregação eritrocitária.

Conclusões: No LES, a presença de derrames está associada a elevada actividade da doença (SLEDAI). As alterações hemorreológicas terão que ser confirmadas mas poderão ajudar a explicar algumas complicações do LES, como o tromboembolismo e a aterosclerose acelerada.

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistémico (L.E.S.) consiste numa doença reumática crónica do grupo das doenças do tecido conjuntivo ou conectivopatias, na qual os tecidos e as células são lesados por auto-anticorpos patogénicos e por complexos imunes, geradores de fenómenos de vasculite.^{1,2,3} Noventa por cento dos doentes são mulheres, habitualmente em idade reprodutiva.¹

Além da evidência histológica de vasculite em vasos da pleura e peritônio nestes doentes, foi também demonstrada a presença de imunoglobulinas e depósitos de complementos nas mesmas localizações.⁴ A ultrassonografia é o método não invasivo disponível na prática clínica mais simples e sensível para determinar a presença de líquido pleural, pericárdico e peritoneal. É sobretudo útil na detecção de derrames de reduzidas dimensões.^{5,6,7,8}

O L.E.S. caracteriza-se pela presença de uma síndrome inflamatório sistémico, estando associado a um aumento de eventos cardiovasculares cuja prevalência é cerca de 5 vezes superior à da população em geral.^{9,10} Sabe-se que estes doentes têm aterosclerose prematura e que a inflamação crónica contribui para a aterogénese, independentemente dos factores de risco tradicionais.¹¹

O papel dos factores reológicos na patogénese das fases iniciais da aterosclerose é bem conhecido na população em geral,¹² tendo sido evidenciadas diversas anomalias em trabalho anterior do nosso grupo.¹³ Contudo permanece ainda controverso o papel das alterações hemorreológicas e da microcirculação no processo acelerado de aterosclerose de doentes com L.E.S.^{14,15,16} Por outro lado, mesmo na

ausência de doenças associadas como o Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos, verifica-se nestes doentes um maior risco trombo-embólico.¹⁷

OBJECTIVO

O objectivo deste estudo foi relacionar o valor do principal índice de actividade do Lúpus Eritematoso Sistémico, “Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index” (S.L.E.D.A.I.), com os valores obtidos para os parâmetros hemorreológicos em estudo, bem como com a presença ou ausência de líquido em cavidades serosas.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo e população estudada: O presente trabalho consistiu num estudo prospectivo, realizado por uma equipa multidisciplinar de um hospital central e universitário, o Hospital de Santa Maria em Lisboa (H.S.M.). Foram seleccionados aleatoriamente 28 doentes provenientes da consulta de Lúpus Eritematoso Sistémico, do Serviço de Reumatologia do referido hospital. Previamente à realização do estudo, foi obtido de todos os participantes após explicação detalhada um consentimento informado inscrito, sendo de destacar que o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética do H.S.M.

Considerámos como parâmetro de inclusão a existência de quatro dos onze critérios de diagnóstico de LES do Colégio Americano de Reumatologia (actualização de 1997). Os doentes foram classificados por dois reumatologistas em conjunto relativamente à

sua actividade da doença, recorrendo ao método validado mais utilizado na prática clínica, o “Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index” (S.L.E.D.A.I.).^{18,19} Este índice corresponde à soma de 8 parâmetros clínicos, com ponderações diferentes considerados presentes se observados na altura da visita ou nos 10 dias anteriores: presença de convulsão, psicose, síndrome cerebral orgânica, alterações da visão, cefaleia lúpica, acidente vascular cerebral, vasculite, artrite, miosite, cilindros urinários, hematúria, proteinúria, piúria, rash de novo, alopecia, úlceras mucosas, pleuresia, pericardite, diminuição do complemento, aumento dos anticorpos Anti-DNA, febre, trombocitopenia e leucopenia.²⁰

Todos os doentes foram submetidos a avaliação ecográfica, por um único radiologista experiente nessa área, com vista à detecção de líquido pleural, pericárdico ou peritoneal. O exame ultrassonográfico torácico para detecção de derrame pleural foi efectuado sistematicamente na posição sentada e decúbito. A sonda utilizada tinha uma frequência de 3.75 MHz, tendo o exame sido repetido com uma sonda de 8.75 MHz de frequência. O exame ecográfico abdominal para detecção de ascite foi efectuado na posição deitada, com uma sonda de frequência de 3.75 MHz. A avaliação ultrassonográfica cardíaca para detecção de derrame pericárdico foi realizada em decúbito lateral esquerdo, com uma sonda de 3.75 MHz, utilizando as janelas para esternal esquerda, apical e sub-costal.

