

**Verônica Maria Pinho Pessôa Melo**



**Fraturas em Crianças e Adolescentes Atendidos em Hospital de  
Trauma do Recife: Associação com Uso Prévio de  
Glicocorticoides?**

**Recife  
2016**

Veronica Maria Pinho Pessôa Melo

**Fraturas em Crianças e Adolescentes Atendidos em Hospital de  
Trauma do Recife: Associação com Uso Prévio de  
Glicocorticoides?**

Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde,  
do Centro de Ciências da Saúde da  
Universidade Federal de Pernambuco,  
para a obtenção do título de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

Co-orientador: Prof. Marcelo Tavares Viana

**Recife  
2016**



**VERÔNICA MARIA PINHO PESSÔA MELO**

**FRATURAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ATENDIDOS EM HOSPITAL DE  
TRAUMA DO RECIFE: ASSOCIAÇÃO COM USO PRÉVIO DE  
GLICOCORTICOIDES?**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de MESTRE em CIÊNCIAS DA SAÚDE.

Aprovado em: 01/07/2016

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>o</sup>. José Ângelo Rizzo (Presidente)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>o</sup>. João Guilherme Bezerra Alves (Examinador Externo)  
IMIP/FPS/ Universidade de Pernambuco

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cláudia Diniz Lopes Marques  
(Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

# UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

UFPE



## REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

## VICE-REITOR

Professora Florisbela de Arruda Camara e Siqueira Campos

## PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Ermani Rodrigues de Carvalho Neto

## CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DIRETOR

Prof. Nicodemos Teles de Pontes Filho

## PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

## COORDENADOR

Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

## VICE-COORDENADOR

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho

## **CORPO DOCENTE**

Prof<sup>ª</sup>. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof<sup>ª</sup>. Ângela Luiza Pinto Duarte

Prof. Ary Gomes Filho

Prof. Brivaldo Markman Filho

Prof. Bruno Severo Gomes

Prof<sup>ª</sup> Cláudia Diniz Lopes Marques

Prof. Décio Medeiros Peixoto

Prof. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

Prof. Edgar Guimarães Victor

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

Prof<sup>ª</sup> Emília Chagas Costa

Prof<sup>ª</sup> Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira

Prof. José Ângelo Rizzo

Prof<sup>ª</sup> Lucila Maria Valente

Prof. Lúcio Villar Rabelo Filho

Prof. Marcelo Renato Guerino

Prof. Marcelo Tavares Viana

Prof. Paulo Sérgio Ramos Araújo

Prof<sup>ª</sup> Patrícia Érika de Melo Marinho

Prof<sup>ª</sup> Romualda Castro do Rêgo Barros

Prof. Sandro Gonçalves de Lima

Prof<sup>ª</sup> Simone Cristina Soares Brandão

*Dedico esta dissertação de Mestrado:*

*à Deus, pelo seu Amor e Luz;*

*aos meus saudosos e queridos pais, Guilherme e Rosilda Alves Pessoa, exemplos de vida e dedicação, fonte de amor e incentivo constante;*

*ao meu esposo, Sérgio Murilo, e aos meus filhos amados Marina Maria e Rodrigo Sérgio, por existirem em minha vida, pelo amor e compreensão com as minhas ausências, assegurando o meu porto seguro.*

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pela graça da vida, num renascer diário, iluminado e amparado no Seu Amor.

Às crianças, adolescentes e seus familiares que compartilharam a sua história de vida e de sofrimento físico com tanto desprendimento e desinteresse, permitindo a realização deste trabalho.

Ao meu Orientador, Professor Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho, meu mestre desde os tempos do internato, por dividir o seu brilhante e ímpar saber científico com tanta competência, dedicação e estímulo

Ao meu Co-Orientador, Professor Marcelo Tavares Viana, pelos valiosos ensinamentos metodológicos e estatísticos.

À Professora Prof<sup>a</sup> Romualda Castro do Rêgo Barros, que participou da banca do meu projeto e da minha qualificação, contribuindo com as suas observações e críticas pontuais.

À Marina Maria Pessoa Melo, acadêmica de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), pela grande ajuda na coleta dos dados, na encardenação e na apresentação.

À Letícia Maria Lopes de Santana, discente do Bacharelado de Estatística da UFPE, pelo trabalho, disponibilidade e ensinamentos na análise estatística.

À Esmeralda, Suely e Cibelly, da Secretaria da Pós-Graduação em Ciências da Saúde (CCS/UFPE), pela atenção, disponibilidade, carinho, competência e paciência.

À Secretária do Comitê de Ética em Pesquisa do CCS/UFPE, Maria Inez Alves Sabino de Araújo, pela grande ajuda e orientação.

Ao Diretor do Hospital da Restauração, Dr. Miguel Arcanjo, e ao Chefe da Emergência Pediátrica deste hospital, Dr. José Carlos Sampaio Travassos, por permitirem a coleta dos dados naquele serviço, além do apoio, incentivo e compreensão.

À Coordenadora do SIASS/UFPE, Zuleide Araújo, pelo incentivo, apoio e compreensão.

À equipe de Enfermagem e de Técnicos de Enfermagem e Laboratório do Hospital da Restauração, que participaram ativamente, e de forma competente, na coleta sanguínea para dosagem da vitamina D.

Aos colegas da turma de Mestrado 2014, por compartilhar alegrias, anseios, conhecimentos, e, sobretudo, pelo incentivo mútuo e carinhoso.

Aos colegas do Nass/UFPE e aos colegas da emergência pediátrica do HR, pela compreensão e ajuda.

*“A verdadeira viagem de  
descobrimiento não consiste em  
procurar novas paisagens, mas em ter  
novos olhos”.*

*(Marcel Proust)*

## RESUMO

**Introdução:** o uso crônico de glicocorticoides é considerado a principal causa de osteoporose secundária e iatrogênica. Existem poucos estudos associando fraturas ao uso de glicocorticoides na faixa etária pediátrica. Eles poderiam ajudar na criação de abordagens preventivas e terapêuticas. **Objetivos:** avaliar se o uso de glicocorticoides, nos 12 meses precedentes, associou-se à ocorrência de fraturas em crianças e adolescentes; identificar a frequência de asma e outras doenças; comparar o perfil demográfico, o tipo de trauma, o índice de massa corpórea, a prática de exercício físico, a ingestão de leite e o tabagismo passivo domiciliar nos grupos com e sem fratura; verificar a frequência de deficiência de vitamina D. **Métodos:** no período de abril a outubro de 2015, um estudo tipo caso controle foi conduzido em crianças e adolescentes vitimadas por trauma, com e sem fratura, a partir da análise dos dados coletados. **Resultados:** foram estudados 104 pacientes, 50 com fratura e 54 com trauma, mas sem fratura. Ao todo, 80,4% eram meninos e 40,4% estavam na faixa etária de 10 a 14 anos. O uso prévio de glicocorticoides ocorreu em 15,4% do total, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Entre 39 pacientes com fratura e que dosaram a vitamina D, 47,2% tinham níveis séricos < 30ng/ml. A prática de exercício físico associou-se a um aumento em 2,2 vezes no risco para fratura. **Conclusões:** este estudo não mostrou associação entre o uso prévio de glicocorticoides e a ocorrência de fraturas em crianças e adolescentes. A faixa etária de 10 a 14 anos, o trauma grave e o exercício físico associaram-se com um maior risco para fraturas. Cerca de metade de uma amostra dos pacientes com fratura apresentou níveis insuficientes/deficientes de vitamina D, mesmo em região tropical.

**Palavras-chave:** Fraturas Ósseas. Glucocorticoides. Osteoporose. Criança. Adolescente.

## ABSTRACT

**Introduction:** Osteoporosis is not exclusive to older adults and manifests by fractures. Chronic glucocorticoid use is considered the main cause of secondary and iatrogenic osteoporosis. Few studies have related fractures to the use of glucocorticoids in children and adolescents. Such studies could be useful for the development of preventive and therapeutic strategies.

**Objectives:** To assess whether glucocorticoid use in the past 12 months is associated with the occurrence of fractures in children and adolescents; to identify the frequency of asthma and other diseases; and to compare the demographic profile, type of trauma, body mass index, physical activity, milk intake, and household exposure to cigarette smoke of groups with and without fractures; to verify the frequency of vitamin D insufficiency/deficiency.

**Methods:** A case-control study, conducted from April to October 2015, analyzed the data of trauma children and adolescents with and without fractures.

**Results:** A total of 104 trauma patients were studied, 50 with and 54 without fractures. In all, 80.4% were males, and 40.4% were aged 10 to 14 years. Previous glucocorticoid use occurred in 15.4% of the sample, without significant difference between the groups. Of the 39 fracture patients with measured serum vitamin D levels, 47.2% had levels < 30ng/ml. Physical activity was associated with a 2.2-fold risk of fractures, but without significance in multivariate analysis.

**Conclusions:** This study did not find an association between previous glucocorticoid use and the occurrence of fractures in children and adolescents. In 10- to 14-year-olds, severe trauma and physical activity were associated with higher risk of fractures. About half the fracture sample had insufficient/deficient vitamin D levels, despite residing in a tropical region.

Keywords: Fractures, Bone. Glucocorticoids. Osteoporosis. Child. Adolescent.

## LISTA DE FIGURAS

<b>CAPÍTULOS</b>		<b>Pág.</b>
<b>Capítulo I</b>	<b>Figura 1</b> Fatores associados à saúde óssea	<b>23</b>
	<b>Quadro 1</b> Pontos de alerta da ligação entre fraturas, osteoporose e glicocorticoides.	<b>29</b>
	<b>Figura 2</b> Patogenia das fraturas relacionadas ao excesso de glicocorticoides	<b>31</b>
	<b>Figura 3</b> Mecanismo genômico de ação dos GC e o sistema enzimático HSD	<b>33</b>
	<b>Figura 4</b> Importância da via Wnt / $\beta$ -catenina na homeostase óssea	<b>35</b>
	<b>Figura 5</b> Síntese das principais ações deletérias do excesso de GC no osso	<b>37</b>
<b>Capítulo III</b>	<b>Figura 6</b> Topografia das fraturas	<b>53</b>
	<b>Tabela 1</b> Perfil dos expostos aos glicocorticoides	<b>54</b>
	<b>Tabela 2</b> Perfil dos expostos aos glicocorticoides	<b>55</b>
	<b>Tabela 3.</b> OR uso de glicocorticoide (GC) X fratura	<b>56</b>
	<b>Tabela 4</b> Principais Variáveis nos Pacientes Com e Sem Fratura	<b>57</b>
	<b>Tabela 5.</b> IMC(Z escore) nos grupos com e sem fratura	<b>58</b>
	<b>Tabela 6</b> OR Atividade física X fratura	<b>58</b>
	<b>Tabela 7</b> OR para fratura de algumas variáveis	<b>59</b>
<b>Tabela 8</b> Principais variáveis nos dois grupos de níveis sérico 25(OH) D.	<b>60</b>	