O trabalho laboratorial foi desenvolvido no Instituto de Biopatologia Química, Unidade de Biopatologia Vascular (unidade funcional do Instituto de Medicina Molecular) da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Utilizaram-se como parâmetros reológicos a viscosidade sanguínea e plasmática, a agregação eritrocitária, a deformabilidade eritrocitária e a fluidez membranar, tendo sido utilizadas técnicas padronizadas internacionalmente.^{21,22,23,24}

Análise estatística: A análise estatística foi efectuada utilizando o teste χ^2 de Pearson com correcção de Yate para a continuidade e o teste de Mann-Whitney U (SPSS 10.0, Inc.)

RESULTADOS

No presente estudo foram avaliados 28 doentes, 26 doentes do sexo feminino e 2 do sexo masculino, com idade média de 30.5 anos.

Todos os doentes foram submetidos a estudo ecográfico, sendo que 15 doentes (53,4%) apresentavam líquido pericárdico, pleural ou peritoneal (Figura 1). Nestes, o S.L.E.D.A.I. médio era de 11.1. Pelo contrário, no grupo de doentes em que não se identificou líquido em nenhuma cavidade serosa, o SLEDAI médio era bastante inferior, de 5.5. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,005$) (Figura 2).

Verificou-se também que a presença de líquido está associada a índices de S.L.E.D.A.I. superiores a 10 ($p=0,005$).

A avaliação hemorreológica foi efectuada apenas em 10 doentes, devido à existência de critérios de exclusão para estudo reológico nos restantes, nomeadamente ausência de acessos venosos periféricos, presença de Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos secundário (segundo critérios de Sapporo) e hábitos etanólicos moderados a graves. Nos doentes avaliados, verificou-se uma tendência

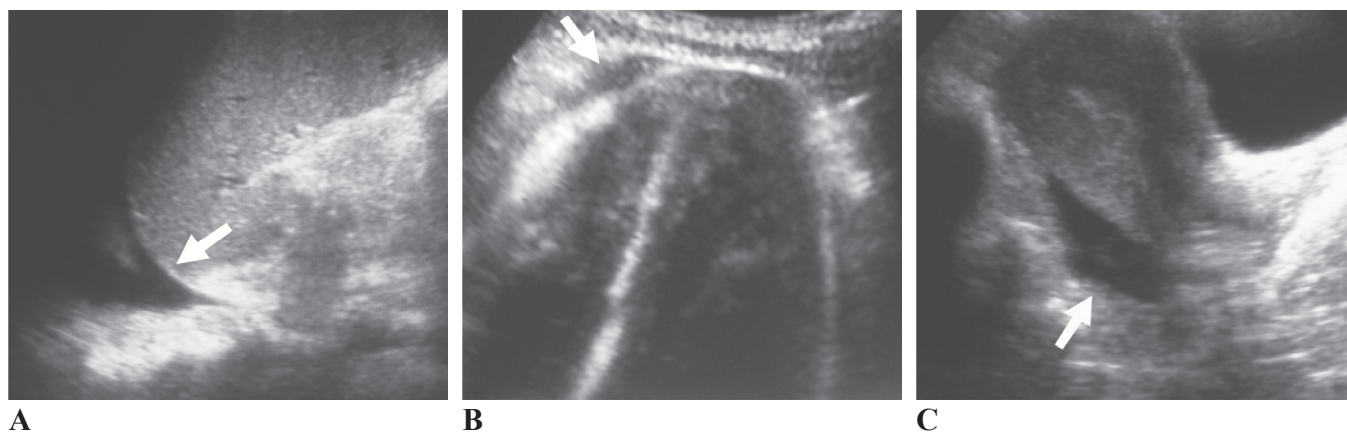


Figura 1. A – Derrame pleural; B – Derrame pericárdico; C – Derrame peritoneal (ascite)

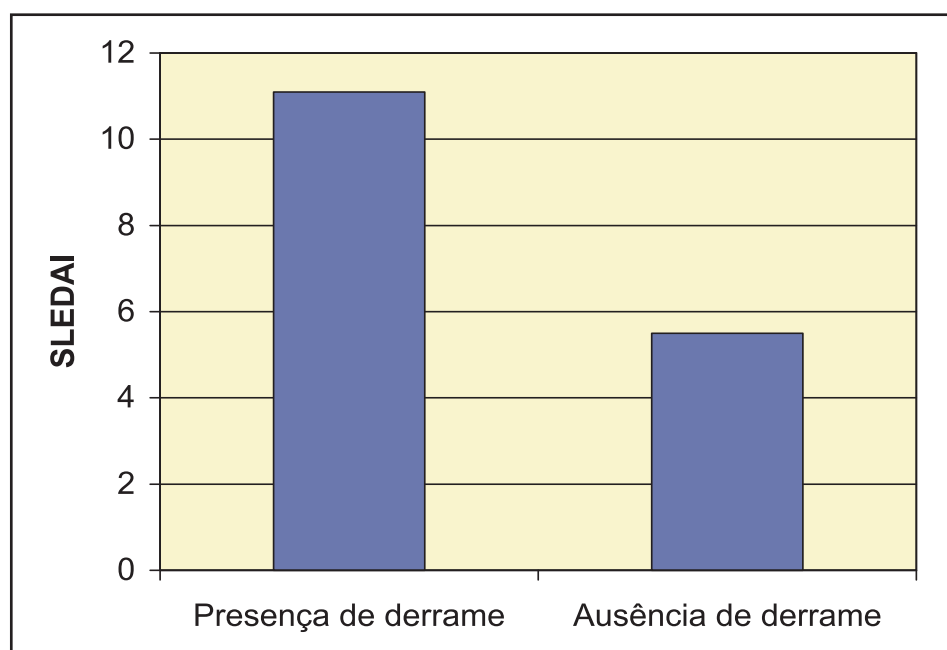


Figura 2. Relação entre a actividade da doença (S.L.E.D.A.I) e a presença de derrame (pleural, pericárdico ou abdominal) em doentes com L.E.S.

para índices elevados de S.L.E.D.A.I. estarem associados a um aumento da viscosidade plasmática (VP) e da agregação eritrocitária (AE), bem como a uma diminuição da fluidez membranar (FM). Os parâmetros hemorreológicos foram também determinados em 20 controlos saudáveis, provenientes da mesma área e com características demográficas semelhantes (Tabela 1).

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Estudos anteriores demonstraram que a pleuresia ocorre em 50% dos doentes com L.E.S., a pericardite em 30 a 50% dos doentes, verificando-se menos frequentemente a presença de inflamação peritoneal. A presença de serosite nestes territórios acompanha-se por vezes de presença de derrame local, contudo a relação provável entre a presença

	VP (mPas)	AE (sd)	FM (sd)
Controlos	1.24	14.0	0.331
Doentes com S.L.E.D.A.I <10	1.27	14.5	0.311
Doentes com S.L.E.D.A.I > 10	1.34	17.3	0.300

Tabela 1. Avaliação da viscosidade plasmática (VP), agregação eritrocitária (AE) e fluidez membranar (FM) em doentes com L.E.S. e num grupo de controlos com características demográficas semelhantes.

ou ausência deste derrame e a actividade da doença nunca foi estabelecida.

Neste trabalho, comprovámos que a presença de líquido em cavidades serosas está associada a uma maior actividade da doença, demonstrado por um valor de S.L.E.D.A.I mais elevado, traduzindo provavelmente um maior grau de inflamação. Sendo o S.L.E.D.A.I um parâmetro decorrente de múltiplas variáveis clínicas, de demorada aplicação, a existência de um só factor cuja presença traduza elevada actividade da doença terá seguramente importante impacto clínico nos seguimento destes doentes.

Por outro lado, trabalhos realizados no passado revelaram que existe uma relação entre a presença de derrame pleural e ascite e o processo de vasculite, sobretudo no que respeita à formação de complexos imunes locais, com depósito de imunoglobulinas e complemento. O mesmo fenómeno de deposição de auto-anticorpos é responsável por lesões da membrana eritrocitária e alterações reológicas, pelo que é interessante correlacionar a actividade da doença com parâmetros hemorreológicos.

O presente estudo hemorreológico realizado ficou limitado em termos de avaliação estatística pelo facto de apenas 10 doentes terem efectuado a avaliação analítica. Apesar desta limitação importante, é evidente desde já nestes resultados preliminares obtidos a partir de uma amostra pequena, uma clara tendência para aumento da viscosidade sanguínea global em doentes com

L.E.S., particularmente naqueles com maior S.L.E.D.A.I. Demonstra-se também uma associação não estatisticamente significativa entre S.L.E.D.A.I aumentado e valores elevados de agregação eritrocitária e fluidez membranar. Por este motivo, pensamos que o aumento da amostra poderá revelar resultados estatisticamente significativos, tendo em conta as alterações que se esboçaram no presente estudo. As alterações na viscosidade plasmática e na agregação eritrocitária poderão ser explicadas pelo já demonstrado aumento das concentrações de fibrinogénio e das restantes proteínas plasmáticas.

A fluidez membranar é um índice funcional que reflecte as características estruturais e dinâmicas da membrana eritrocitária, traduzindo o grau de estabilidade e o movimento de fosfolípidos ao longo da bicamada da membrana. Este estudo demonstrou que os doentes com doença mais activa (S.L.E.D.A.I. mais elevado) têm tendência para ter menor fluidez membranar, estratificando-os num grupo de maior risco vascular.