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>Abreviatura/sigla</b>	<b>Significado</b>
<i>API</i>	Fator ativador da proteína 1
<i>Axn</i>	Proteína <i>Axn</i>
<i>BMD</i>	<i>Bone Mineral Density</i>
<i>C/EBPS CCAAT</i>	<i>Enhancer binding proteins</i> (Família de fatores de transcrição)
<i>c GCR</i>	<i>Cytosolic Glucocorticoid Receptor</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
d	Dias
<i>Dish</i>	Proteína intracelular <i>Dish</i>
DKK1	Proteína 1 da família de proteínas <i>Dickkopf</i>
<i>DXA</i>	<i>Dual energy X-ray absorptiometry</i>
Frizz	Proteínas frisadas
GC	Glicocorticoide(s)
<i>GH</i>	<i>Growth Hormone</i>
<i>GR<math>\alpha</math></i>	<i>Glucocorticoid receptor <math>\alpha</math></i>
<i>GR<math>\beta</math></i>	<i>Glucocorticoid receptor <math>\beta</math></i>
<i>GRES</i>	<i>Glucocorticoid response elements</i>
GSK-3b	Glicogênio sintase quinase- 3b
h	Horas
HR	Hospital da Restauração
11- $\beta$ -HSD	11 –beta hidroxisteroide desidrogenase
11- $\beta$ HSD 1	11-beta hidroxisteroide desidrogenase tipo1
11- $\beta$ HSD2	11-beta hidroxisteroide desidrogenase tipo2
<i>IF-<math>\beta</math></i>	<i>Interferon <math>\beta</math></i>
<i>IGF-1</i>	<i>Insulin Growth Factor -1</i>
<i>IL-6</i>	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corpórea
IVAS	Infecção de Vias Aéreas Superiores

Kg	Kilogramas
<i>Lrp5</i>	Proteína 5 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade
<i>Lrp6</i>	Proteína 6 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade
<i>M-CSF</i>	Fator estimulante de colônias de macrófagos
<i>m GCR</i>	<i>Membrane glucocorticoid receptor</i>
m <sup>2</sup>	Metro quadrado
mg	Miligrama
mg/d	Miligramas por dia
ml	Mililitros
ml/dia	Mililitros por dia
nm	Nanômetros
ng/ml	Nanogramas por mililitro
<i>NF-KB</i>	<i>Nuclear Factor – Kapa B</i>
<i>NIH</i>	<i>National Institutes of Health</i>
25(OH) D	25-hidroxi vitamina D
OPG	Osteoprotegerina
OPN	Osteopontina
<i>OR</i>	<i>Odds ratio</i>
<i>PDC</i>	<i>Position Development Conference</i>
<i>PPAR<math>\gamma</math></i>	<i>Peroxisome-proliferator-activated receptor <math>\gamma</math></i>
PMO	Pico de massa óssea
PTH	Paratormônio
RANK	Receptor ativador do fator nuclear kappa B
RANK-L	Ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B
<i>Runx 2/Cbfa1</i>	Fatores de transcrição, membros da família <i>Runx</i>
<i>SD</i>	<i>Standard deviation</i>
<i>SPSS</i>	<i>Statistical package for the social Science software</i>
<i>STAT 5</i>	<i>Transdutor de sinal e ativador de transcrição 5</i>
<i>TCF/Lef</i>	<i>T-cell factor/ lymphocyte elongation factor</i>
UVB	Ultravioleta B (radiação solar)
<i>VDR</i>	<i>Vitamin D receptor</i>

<i>VEGF</i>	<i>Vascular endotelial growth factor</i>
<i>X</i>	<i>Média</i>
<i>WHO</i>	<i>World Health Organization</i>
<i>Wnt/<math>\beta</math></i>	<i>Via proteica Wnt/beta catenina</i>

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>CAPÍTULO I</b> .....	<b>17</b>
<b>1.1</b>	<b>APRESENTAÇÃO</b> .....	<b>18</b>
<b>2</b>	<b>CAPÍTULO II</b> .....	<b>21</b>
<b>2.1</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>22</b>
2.1.1	Introdução .....	22
2.1.2	Saúde óssea .....	22
2.1.3	Vitamina D e osso .....	28
2.1.4	Osteoporose em crianças e adolescentes .....	30
2.1.5	Glicocorticoides e doença óssea secundária .....	32
2.1.6	Efeitos moleculares do excesso de glicocorticoides no osso .....	34
2.1.7	Fraturas em crianças e adolescentes .....	41
<b>2.2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>42</b>
<b>2.3</b>	<b>PERGUNTA CONDUTORA</b> .....	<b>43</b>
<b>2.4</b>	<b>HIPÓTESE</b> .....	<b>43</b>
<b>2.5</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>43</b>
2.5.1	Geral .....	43
2.5.2	Específicos .....	43
<b>3</b>	<b>Capítulo III</b> .....	<b>44</b>
<b>3.1</b>	<b>MÉTODO</b> .....	<b>45</b>
3.1.1	Desenho .....	45
3.1.2	Local do estudo .....	45
3.1.3	População estudada .....	45
3.1.3.1	Critérios de inclusão .....	45
3.1.3.2	Critérios de exclusão .....	45
3.1.4	Aspectos éticos da pesquisa .....	46
3.1.5	Benefícios/ Riscos/Desconforto .....	46
3.1.6	Definição e categorização das variáveis .....	46
3.1.7	Procedimentos .....	48



## **CAPÍTULO I**

## CAPÍTULO I

### 1.1 APRESENTAÇÃO

O trabalho em emergência de trauma pediátrico, há mais de duas décadas, conduziu-me ao contato frequente com jovens vitimados pelos mais diversos tipos de acidentes. Acometendo cerca de 50% dos meninos e 40% das meninas, a incidência de fraturas parece estar aumentando, principalmente a nível de rádio distal, com pico entre os 11 e 15 anos de idade (mineralização óssea reduzida em detrimento do estirão de crescimento). (BOYCE; GAFNI, 2011). Observo, entretanto, que muitos, mesmo após trauma grave, não apresentam fraturas. Seriam simplesmente “mais fortes” ?

A estabilização hemodinâmica e respiratória, além do diagnóstico e tratamento de lesões mais graves devem ser prioridade. As fraturas são avaliadas pelo traumatologista do plantão, que decide o tipo de tratamento a ser instituído. Mas bastaria apenas a imobilização ou a abordagem cirúrgica necessária? O questionamento sobre o papel adicional do pediatra na condução destes jovens com fratura sempre me inquietou.

A preocupação em afastar negligência e/ou maus tratos deve sempre permear a avaliação destes pacientes, entretanto, será que ponderamos a possibilidade de estar diante de um paciente com uma fragilidade óssea não diagnosticada? Seria importante, além de questionar alergia medicamentosa para guiar a prescrição do analgésico, indagar sobre o uso de medicamentos que possam comprometer a saúde óssea? Seria válido sistematizar a dosagem de vitamina D nestes pacientes?

O interesse do professor Emanuel Sarinho, com vasta atuação e conhecimento na área de imuno alergologia, em estudar os efeitos deletérios dos glicocorticoides no favorecimento de fraturas na faixa pediátrica, somou-se pontualmente ao meu questionamento de plantonista. Constatamos uma relativa escassez de estudos na literatura científica sobre o tema, especialmente relacionando com o uso de ciclos intermitentes para as crises de asma, evidenciando a necessidade de novos trabalhos.

Os glicocorticoides são hormônios esteroides produzidos fisiologicamente pelas adrenais e muito utilizados, na forma sintética, como potentes agentes terapêuticos anti-inflamatórios e imunossuppressores. Neste caso, podem ser empregados de forma contínua ou intermitente, por via sistêmica ou tópica. Os efeitos adversos, sobretudo no osso, limitam o uso, constituindo a principal causa de osteoporose secundária e iatrogênica. (COOPER, 2012; WEINSTEIN, 2012). As fraturas por fragilidade, geralmente a manifestação inicial da

osteoporose, ocorrem em 30 a 50% dos adultos em uso contínuo e sistêmico, sobretudo nos primeiros três meses da terapia (BUEHRING et al., 2013).

O tratamento contínuo com 10mg/dia de prednisona por mais de 90 dias, em indivíduos de 18-64 anos, foi associado a um aumento de sete vezes no risco de fraturas do quadril e de 17 vezes no de fratura vertebral.(STEINBUCH; YOUKET; COHEN, 2004) . Tem sido descrito também um aumento do risco de fraturas com o uso de glicocorticóides inalados, bem como nos regimes orais intermitentes e em dias alternados. (WEINSTEIN, 2011). Na população pediátrica, como já mencionado, os estudos são escassos. Um coorte britânico com um caso controle aninhado, em indivíduos de 4 a 18 anos, encontrou um maior risco de fraturas nos que usaram quatro ou mais ciclos orais, em doses altas, geralmente para crises de asma. (VAN STAA et al., 2003).

A grande maioria das crianças e adolescentes que necessita utilizar glicocorticoide são aquelas portadoras de asma persistente, habitualmente na forma de ciclos de três a cinco dias, para o tratamento das exacerbações. Este é o grupo mais visto pelo pediatra geral. A terapia contínua, por mais de 30 dias, ocorre sobretudo naquelas crianças portadoras de doenças inflamatórias crônicas (renais, reumatológicas, neurológicas, hematológicas) , geralmente auto-imunes, como também nas portadoras de neoplasias.

A doença inflamatória que demanda o uso do corticoide conduz à imobilização prolongada, anorexia e desnutrição, liberação de citocinas, perda de massa muscular e atraso da puberdade, comprometendo também de forma negativa a saúde óssea. (BURNHAM, 2012). No centro desta rede complexa de interferências, regulando a saúde e a doença, bem como as respostas aos medicamentos, está o aparato genético de cada um.

A herança genética, a ingesta deficiente de cálcio , a deficiência de Vitamina D, a desnutrição, a obesidade, o estirão de crescimento da puberdade, o sedentarismo, a hiperatividade, o tabagismo passivo, o baixo nível sócio cultural dos responsáveis, além do uso de outros medicamentos (anticonvulsivantes, metotrexato), também têm sido relacionados com a ocorrência de fraturas na faixa pediátrica. (BISHOP, 2011). Desta forma, uma abordagem buscando associação causal para a ocorrência de fratura em crianças e adolescentes, além do trauma, deve contemplar uma rede de fatores interligados e que se confundem.

Será que o uso prévio de glicocorticoides está associado à ocorrência de fraturas em crianças e adolescentes atendidos em nossa região? Nossa hipótese é que sim, especialmente na forma contínua e crônica.

Desta forma, verificar se há uma associação entre o uso de glicocorticoides e a ocorrência de fraturas em nossas crianças e adolescentes, especialmente em ciclos intermitentes, tão frequentemente prescritos pelos pediatras, tornou-se o desafio principal deste trabalho.

Esta pesquisa também irá descrever o perfil demográfico, o perfil dos acidentes e fraturas das crianças e adolescentes estudados. Além disso, verificaremos a frequência de deficiência de vitamina D entre aquelas com fratura.

Por fim, o índice de massa corpórea, a atividade física, a ingesta de leite e o tabagismo passivo intradomiciliar serão comparado em pacientes com e sem fratura.

Esta dissertação foi estruturada de acordo com as normas do Programa de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde, modificando apenas a localização dos artigos científicos gerados, que foram inseridos nos apêndices. Desta forma, foi organizada em quatro capítulos principais. O capítulo I, além da apresentação, traz a revisão da literatura, a justificativa, a pergunta condutora, as hipóteses e os objetivos (geral e específicos). O capítulo II aborda o método da dissertação. Segue-se o capítulo III, que descreve os resultados e a discussão destes, relacionando com a literatura científica. O capítulo IV traz as conclusões da dissertação e as considerações finais. Após o capítulo IV, estão as referências (em estilo ABNT); os apêndices (que incluem o artigo original e a revisão oriundas da dissertação), e os anexos.