CONCLUSÕES

A presença de líquido pleural, pericárdico ou peritoneal em doentes com L.E.S. é um indicador de elevada actividade da doença. Tratando-se a ultrasonografia de um método não invasivo e sensível, deverá ser considerada a sua

aplicação periódica em todos os doentes com esta patologia, de forma sistemática. Sendo as propriedades reológicas eritrocitárias importantes determinantes do fluxo sanguíneo e da microcirculação, poderá assim existir alguma relação entre as anomalias identificadas e a tendência tromboembólica e aterosclerose acelerada conhecidas no L.E.S.

No futuro, e com base nestes resultados, é fundamental realizar estudos reológicos abrangendo um maior número de doentes, subdividindo-os em 2 grupos, consoante possuam ou não Síndrome de Anticorpos Anti-Fosfolípidos associado. Para melhor comparação, será ainda útil obter resultados a partir de um maior número de controlos saudáveis proveniente da mesma área, estratificados por risco cardiovascular. É ainda importante efectuar posteriormente num grupo de doentes com lúpus um estudo que analise a avaliação ecográfica seriada, para determinar o período de tempo médio ideal entre cada exame ultrassonográfico, e a necessidade de observar por rotina os três territórios descritos (pleural, pericárdico e peritoneal), ou apenas um destes. Tal terá certamente um forte impacto na prática clínica, no que respeita a uma aplicação sistemática no seguimento destes doentes.

BIBLIOGRAFIA

- Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15.ª ed. Mc Graw Hill, USA, 2001; 1922-25.
- Queiroz V. Reumatologia Clínica. 1.ª Ed. LIDEL, Portugal, 1998; 247-51.
- Queiroz V. Reumatologia 2 – Clínica e Terapêutica das Doenças Reumáticas I. 1.ª ed. LIDEL, Portugal, 2002; 54.
- Schocket AL, Lain D, Kohler PF, Steigerwald J. Immune complex vasculitis as a cause of ascites and pleural effusions in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1978; 5(1):33-8.
- Rumack C, Wilson S, Charboneau J. Diagnostic Ultrasound. 2.ª Ed. Mosby, USA, 1998; 577.
- Tsai T, Yang P. Ultrasound in the diagnosis and management of pleural disease. *Curr Opin Pulm Med*, 2003; 9(4):282-90.
- Chongtham DS, Singh MM, Kalantri SP, Pathak S, Jain AP. Accuracy of clinical manoeuvres in detection of minimal ascites. *Indian J Med Sci*, 1998; 52(11):514-20.
- Triller J, Stampfel G, Schneekloth G, Fishedick AR. Sonography in pericardial effusion. *Radiol*, 1981; 21(3):144-9.
- Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Seythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976; 60:221-5.
- Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, *et al.* Age-specific incidence rate of myocardial infarction and angina in woman with systemic lupus erythematosus: comparison with Framingham study. *Am J Epidemiol* 1997; 145:408-15.
- Esdale JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, *et al.* Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2331-7.
- Puniyani RR, Ajmani R, Kale PA. Risk factors evaluation in some cardiovascular diseases. *J Biomed Eng*, 1991; 13:441.
- Cardoso LM, Pereira Silva J, Santos AI, Freitas JP, Alves Matos AC, Moreira C, Viana-Queiroz M, Martins e Silva J. Haemorheological and microcirculatory changes in systemic lupus erythematosus. *Rev Port Hemorheol*, 1989; 3(Sup 2):211-6.
- Roman MJ, Shanker BA, Davis A, *et al.* Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349:2399-409.
- Enst E, Hein A, Meurer M, Ruzicka T. Blood rheology in lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 1991; 50(10):710-2.
- Kao A, Sabatine S, Manzi S. Update on vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*, 2003; 15(5):519-27.
- Stoltz JF, Donner M. Importance of erythrocyte aggregation. *Hemorheology*, 1987; 7:15.
- Gladman DD. Indicators of disease activity, prognosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*, 1994; 6:487-92.
- Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, *et al.* Cross-cultural validation of three disease activity indices in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1992; 19:608-11.
- Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, *et al.* Sensitivity to changes of three disease activity indices: international validation. *J Rheumatol*, 1994; 21:1468-71.
- Ruef P. The shear stress diffractometer rheodyn SSD for determination of erythrocyte deformability. Sensitivity to detect abnormal erythrocyte deformability. *Clin Hemorheol*, 1996; 16:749-52.
- Wenby RB, Pfafferoth C, Whittingstall P, Meiselman HJ. Determination of red cell deformation via measurement of light transmission through RBC suspensions under shear. *Clin Hemorheol*, 1992; 12:841-56.
- Ramplung M, Martin G. A comparison of the myrenne erythrocyte aggregometer with older techniques for estimating erythrocyte aggregation. *Clin Hemorheol*, 1989; 9:41-6.
- Harkness J. A new instrument for measurement of plasma viscosity. *Lancet*, 1963; 2:280.