## **CAPÍTULO II**

## CAPÍTULO II

### 2.1 REVISÃO DA LITERATURA

#### 2.1.1 Introdução

A abordagem referencial foi focada em seis tópicos: I) Saúde óssea; II) Vitamina D e osso; III) Osteoporose em crianças e adolescentes; IV) Glicocorticoides e doença óssea secundária; V) Efeitos moleculares do excesso de glicocorticoides no osso; VI) Fraturas em crianças e adolescentes. Além de ser o alicerce da pesquisa, originou um artigo de revisão intitulado **Ciclos de Corticoides em Asma e Risco de Fraturas em Pediatria – Revisão Integrativa a partir dos Mecanismos de Ação**. O mesmo foi enviado à Revista Paulista de Pediatria, segundo as normas daquele periódico, para apreciação por pares. (Apêndice F e Anexos C e D)

#### 2.1.2 Saúde óssea

Nas últimas duas décadas o investimento na saúde óssea de crianças e adolescentes ganhou mais atenção da literatura científica, com o reconhecimento da importância de estruturar um osso forte para prevenir fraturas não apenas neste grupo etário, mas também em adultos e idosos. A osteoporose, mesmo fazendo parte do envelhecimento, tem as suas raízes na infância. (GOLDEN; ABRAMS; COMMITTEE ON NUTRITION, 2014). Aparentemente inerte, o osso tem função protetora, de sustentação e participa ativamente do metabolismo mineral. Desta forma, manter a integridade óssea se torna fundamental, até porque o osso estabelece comunicação com o sistema imune e é considerado também um órgão endócrino, já que produz hormônios, tais quais o fator 23 de crescimento do fibroblasto (*fibroblast growth factor 23 –FGF23*) e a osteocalcina, que regulam a homeostase do fósforo, da glicose, da vitamina D e do metabolismo lipídico). (MÄKITIE, 2013; STUBBS; LIU; QUARLES, 2007).

Identificam-se dois tipos de osso no ser humano: o cortical ou compacto, que representa 85% do esqueleto e tem função protetora e mecânica; e o trabecular ou esponjoso, que proporciona força e a maior parte das funções metabólicas. (BIANCHI, 2007; FENG; MCDONALD, 2011; RHO; KUHN-SPEARING; ZIOUPOS, 1998). O osso cortical contorna

o trabecular e constitui o eixo dos ossos longos, além de suportar cargas maiores e deformar menos que o osso trabecular; este, apesar de menos resistente, é fundamental para ancorar o osso cortical, prevenindo o seu encurvamento e distribuindo a carga para as extremidades. (JOHANNESDOTTIR; TURMEZEI; POOLE, 2014). O osso trabecular é metabolicamente mais ativo, com maior taxa de remodelamento e, assim, com estrutura mais jovem que o osso compacto, porém é o local da doença óssea metabólica. (FENG; MCDONALD, 2011; RHO; KUHN-SPEARING; ZIOUPOS, 1998). As vértebras e as extremidades dos ossos longos são formadas predominantemente por osso trabecular. (BINKLEY; BERRY; SPECKER, 2008)

O tecido ósseo é constituído por uma matriz (predominantemente de colágeno), minerais (sobretudo cálcio, fósforo e manganês), e células (osteoblastos, osteócitos e osteoclastos). Reguladores autócrinos, parácrinos e endócrinos, como hormônios, citocinas e fatores de crescimento, modulam as ações destas células. (MOUTSATSOU; KASSI; PAPAVALASSILIOU, 2012). Os osteócitos e osteoblastos ocupam um papel de destaque na produção destes hormônios e de fatores reguladores do metabolismo ósseo e mineral. (FENG; MCDONALD, 2011)

Os osteoblastos são responsáveis pela secreção de elementos da matriz, e dão origem aos osteócitos. Desta forma, são determinantes para a aquisição e manutenção da massa óssea. (CAPULLI; PAONE; RUCCI, 2014). Eles são regulados pela via protéica Wnt, com destaque para a Proteína 5 Relacionada ao Receptor da Lipoproteína de Baixa Densidade (LRP5); já os osteócitos, os mecanossensores ósseos, provêm de osteoblastos que mergulham na matriz, adquirem prolongamentos, criando uma rede de comunicação com as outras células, além de produzirem proteínas, tais quais a FGF23, fundamentais à manutenção da saúde óssea. (ALLGROVE, 2011). Os osteócitos, as células ósseas mais numerosas, têm um papel endócrino importante, com envio de sinais a órgãos distantes em situações de stress mecânico. (KAWAO; KAJI, 2015).

Os osteoclastos são relacionados à reabsorção óssea, com influência na homeostase do cálcio e do fósforo. Eles provêm da diferenciação de células hematopoiéticas, a qual é comandada pelos osteoblastos e osteócitos e requer a presença de dois fatores fundamentais, o fator estimulante de colônias de macrófago (*MCS-F*) e o ligante do receptor do fator nuclear kapa B (*RANK-L*), produzidos pelas células estromais, pelos osteoblastos e pelos linfócitos T. (KULAR et al., 2012). O *RANK-L*, acopla-se ao receptor *RANK*, presente na superfície dos precursores dos osteoclastos, promovendo a diferenciação, a ativação e sobrevivência dos osteoclastos; contrariamente, a osteoprotegerina (*OPG*), expressa pelos osteócitos, une-se ao

ligante *RANKL*, impedindo a sua ligação ao receptor *RANK* e o gatilho para a osteoclastogênese. (SCHAFFLER; KENNEDY, 2012)

As células ósseas interagem na realização de dois processos fundamentais: o modelamento e o remodelamento. A partir deles, o osso adapta-se à sobrecarga mecânica, otimizando a microarquitetura. (DING et al., 2012) . O osteócito tem um papel central nesta ação, fazendo parte de uma maquinaria que protege a integridade da composição e estrutura óssea. (BELLIDO; SAINI; PAJEVIC, 2013; MARTIN; SEEMAN, 2008). O modelamento é exclusivo dos jovens em crescimento, é responsável por mudanças na forma e na arquitetura óssea, e traduz acúmulo mineral e de massa óssea, com ação desacoplada entre a formação e a reabsorção. (LEVINE, 2012; SOPHER; FENNOY; OBERFIELD, 2015).

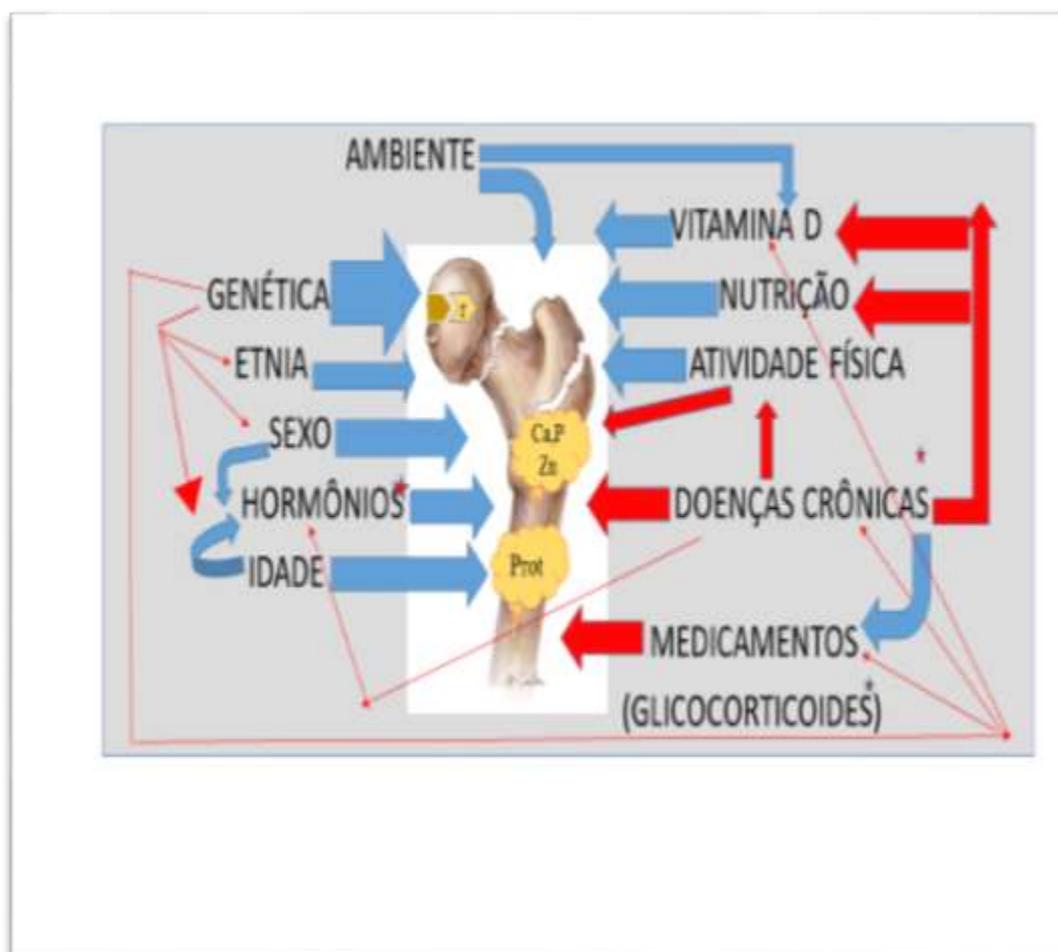
O remodelamento ocorre em crianças e adultos, principalmente a nível trabecular, alimenta a homeostase mineral, repara danos mínimos e resolve as fraturas, com a característica de um firme acoplamento entre a reabsorção e a formação. (FENG; MCDONALD, 2011; SOPHER; FENNOY; OBERFIELD, 2015). Citocinas locais, o paratormônio (PTH) , a 1,25 dihidroxi-vitamina D, o Fator de Crescimento tipo 1 semelhante à Insulina (*IGF-1* ou Somatomedina C) e a Calcitonina regulam o remodelamento, que, se ocorrer em desequilíbrio, pode comprometer o ganho mineral ósseo. (GOLDEN; ABRAMS; COMMITTEE ON NUTRITION, 2014) . A chamada Unidade Multicelular Básica (*BMU*), composta por osteoclastos, que reabsorvem osso; por osteoblastos, que repõem o osso escavado; por osteócitos, pelas células de revestimento e pelos capilares sanguíneos, trabalha em conjunto na realização do remodelamento. (FENG; MCDONALD, 2011; KULAR et al., 2012)

O acúmulo mineral ósseo ocorre por toda a infância e adolescência até atingir um platô, em torno do fim da segunda década, denominado pico de massa óssea (PMO) , que será determinante para a massa óssea ao longo de toda a vida. (BOOT et al., 2010) . Aproximadamente 40-60% da massa óssea do adulto é obtida na adolescência, e 25% do PMO é acumulado no período dos dois anos em torno do estirão do crescimento. (GOLDEN; ABRAMS; COMMITTEE ON NUTRITION, 2014) . Assim, mesmo sem intensificação da perda óssea, um indivíduo adulto pode desenvolver osteoporose por não ter atingido o seu PMO na infância e adolescência. (KANIS, 2002) . A herança genética responde por 75% de variância no PMO e os 25% restantes são atribuídos a fatores ambientais, os quais podem ser trabalhados para otimizar esse parâmetro. (MCDEVITT; AHMED, 2010; SOPHER; FENNOY; OBERFIELD, 2015).

O conceito de saúde óssea, entretanto, é mais abrangente e não está ligado apenas à massa óssea. Esta é considerada o parâmetro mais importante e mais facilmente

mensurável.(KANIS et al., 2009). Além da massa óssea, a morfologia (tamanho e proporção dos compartimentos cortical e trabecular) e a qualidade (microarquitetura, *turnover* e mineralização) também contribuem para a força e a resistência do osso. (MA; GORDON, 2012). Uma série de fatores, por vezes modificáveis, atuam sobre tais caracteres ósseos e assim podem favorecer ou não a ocorrência de fraturas. Eles podem interagir entre si e apresentam uma importância variável ao longo da vida. (MCDEVITT; AHMED, 2010) . (Figura 1).

Figura 1. Fatores associados à saúde óssea



\*Figura elaborada com base em (CIANFEROTTI; BRANDI, 2014; RIZZOLI et al., 2010).

A herança genética, a influência mais potente e imutável, interfere na cor, no sexo, nos hormônios, determinando os receptores e moléculas reguladoras da homeostase óssea. Assim, foi evidenciada, em estudo americano prospectivo, uma incidência maior de fraturas entre os jovens brancos de ancestralidade não hispânica, que foi dobrada naqueles com ascendência europeia, e mais importante que a diferença de risco atribuída ao sexo. (WREN et al., 2012).

Mutações ou alterações nos genes que codificam as cadeias do colágeno (COL1A1 e COL1A2), fundamental para a força óssea, modificam a produção destas pelos osteoblastos e podem resultar num espectro de fenótipos de fragilidade óssea elencados no diagnóstico de osteogênese imperfeita. (BLADES et al., 2010).

O ambiente intra-uterino é considerado fundamental para a qualidade óssea ao longo da vida, incluindo a senilidade. A restrição calórica ou proteica materna, além de alterações placentárias, levam à desnutrição do concepto e à diminuição da massa óssea, com ação deletéria no osso cortical e trabecular.(DEVLIN; BOUXSEIN, 2012). A ingesta materna de leite, gordura e magnésio, durante o terceiro trimestre da gestação, é determinante para a densidade mineral óssea aos 16 anos.(YIN et al., 2010). Amplo coorte populacional evidenciou que a ingesta materna de proteínas, cálcio e vitamina B-12 influenciou positivamente a massa óssea na infância, enquanto a ingesta de fósforo e de homocisteína mostrou associação com o acúmulo mineral.(HEPPE et al., 2013).

A influência materna na saúde óssea do concepto ocorre através da programação no desenvolvimento dos níveis de leptina e de outros hormônios (pela modulação do eixo hipotálamo-hipofisário); através de mecanismos epigenéticos e pela ação direta na diferenciação das células ósseas e na expressão gênica. (COOPER et al., 2009; DEVLIN; BOUXSEIN, 2012).

A puberdade, com intensa influência genética e através da ação hormonal (GH, IGF1, esteroides sexuais, hormônios tireoidianos), é determinante para a saúde óssea, especificamente para a aquisição do PMO. Estrógeno e testosterona são mediadores de destaque na maturação óssea. (MCDEVITT; AHMED, 2010). A maior incidência de fraturas em crianças, adolescentes e mulheres na pré e pós-menopausa e com histórico de menarca tardia, está relacionada a uma programação genética comum para um baixo PMO e para a puberdade tardia (possível mutação no gene LGR4), com evidências de alterações ósseas deficitárias. (BONJOUR; CHEVALLEY, 2014). O sexo, a idade e a puberdade são preditores independentes para a aquisição de massa óssea : o osso cortical é influenciado pelo sexo masculino e pela massa magra, enquanto o sexo feminino e a maturação puberal atuam na massa óssea trabecular. (AUSILI et al., 2012).

O papel da nutrição na saúde óssea é representado especialmente pela adequação na ingesta e absorção do cálcio, fósforo e proteínas. Entretanto, a influência nutricional mais importante recai sobre o cálcio e a vitamina D. (MÄKITIE, 2013). O alto consumo de refrigerantes e a reduzida ingesta de leite são considerados fatores de risco independentes para a ocorrência de fraturas na adolescência. (MCDEVITT; AHMED, 2010). Ensaios clínicos mostraram uma variação nos efeitos da suplementação de cálcio, indicando uma modulação

genética, provavelmente via receptor da vitamina D. (RIZZOLI, 2014). A resposta do osso a uma dieta adequada em cálcio e proteína tem se revelado melhor no período pré puberal. (MCDEVITT; AHMED, 2010)

O efeito da obesidade na massa óssea e no risco de fraturas é controverso, podendo funcionar como um tipo de stress mecânico sobre o osso, estimulando o acúmulo mineral e de massa óssea. (ZEMEL, 2014). A obesidade mostra um efeito positivo e protetor sobre o osso em crianças e adultos, porém ação inversa na adolescência; o mecanismo para isso é desconhecido, mas alguns estudos relacionam o aumento da leptina com a inibição da OPG, favorecendo a osteoclastogênese e a diminuição da massa óssea.(DIMITRI et al., 2012)

O músculo está intimamente relacionado ao osso, formando uma unidade funcional de movimento e suporte. Além disso, têm a mesma origem mesenquimal e uma forte interferência na força e no trofismo mútuos, ou seja, o comprometimento da massa e da função muscular pode desencadear o catabolismo ósseo e vice-versa. (CIANFEROTTI; BRANDI, 2014). Fatores genéticos, endócrinos e mecânicos alteram simultaneamente o músculo e o metabolismo ósseo, além do que o exercício aumenta diversos mediadores ligando o músculo ao osso (osteoglycina, osteonectina, osteoativina, irisina, IGF-1, interleucinas, FGF) , e o desenvolvimento muscular, que antecede o ósseo durante o crescimento, favorece o acúmulo mineral posterior. (KAWAO; KAJI, 2015).

O músculo em atividade exerce um tipo de “stress” sobre o osso, fundamental para a formação e o crescimento deste. (MCDEVITT; AHMED, 2010). Entretanto, a atividade física vigorosa pode também favorecer a ocorrência de fraturas. (CLARK; NESS; TOBIAS, 2008b). Assim, apesar da atividade física regular ter uma importância reconhecida no trofismo ósseo, o excesso pode trazer consequências negativas sobre a saúde óssea. Atividades esportivas com alto grau de competitividade, e associadas à baixa ingestão calórica podem conduzir à desmineralização óssea, favorecendo a ocorrência de fraturas.(ELIAKIM; BEYTH, 2003).

A nicotina, o principal componente do cigarro, possui receptores em vários tipos celulares, incluindo o osteoblasto, onde modula a expressão do genes relacionados à matriz óssea, com supressão da osteogênese (ROTHERM et al., 2009). Até mesmo a exposição passiva ao cigarro pode ter efeitos deletérios à saúde óssea. Assim, foi observado que mulheres expostas ao tabagismo passivo no domicílio apresentavam diminuição na densidade mineral óssea, com risco aumentado para osteoporose na pós menopausa, independente de outros fatores.(KIM et al., 2012). O feto, a criança e o adolescente, infelizmente, ainda são expostos ao tabagismo passivo dentro do próprio domicílio, com risco de efeitos adversos. Entretanto, não se observou

influência do tabagismo passivo intradomiciliar, tanto materno quanto paterno, na saúde óssea da criança.(HEPPE et al., 2015; MACDONALD-WALLIS et al., 2011).

### 2.1.3 Vitamina D e osso

A vitamina D é um hormônio esteroide, lipossolúvel, importante para a manutenção da saúde óssea e muscular. Influencia a mineralização do esqueleto, o remodelamento e a ocorrência de fraturas. (LIPS; VAN SCHOOR, 2011). Adicionalmente, a vitamina D possui um papel na consolidação das fraturas, porém ainda não totalmente esclarecido. (GORTER et al., 2014). Responde pela absorção de 85-90% do cálcio dietético; e a exposição à radiação UV B solar, na faixa de 290-315nm, é primordial à sua síntese, que, desta forma, depende da latitude, pigmentação cutânea, uso de protetor solar e do período de exposição. (GOLDEN; ABRAMS; COMMITTEE ON NUTRITION, 2014) .

O 7-deidrocolesterol da epiderme sofre uma clivagem fotoquímica em pré-vitamina D<sub>3</sub>, a qual passa por uma isomerização térmica por dois a três dias, convertendo-se em vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol), que, após sofrer uma hidroxilação hepática e outra renal, adquire a sua forma ativa, a 1,25 dihidroxi-vitamina D<sub>3</sub> ou calcitriol.(LEVINE, 2012). O papel endócrino clássico da vitamina D ocorre pela ligação da 1,25 dihidroxi-vitamina D<sub>3</sub> aos receptores específicos nos rins, intestino, osso e paratireoide, com manutenção da homeostase do cálcio; já a função não clássica, ocorre em todo tecido com expressão intracelular dos genes Cyp24a1, Cyp27b1 e do receptor para vitamina D -VDR. (GORTER et al., 2014). A melhor técnica de dosagem, o que deve ser dosado e os níveis suficientes também são motivo de discussão.

O radioimunoensaio e os ensaios de ligação proteica competitiva são os mais utilizados, porém esbarram em dificuldades técnicas e, desta forma, a espectroscopia de massa em tandem com cromatografia líquida (LC-MS/MS), que mede a 25(OH)D total [25(OH)D<sub>2</sub> mais 25(OH)D<sub>3</sub>] , tem sido a escolha dos laboratórios de referência. (HOLICK, 2009) . Uma grande polêmica reside nos níveis séricos de normalidade da vitamina D.

A Sociedade Mundial de Endocrinologia (*Endocrine Society*) defende como ideal os níveis de 25(OH) D acima de 30ng/ml (75nmol/L) , mas o Instituto de Medicina da Academia Nacional de Ciências, Engenharia e Medicina da América do Norte (*IOM*) já considera suficientes os níveis acima de 20ng/ml (50nmol/L); e, pela escassez de estudos pediátricos, a Academia Americana de Pediatria (AAP) não recomenda oficialmente o ponto de corte de 30 ng/ml. (VOGIATZI; JACOBSON-DICKMAN; DEBOER, 2014). A classificação mais

conhecida, e adotada recentemente pelo *IOM*, considera deficiência os níveis de 25(OH)D inferiores a 20ng/ml; insuficiência, os níveis situados entre 21 e 29ng/ml; e suficiência, os níveis entre 30 e 100ng/ml. (HOLICK et al., 2011)

A existência de receptores para a vitamina D em vários tipos celulares provavelmente responde pelas ações e interações entre alguns tecidos, e isto inclui músculo e osso. Ao regular os níveis de osteoglicina, miostatina e IGF-1 nos mioblastos, a vitamina D favorece a influência positiva do músculo sobre o osso, a qual é comprovada por estudos clínicos. (KAWAO; KAJI, 2015). Variações no genótipo dos receptores musculares da vitamina D alteram a densidade mineral óssea e a força muscular, além de que, pacientes com Osteomalácia por deficiência de vitamina D apresentam severa osteopenia e sarcopenia. (KAJI, 2013).

Os níveis de 25 (OH) D no sangue do cordão umbilical refletem os níveis maternos, com importância para o desenvolvimento fetal. (KOO; WALYAT, 2013; MOON et al., 2014; PETTIFOR; PRENTICE, 2011). Há evidências de associação entre os níveis maternos de 25(OH) D e a massa óssea do recém nascido, atuando a partir de mecanismos epigenéticos. (CURTIS et al., 2014). Dados observacionais recentes apontam que a deficiência materna severa de vitamina D predispõe a deformidades esqueléticas em lactentes e crianças (KARRAS et al., 2014). Além disso, pode favorecer a ocorrência de fratura patológica em seu conceito na vida adulta, de acordo com um estudo europeu. (CURTIS et al., 2014). Entretanto, não existe uma normatização para a suplementação rotineira desta vitamina entre as gestantes.

O risco de deficiência de vitamina D aumenta no decorrer da infância, para ambos os sexos, variando de 9-28% para os meninos e de 11 a 28% para as meninas.(KOO; WALYAT, 2013). Níveis insuficientes (abaixo de 30 ng/ml) de 25-hidroxi vitamina D [25(OH)D] associaram-se com um aumento em cerca de quatro vezes no risco de uma baixa densidade mineral óssea. (TOPOR et al., 2013).

Estudo retrospectivo, que avaliou crianças com fraturas de membros superiores, encontrou níveis normais de 25(OH)D (estabelecidos como  $\geq 32$ ng/ml) em apenas 35% destas. (JAMES et al., 2013). Observou-se uma associação entre deficiência de vitamina D (definida como níveis de 25OHD  $\leq 20$ ng/ml) e fraturas de antebraço em crianças afroamericanas, com um risco 3,5 vezes maior. (RYAN et al., 2012). Existe, entretanto, discordância sobre a relação entre os níveis séricos da 25(OH)D e a ação a nível tissular, que depende em especial do receptor da vitamina D, realçando a influência genética.

Ensaio clínico randomizado e controlado não confirmam um benefício dos níveis da vitamina D na densidade mineral óssea em todos os sítios esqueléticos, nem em todas as idades. (PETTIFOR; PRENTICE, 2011). Desta forma, a Academia Americana de Pediatria (AAP)

preconiza a triagem para deficiência de vitamina D apenas quando houver condições associadas com massa óssea diminuída ou fraturas recorrentes e por trauma leve. (GOLDEN; ABRAMS; COMMITTEE ON NUTRITION, 2014).

#### 2.1.4 Osteoporose em crianças e adolescentes

O Instituto Nacional de Saúde (NIH), órgão americano, após um consenso em 2001, estabeleceu a definição atual de Osteoporose: “doença esquelética caracterizada por comprometimento da força óssea, predispondo ao aumento do risco de fraturas” (LORENTZON; CUMMINGS, 2015). Os determinantes da força óssea são a qualidade (arquitetura, turnover, dano acumulado e mineralização), junto com a densidade óssea (PMO menos a quantidade de massa óssea perdida). (KANIS, 2002). Silenciosa, mas prevalente em todo o mundo, a osteoporose tem morbimortalidade relacionada às fraturas que determina. (SÀNCHEZ-RIERA et al., 2010). Não é exclusiva dos idosos, já que alterações genéticas e adquiridas concorrem para a osteoporose entre crianças e adolescentes.

A osteoporose não diagnosticada e não tratada conduz a criança ou adolescente a sofrer uma fratura, além de comprometer a aquisição do PMO, com prejuízo para a saúde óssea do adulto. (ZHANG; LIU; KLEIN, 2012). Entretanto, o diagnóstico de osteoporose pediátrica é estabelecido de forma diferente do adulto. Assim, os marcadores bioquímicos de *turnover* ósseo podem ser alterados por vários fatores, e a densitometria óssea, apesar de ser a ferramenta mais utilizada, esbarra em problemas de interpretação relacionados ao crescimento e à puberdade, não estabelecendo, de forma isolada, o diagnóstico de osteoporose entre crianças e adolescentes. (BACHRACH, 2014; ESTRADA; RAMNITZ; GAFNI, 2014).

Três métodos principais são utilizados para a avaliação da densitometria óssea: a absorptometria de radiação X de dupla energia (*DXA*), a tomografia computadorizada quantitativa (*QCT*) e a ultrassonografia quantitativa. (ESTRADA; RAMNITZ; GAFNI, 2014). O uso de feixes de radiação paralelos, que atravessam as partes moles e o osso, e que são captados por um sensor opostamente localizado, constitui o mecanismo da *DXA* (*dual-energy X-ray absorptiometry*), cujos resultados são expressos em gramas / cm<sup>2</sup> (CHUN, 2011). Desta forma, traduz o osso de forma bidimensional.

A *DXA*, apesar de ser a técnica densitométrica mais usada, não avalia a geometria óssea, não distingue o osso trabecular do cortical e, em pediatria, requer comparação com indivíduos saudáveis, da mesma idade, sexo e etnia, avaliados por equipamento e software semelhantes aos do paciente. (BACHRACH, 2014).

A tomografia computadorizada quantitativa periférica (*pQCT*) e a tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (*HR-pQCT*), técnicas ainda restritas às pesquisas, e que utilizam baixa radiação, avaliam o osso de forma tridimensional, quantificam a contribuição da geometria e da massa para a força óssea, além de diferenciarem o osso trabecular do cortical. (BACHRACH, 2014; ROGGEN et al., 2015).

A ultrassonografia quantitativa é um exame rápido, com a opção portátil, barato, de fácil execução, sem radiação, que dá informações sobre a elasticidade e estrutura óssea, porém a qualidade dos seus resultados, dependente do operador, não permite ainda que substitua a *DXA*. (CHONG et al., 2015; ESTRADA; RAMNITZ; GAFNI, 2014). Entretanto, o treinamento dos profissionais e o aprimoramento do aparelho podem ser valiosos, tendo em vista as vantagens deste exame.

A Organização Mundial de Saúde (1994) e a Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (2007) estabeleceram o diagnóstico de osteoporose, em mulheres pós-menopausadas e em homens acima dos 50 anos, se escore T da medida da densitometria óssea, pela *DXA*, for igual ou inferior a -2,5 desvios-padrão do valor em mulheres jovens. (SÀNCHEZ-RIERA et al., 2010). A Conferência de Desenvolvimento de Posicionamento (*PDC*) pediátrico em 2007 e 2013, resultou em um consenso sobre o diagnóstico de Osteoporose em pediatria, além das indicações, interpretação e uso da densitometria óssea nesta faixa de idade. (BACHRACH, 2014; BIANCHI et al., 2014).

O achado isolado de uma ou mais fraturas compressivas vertebrais (na ausência de doença local ou trauma grave), ou o encontro de um escore Z (ajustado para a idade e sexo) de densidade mineral óssea  $\leq -2$ , e associado obrigatoriamente a uma história clinicamente significativa de fratura (duas ou mais fraturas de ossos longos até os 10 anos ou três ou mais fraturas de ossos longos < 19 anos), são diagnósticos de osteoporose nesta faixa etária. (BACHRACH, 2014; GORDON et al., 2014).

A verdadeira incidência e prevalência da osteoporose na faixa pediátrica não está bem estabelecida, mas sabe-se que pode comprometer igualmente ambos os sexos e ocorrer em qualquer idade, sendo classificada em primária ou genética (cujo principal representante é a Osteogênese Imperfeita), e secundária, geralmente a condições associadas entre si (inflamação crônica, neoplasias, imobilização prolongada, uso de determinados medicamentos, disfunções hormonais e nutricionais). (MÄKITIE, 2013; TITMUSS et al., 2015). Anticonvulsivantes, antineoplásicos (metotrexato em especial), inibidores da calcineurina, anticoagulantes e glicocorticoides são drogas associadas ao desenvolvimento de osteoporose (MÄKITIE, 2013), com destaque para os últimos, bastante utilizados na prescrição pediátrica.

### 2.1.5 Glicocorticoides e doença óssea secundária

Reconhecidos pela expressiva atividade anti-inflamatória e imunomoduladora, com demanda no controle da patogenia de auto imunidade e/ou de inflamação em uma gama de doenças, os GC são cada vez mais utilizados na faixa etária pediátrica. (COOPER, 2012). Estudo realizado no Reino Unido observou que 1,2% das crianças receberam pelo menos uma prescrição de corticosteroide oral no período de um ano, a grande maioria para tratamento de crises de asma. (VAN STAA et al., 2003). Entretanto, os efeitos nocivos do uso crônico de GC na saúde óssea são bem estabelecidos na literatura científica e não podem ser esquecidos.

A potencialidade iatrogênica de fraturas muitas vezes é desvalorizada pelo próprio prescritor do GC e ignorada pelo paciente, familiares e/ou cuidador. O risco relativo de fratura aumenta com a dose e com a duração da corticoterapia, enquanto o risco absoluto é determinado por uma série de condições clínicas associadas ; entretanto, valores diários baixos de 2,5mg de prednisolona, em ciclos intermitentes, repetidos, podem ter efeito cumulativo também nocivo.(SEIBEL; COOPER; ZHOU, 2013) .

O risco é maior nos três primeiros meses de terapia contínua e diminui lentamente quando a medicação é interrompida, mas parece não retornar à normalidade. (BUEHRING et al., 2013) . Adicionalmente, esta rápida ascensão do risco relativo de fratura, nos três primeiros meses de corticoterapia, não é flagrada pelos exames de densitometria óssea, o que sugere uma alteração mais importante na qualidade do osso em relação à quantidade .(WEINSTEIN, 2012). Assim, o uso crônico de GC sistêmicos orais (e mesmo a administração intermitente) tem um potencial de reduzir a densidade mineral óssea, com aumento do risco de fraturas, sendo que, no momento atual, a influência do uso inalatório sistêmico apresenta dados conflitantes na população pediátrica. (BUEHRING et al., 2013) .

O quadro 1 sumariza os principais pontos de alerta interligando fraturas, osteoporose e glicocorticoides.

**Quadro 1. Pontos de alerta da ligação entre fraturas, osteoporose e glicocorticoides**

- #Até os 17 anos, 30-50% dos indivíduos sofrerão uma fratura, com pico na adolescência. (COOPER et al., 2004; HEDSTRÖM et al., 2010; LANDIN, 1983)
- #Além da intensidade do trauma, a genética, sobretudo, aliada a fatores extrínsecos, é determinante para a ocorrência da fratura: (GOLDEN; ABRAMS; COMMITTEE ON NUTRITION, 2014)
- #A fratura pode sinalizar osteoporose, e, o não reconhecimento, pode limitar a aquisição do pico de massa óssea, comprometendo a massa óssea do jovem e do adulto.(BIANCHI, 2007; ZHANG; LIU; KLEIN, 2012)
- # O uso crônico de glicocorticoides é a causa mais frequente de osteoporose secundária e iatrogênica.(BRIOT; ROUX, 2015; WEINSTEIN, 2011)
- # O uso diário de 10-12mg de prednisona por mais de três meses em indivíduos acima de 18 anos, aumenta em 17 vezes o risco de fratura vertebral e em 7 vezes a de quadril.(STEINBUCH; YOUKET; COHEN, 2004)
- # A rápida ascensão do risco de fratura no primeiro trimestre de corticoterapia não é detectada pelos exames de densitometria, sugerindo um efeito nocivo destes medicamentos na qualidade óssea.(BRIOT; ROUX, 2015; WEINSTEIN, 2012)

A doença óssea induzida pelos GC acomete sobretudo o osso trabecular, justificando o maior encontro de fraturas vertebrais e de costelas (HENNEICKE et al., 2014) , entretanto, estudo britânico observou que o úmero foi o osso mais fraturado em crianças que usaram quatro ou mais ciclos curtos de corticoide oral. (VAN STAA et al., 2003)

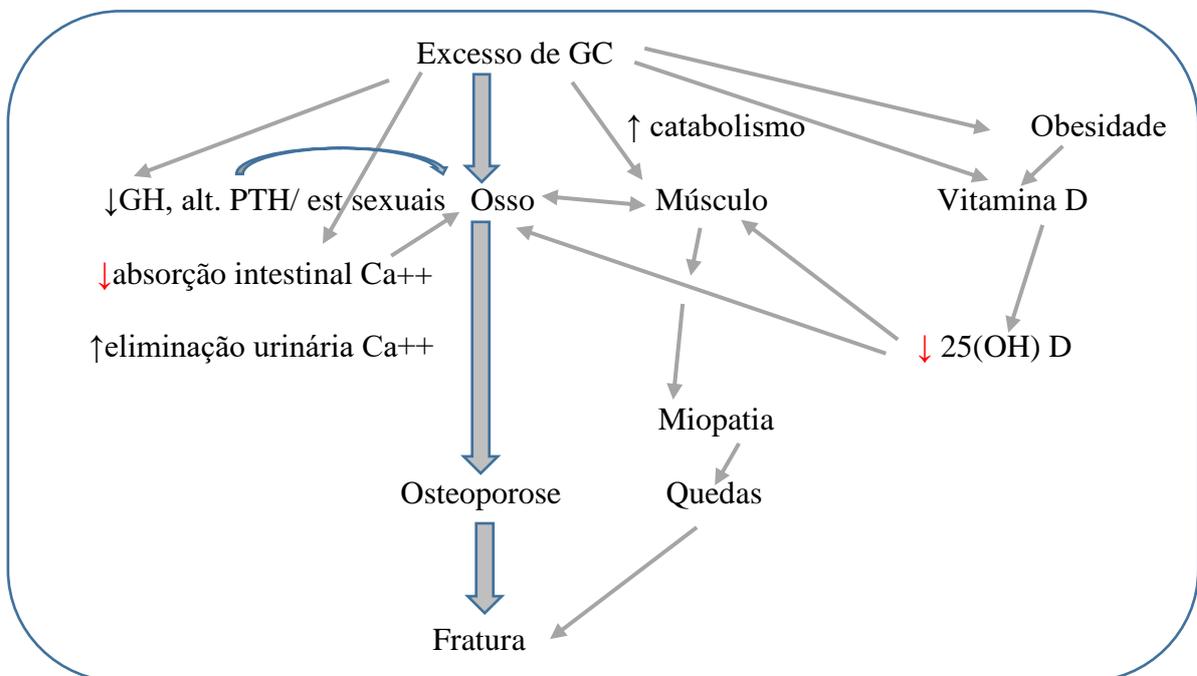
Os GC possuem efeito catabólico sobre o músculo e sobre a vitamina D, que compromete a mineralização óssea. (CIANFEROTTI; BRANDI, 2014; SOCIETY FOR ADOLESCENT HEALTH AND MEDICINE, 2013). Além disso, a corticoterapia crônica favorece a adipogênese e a obesidade, com sequestro e redução da vitamina D. (ÇIZMECIOĞLU et al., 2008; WAKAYO; WHITING; BELACHEW, 2016).

A diminuição da absorção intestinal de cálcio, o aumento da eliminação do cálcio urinário, a redução na secreção do hormônio do crescimento (*GH*) e alterações no metabolismo dos esteroides sexuais e da pulsatilidade do hormônio da paratireoide (*PTH*) são outros efeitos negativos indiretos dos GC na saúde óssea. (HENNEICKE et al., 2014). Entretanto, o próprio tecido ósseo é alvo para os GC. Como será descrito mais adiante, a ação direta destes esteroides

sobre as células ósseas é o principal mecanismo na gênese da osteoporose resultante. (BUEHRING et al., 2013; HENNEICKE et al., 2014).

A figura 2 resume os principais mecanismos patogênicos do excesso de GC que culminam com a fratura.

**Figura 2. Patogenia das fraturas relacionadas ao excesso de glicocorticoides (GC).** O excesso de GC aumenta o risco de fraturas principalmente pela ação direta sobre o osso, determinando osteoporose. O incremento do catabolismo muscular e da vitamina D, a diminuição da secreção do GH, as alterações nos esteroides sexuais e na pulsatilidade do PTH, além da redução na absorção intestinal e do aumento na eliminação urinária do  $Ca^{++}$ , também determinados pelos GC, contribuem para a fragilidade óssea. A miopatia pelo GC ocasiona fraqueza muscular, favorecendo quedas e, portanto, fraturas. Além disso, a obesidade, associada ao uso crônico de GC, sequestra e diminui a vitamina D. GC: glicocorticoides; PTH: hormônio da paratireoide;  $Ca^{++}$ : cálcio



\* Figura esquematizada com base em (BUEHRING et al., 2013; HENNEICKE et al., 2014)

### 2.1.6 Efeitos moleculares do excesso de glicocorticoides no osso

Os GC exercem os seus efeitos a partir de quatro mecanismos: o genômico clássico (o mais importante), que envolve os receptores citosólicos dos GCs (*cGCR*), e divide-se em dois processos, a transrepressão e transativação; o não genômico secundário, também iniciado a partir dos *cGCR*; o não genômico efetuado pelos receptores de membrana (*mGCR*); e o não genômico, inespecífico, decorrente de interações com membranas celulares (incluindo as de organelas). (BOUVARD et al., 2009; SPIES et al., 2011; STAHN et al., 2007). As ações anti-

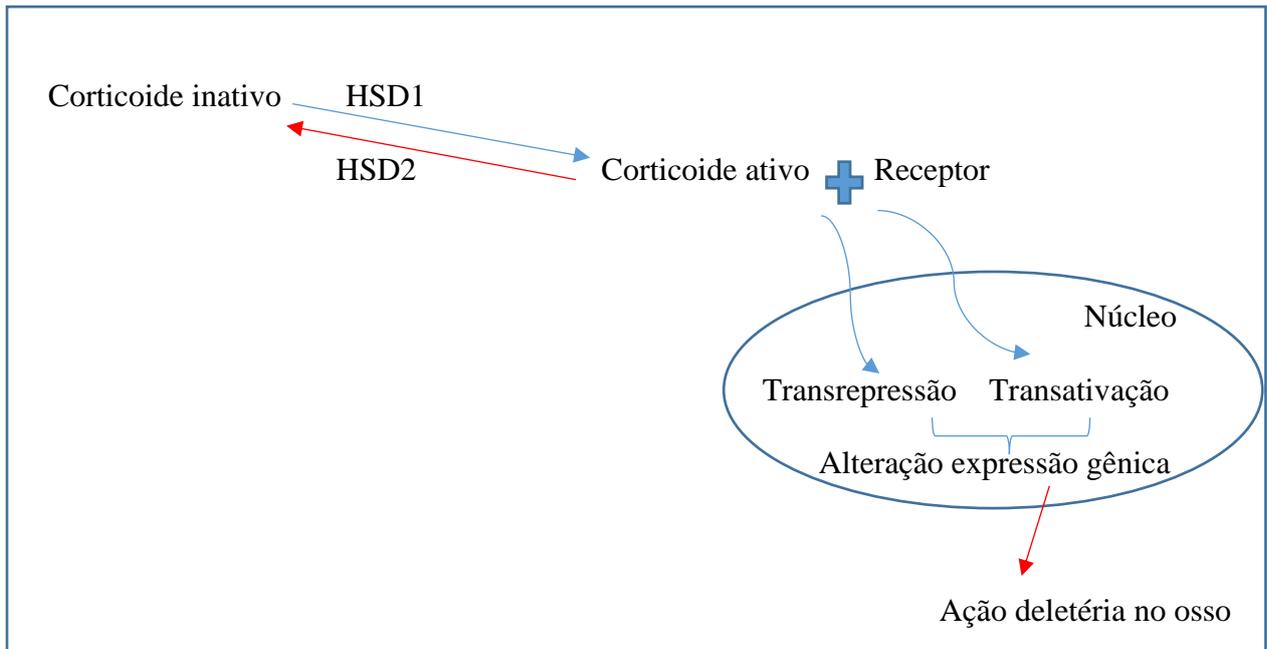
inflamatórias e imunomoduladoras surgem daí, mas também os efeitos adversos, que são determinados por um ou mais destes quatro mecanismos. O polimorfismo dos genes relacionados a estes receptores pode contribuir para as diferenças na intensidade da doença óssea e das fraturas induzidas pelo uso dos GCs. (BOUVARD et al., 2009)

A observação clínica e estudos do metabolismo celular dos GC identificaram sensibilidades diversas a estes hormônios relacionadas ao sistema enzimático intracelular  $11\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase ( $11\beta$ -HSD), especificamente ao tipo 1 ( $11\beta$ -HSD1), que converte formas inativas de corticoide (cortisona e prednisona) em formas ativas (cortisol e prednisolona). (COOPER, 2012; WEINSTEIN et al., 2010). Estudos imunohistoquímicos e de hibridização in situ mostram expressão da  $11\beta$ -HSD1 nos osteoblastos, crescente com a idade, que favorece uma maior concentração de GC nestas células e que pode sofrer modulação de citocinas, fator de crescimento e outras enzimas. (SEIBEL; COOPER; ZHOU, 2013)

O aumento da expressão da enzima  $11\beta$ -HSD1 é considerado então um fator de risco para a osteoporose induzida pelos GC. (BUEHRING et al., 2013). Em sua forma ativa, o GC acopla-se a um receptor ( $GR\alpha$  ou  $GR\beta$ ), membro da superfamília dos receptores nucleares (MOUTSATSOU; KASSI; PAPAVALASSILOU, 2012), e migra do citoplasma ao núcleo, onde pode se ligar aos elementos de resposta do glicocorticoide ( $GREs$ ) e a outros fatores de transcrição (fator ativador da proteína 1 [AP1], fator nuclear  $\kappa$ B [ $NF-\kappa B$ ], transdutor de sinal e ativador de transcrição 5 [ $STAT5$ ]), resultando em uma transativação ou em uma transrepressão. (MOUTSATSOU; KASSI; PAPAVALASSILOU, 2012; SEIBEL; COOPER; ZHOU, 2013). Desta forma, as ações dos GC a nível do genoma, modificando a expressão gênica, irão repercutir na estrutura do tecido ósseo.

O outro lado da equação do sistema HSD é formado pela enzima inativadora dos GC, a HSD2. A vulnerabilidade dos diferentes tipos de GC a esta enzima é variável, e a dexametasona, por possuir um átomo de flúor na posição  $9\alpha$  do anel B, com bloqueio do local da HSD2, é o esteroide mais resistente a esta inativação e, assim, o que causa mais osteoporose. (WEINSTEIN, 2012). A figura 3 esquematiza o sistema enzimático  $11\beta$ -HSD e a ligação com o mecanismo de ação genômico dos GC. O resultado da ativação, ou da resistência à inativação, do excesso de GC no osso, contribui para a osteoporose.

**Figura 3. Mecanismo genômico de ação dos GC e o sistema enzimático HSD.** No citoplasma, após a ativação pela *HSD1* (apenas no caso da cortisona e prednisona) e ligação com o receptor de GC (*GR $\alpha$*  ou *GR $\beta$* ), o conjunto glicocorticoide-receptor migra para o núcleo, onde pode transativar ou transreprimir a expressão gênica, levando a uma ação deletéria no osso. A inativação dos corticoides ativos pela *HSD2* inviabiliza a ligação ao receptor e a ação a nível nuclear. *GC*: glicocorticoide; *HSD*: sistema enzimático *11 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase*; *HSD1*: *11 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1*; *HSD2*: *11 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2*.



\*Figura elaborada baseada em (SEIBEL; COOPER; ZHOU, 2013)

Os GCs interferem, a partir desta ação nuclear, com a formação, com a diferenciação, com a destruição e com a sobrevivência das células ósseas. Exercem um comando metabólico a partir da modulação de inúmeros fatores reguladores e das proteínas da matriz, tais quais o colágeno, a fosfatase alcalina, o receptor ativador do Fator Nuclear kappa B - *NF- $\kappa$ B* (RANK), o sistema ligante do receptor ativador do *NF- $\kappa$ B* (RANKL) / osteoprotegerina (OPG), a osteocalcina, a osteopontina (OPN); as proteínas pró e anti-apoptóticas; além dos fatores de crescimento e das citocinas, que interferem de forma importante nos mecanismos moleculares do metabolismo ósseo. (MOUTSATSOU; KASSI; PAPAVALASSILIOU, 2012).

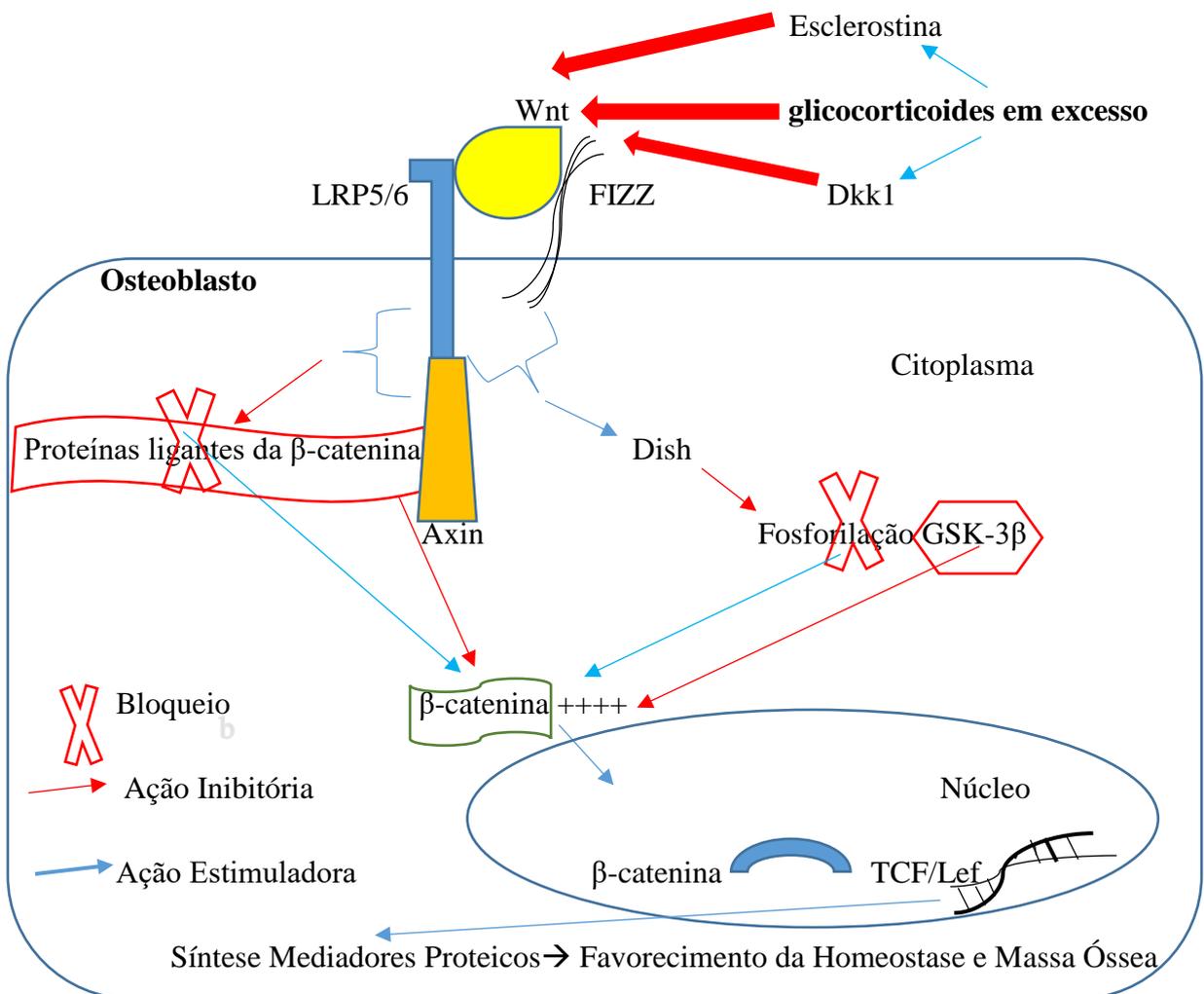
Os estudos experimentais têm revelado que a via Wnt/ $\beta$ -catenina, importante via sinalizadora do osso, é comprometida pelo excesso de GC. O termo Wnt provém da fusão do nome de 2 *locus* envolvidos, *int-1* e *Wg*, mas compreende também outras vias sinalizadoras proteicas, sendo que a *Wnt*/ $\beta$ -catenina é a primordial, com a ligação da Wnt a um conjunto

duplo de receptores (as proteínas 5 e 6 relacionadas ao receptor da lipoproteína de baixa densidade [*Lrp5 e Lrp6*] e a um membro da família das proteínas frisadas [*Frizz*]), acarretando a ativação da proteína intracelular *Dish* e recebendo a ligação da proteína *Axin*, a qual se conecta às proteínas do complexo de degradação (com destaque para a glicogênio sintase quinase-3b [*GSK-3b*]) e, assim, impede a fosforilação e inativação da  $\beta$ -catenina, que se acumula dentro da célula. (GUAÑABENS; GIFRE; PERIS, 2014; JOHNSON; KAMEL, 2007)

A  $\beta$ -catenina acumulada e aglomerada no citoplasma celular, transloca-se para dentro do núcleo, onde se liga a membros da família de fatores de transcrição (*T-cell factor lymphocyte elongation factor [TCF/Lef]*) e regula a expressão gênica, com favorecimento da homeostase óssea, a partir do direcionamento da diferenciação das células mesenquimais em osteoblastos e da inibição da apoptose de osteoblastos e ostócitos. (GUAÑABENS; GIFRE; PERIS, 2014; JOHNSON; KAMEL, 2007). Além disso, ao favorecer a expressão da osteoprotegerina (OPG), competidora do ligante RANKL, inibe a osteoclastogênese. (GUAÑABENS; GIFRE; PERIS, 2014). Desta forma, esta via sinalizadora favorece o acúmulo de massa óssea. A resposta óssea à sobrecarga mecânica também é influenciada pela via Wnt  $\beta$ -catenina. (JOHNSON; KAMEL, 2007).

Estudo experimental constatou que a dexametasona inibe toda a via Wnt  $\beta$ -catenina, desde a superfície celular até a translocação nuclear. (CHEN et al., 2016). Outros estudos em animais e in vitro, não comprovados em humanos, observaram que o uso de GC, sobretudo por tempo prolongado, aumenta a expressão dos antagonistas da via Wnt  $\beta$ -catenina (a esclerostina e a proteína 1 da família de proteínas *Dickkopf [Dkk1]*), produzidos sobretudo pelos osteócitos. (GUAÑABENS; GIFRE; PERIS, 2014). Estes achados revelam a complexidade e as consequências das ações negativas do excesso destes esteroides sobre esta via proteica, as quais justificam parte dos efeitos nocivos sobre o osso.

**Figura 4. Importância da via Wnt /  $\beta$ -catenina na homeostase óssea.** As setas e X vermelhos representam inibição/bloqueio, as setas azuis indicam estímulo/favorecimento. **Dkk1**: proteína 1 da família de proteínas *Dickkopf*, antagonista da via Wnt  $\beta$ -catenina; **LRP5/6**: proteínas 5 e 6 relacionadas ao receptor de lipoproteína de baixa densidade; **Frizz**: proteínas frisadas; As **LRP5/6** e as **Frizz** são os correceptores da via *Wnt*, e, juntos, ativam a *Dish* e ligam-se à *Axin*, favorecendo o acúmulo da  $\beta$ -catenina; **Dish**: proteína que bloqueia o *GSK-3b*; **Axin**: proteína que se liga à cauda do **LRP5/6** e bloqueia as proteínas ligantes da  $\beta$ -catenina, impedindo que favoreçam a fosforilação desta pela *GSK-3b*; **GSK-3b**: glicogênio sintase quinase 3b, que fosforila e inativa a  $\beta$ -catenina; **TCF/Lef**: *T-cell factor lymphocyte elongation factor*, fatores de transcrição nucleares aos quais se liga a  $\beta$ -catenina translocada para o núcleo; **OPG**: osteoprotegerina.

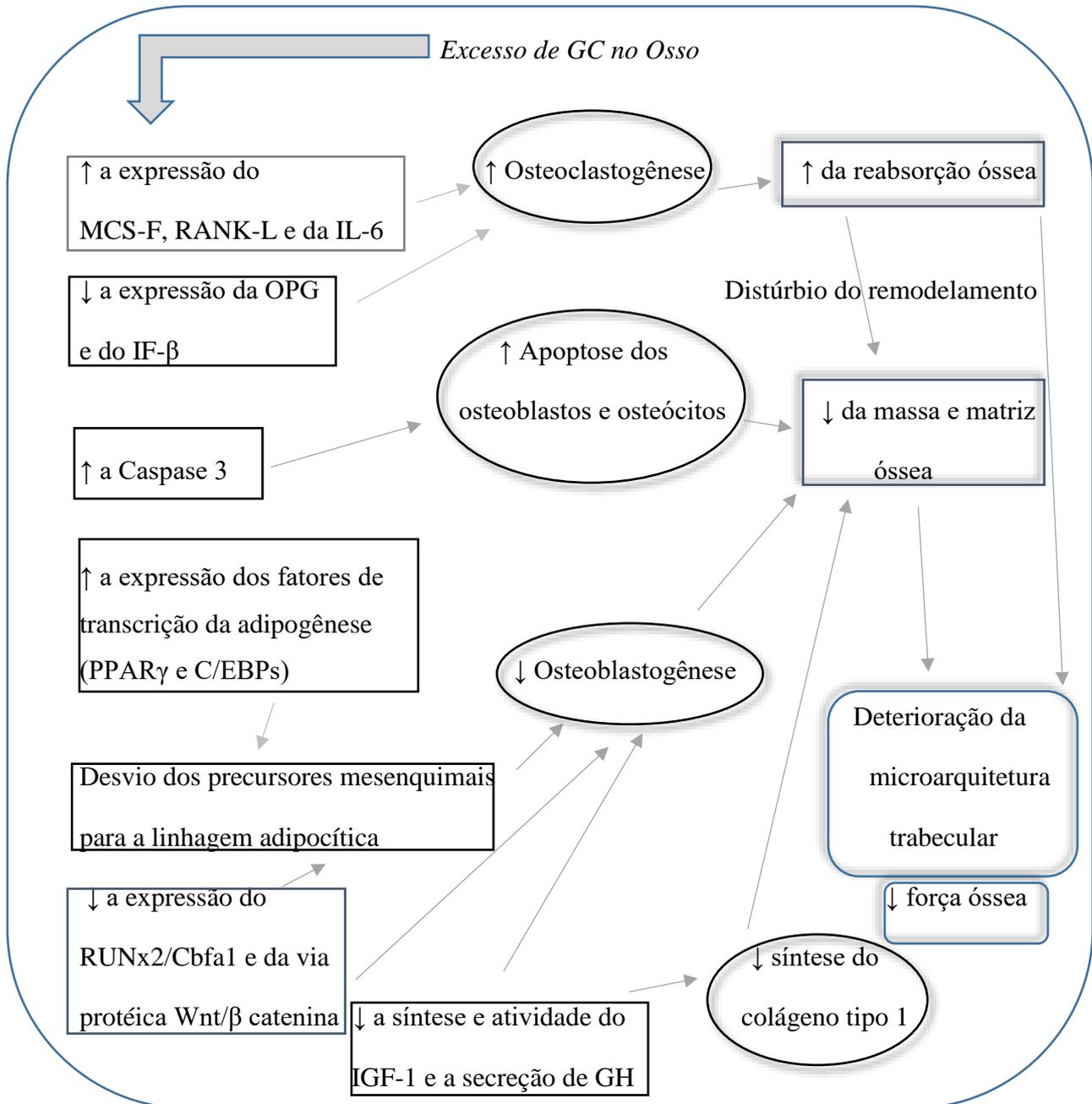


\* Figura elaborada com baseada em (BODINE, 2008; JOHNSON; KAMEL, 2007; MACDONALD; TAMAI; HE, 2009)

A figura 5 demonstra as principais ações do excesso de glicocorticoides nas células ósseas. A maior expressão de citocinas promotoras da osteoclastogênese, tais quais o fator estimulante de colônias de macrófagos (*M-CSF*) e o RANKL, associada à diminuição da OPG

(que tem efeito oposto), respondem pela fase inicial de aumento rápido da reabsorção óssea; esta fase é seguida por uma mais lenta e duradora, de diminuição da formação óssea, secundária à diminuição da osteoblastogênese, ao aumento na apoptose dos osteoblastos e à supressão da produção do colágeno tipo I (principal componente da matriz óssea) e de fatores estimulantes da formação (tais quais o *IGF-1*). (BOUVARD et al., 2009; BUEHRING et al., 2013; VON SCHEVEN et al., 2014). Assim, à fase inicial de predomínio reabsortivo, segue-se a fase crônica de comprometimento na formação.

**Figura 5: Síntese das principais ações deletérias do excesso de GC no osso.** A partir de uma série de alterações moleculares, o excesso de GC determina incremento inicial da osteoclastogênese, redução da osteoblastogênese, maior apoptose de osteoblastos e osteócitos, além da diminuição da síntese do colágeno tipo 1. Desta forma, ocorre um aumento da reabsorção óssea e uma diminuição da massa e da matriz óssea, ou seja, um distúrbio de remodelamento, com deterioração da microarquitetura e prejuízo da força óssea. *MCS-F*: Fator estimulante de colônias de macrófagos; *RANK-L*: Ligante do receptor ativador do fator nuclear  $\kappa$ B; *IL-6*: Interleucina -6; *OPG*: Osteoprotegerina; *IF- $\beta$* : Interferon  $\beta$ ; *PPAR $\gamma$*  ( peroxisome-proliferator- activated receptor- $\gamma$ ) e *C/EBPs*(CCAAT/enhancer binding proteins): família de fatores de transcrição promotores da adipogênese; *Runx2/Cbfa1*: fatores de transcrição, membros da família *Runx*, promotores da diferenciação osteoblástica e da migração e invasão vascular do osso; *IGF-1*: Insulin-like growth factor1; *GH*:Growth hormone.



\* Figura elaborada baseada em (ALESCI et al., 2005; BUEHRING et al., 2013; LIAN; STEIN, 2003; SEIBEL; COOPER; ZHOU, 2013)

O excesso de GCs ocasiona, em suma, diminuição da osteoblastogênese, incremento da apoptose de osteoblastos e osteócitos e aumento temporário da osteoclastogênese e da sobrevivência dos osteoclastos. (BUEHRING et al., 2013). O favorecimento da apoptose dos osteócitos, os quais são sensores de dano e suporte para o reparo, interfere no remodelamento ósseo, com redução na reposição do osso escavado pelos osteoclastos. (BOUVARD et al., 2009; COOPER, 2012; LIAN; STEIN, 2003; RAMJI; FOKA, 2002; VON SCHEVEN et al., 2014). Um dado que chama à atenção é o comprometimento precoce da força óssea em desproporção à intensidade da diminuição da massa óssea, conforme avaliado pelos exames de densitometria.

Estudos experimentais evidenciaram que a OPG (diminuída pelos GC) favorece a proliferação endotelial (angiogênese), enquanto o seu ligando RANKL, opostamente, inibe a angiogênese. (MCGONIGLE; GIACHELLI; SCATENA, 2009). Além disso, os osteoblastos e os osteócitos produzem o fator de crescimento endotelial (*VEGF*) e o incremento da sua apoptose, secundária ao excesso de GC, seria um fator a mais para favorecer a quebra da vasculatura óssea (ligada ao transporte fluido canalicular), com prejuízo da bomba hidráulica e diminuição maior da força óssea em relação à massa. (WEINSTEIN, 2010). O excesso de GC parece comprometer o osso de todas as formas, numa cascata de ações, relacionada com a dose e duração da exposição, mas dependente das características genéticas individuais.

### **2.1.7 Fraturas em crianças e adolescentes**

Estima-se que 30-50% dos jovens até os 16 anos poderão apresentar um episódio de fratura, o que responde por cerca 10-25 % dos atendimentos pediátricos em emergências de trauma, e por uma incidência anual em torno de 120-180 casos/10.000 habitantes. (CHEVALLEY et al., 2011; CLARK, 2014; COOPER et al., 2004; HEDSTRÖM et al., 2010). Praticamente todos os casos de fratura levam à procura médica, demandando por vezes internação e tratamento cirúrgico, com resultante absenteísmo escolar, além da chance de complicações e sequelas a longo prazo. (BAKER et al., 2015).

Observou-se, na Finlândia, um decréscimo na incidência de fraturas em indivíduos abaixo dos 16 anos, porém um acréscimo de 31% no acometimento do antebraço, com ocorrência geralmente secundária a quedas e duas vezes mais no sexo masculino. (MÄYRÄNPÄÄ; MÄKITIE; KALLIO, 2010). Nesta localização, as fraturas costumam ocorrer no lado não dominante. (PANNU; HERMAN, 2015). Entretanto, um estudo sueco em faixa etária similar revelou um acréscimo de 59% na incidência das fraturas, além do aumento de 8% dos traumas moderados a graves. (HEDSTRÖM et al., 2010). Estas diferenças podem traduzir

metodologias diversas, mas também sugerir peculiaridades genéticas e ambientais (estrutura das famílias, nível cultural, prática esportiva e medidas de segurança).

Estudo nacional realizado em São Paulo e no Paraná evidenciou um predomínio das fraturas entre os meninos, na faixa etária acima de 12 anos, com maior frequência de acometimento do antebraço e das quedas como trauma causal. (GUARNIERO et al., 2011). Coincide com o estirão pubertário do crescimento em altura (nas meninas entre os 11 e 12 anos e nos meninos entre os 13-14 anos), que antecede em oito a 12 meses a aceleração no ganho mineral ósseo, e também está associado com um aumento transitório da porosidade em rádio distal, sítio de 25-45% das fraturas. (BONJOUR; CHEVALLEY, 2014; CLARK, 2014; FARR et al., 2014; GOLDEN; ABRAMS, 2004; RYAN, 2010).

O acometimento vertebral, do quadril e do fêmur são raros na infância, e, se ocorrem na ausência de um trauma grave, chamam à atenção para uma fratura por fragilidade ou patológica. (BOYCE; GAFNI, 2011; MA; GORDON, 2012). O conhecimento de que uma fratura em jovens nem sempre é produto apenas do trauma, e pode refletir uma fragilidade óssea, precisa existir entre os profissionais de saúde. A definição do que seria um trauma mínimo para que uma fratura na faixa etária pediátrica seja considerada patológica, apresenta dificuldades, e não se pode esquecer também da possibilidade de violência infantil em lactentes com fraturas múltiplas e repetidas. (BIANCHI, 2007)

Uma história anterior de fratura (pico em torno dos 10-15 anos), adicionalmente, é considerado um fator de risco significativo para a ocorrência futura de fraturas, independente da densidade mineral óssea, e em maior número quanto menor for a idade da primeira fratura. (HOISETH, 2010; KANIS et al., 2004b). Estes achados corroboram a necessidade de investimento na saúde óssea pediátrica, o que não inclui apenas a prevenção de acidentes.

## **2.2 JUSTIFICATIVA**

Os glicocorticoides devem ter seu uso bem indicado e ponderado tendo em vista seus efeitos adversos. A escassez de estudos na população pediátrica, em especial no Brasil, torna importante a busca de novos achados que verifiquem a associação entre o uso destes medicamentos e a ocorrência de fraturas. Estudo nacional que analise a associação de múltiplas variáveis, em especial os glicocorticoides, com a ocorrência de fraturas em crianças e adolescentes pode contribuir para a elaboração de medidas preventivas e terapêuticas mais específicas, além de reforçar a conscientização de uma corticoterapia mais criteriosa.

## **2.3 PERGUNTA CONDUTORA**

O uso prévio de glicocorticoides sistêmicos, nos 12 meses precedentes, associa-se à ocorrência de fraturas em crianças e adolescentes?

## **2.4 HIPÓTESE**

O uso de glicocorticoides, nos 12 meses precedentes, associa-se à ocorrência de fraturas entre crianças e adolescentes.

## **2.5 OBJETIVOS**

### **2.5.1 Geral:**

- Avaliar se o uso prévio de glicocorticoides, nos últimos 12 meses, associa-se à ocorrência de fraturas entre crianças e adolescentes

### **2.5.2 Específicos:**

**2.5.2.1** Descrever o perfil das fraturas por sexo, faixa etária, tipo de acidente e osso acometido, entre os pacientes estudados.

**2.5.2.2** Identificar a frequência de asma e de outras doenças que demandaram o uso de glicocorticoides.

**2.5.2.3** Verificar se existe associação entre o número de ciclos de glicocorticoide oral, nos últimos 12 meses, e a ocorrência de fraturas.

**2.5.2.4** Averiguar a frequência de deficiência de vitamina D entre os pacientes com fratura.

**2.5.2.5** Comparar o índice de massa corpórea (IMC), a prática de exercício físico, a estimativa da ingestão de leite e o tabagismo passivo intradomiciliar entre os pacientes com e sem fratura.

## **CAPÍTULO III**

## **CAPÍTULO III**

### **3.1 MÉTODOS**

#### **3.1.1 Desenho**

No período de abril a outubro de 2015 foi realizado um estudo clínico, exploratório, inferencial, do tipo caso-controle, com amostras por conveniência.

#### **3.1.2 Local do estudo**

A coleta dos dados ocorreu na emergência pediátrica do Hospital da Restauração, situado na cidade de Recife/PE.

#### **3.1.3 População estudada**

O estudo foi composto por crianças e adolescentes, de ambos os sexos, com trauma.

##### **3.1.3.1 Critérios de inclusão**

- Consentimento informado, assinado pelo responsável, e assentimento informado, assinado por paciente a partir dos 12 anos de idade.
- Faixa etária de três a 13 anos e 11 meses.
- **Casos:** admissão com fraturas, inclusive após traumas com forte impacto e politraumatismo (colisão, atropelamento, capotamento) .
- **Controles:** admissão com trauma, porém sem fraturas atuais nem no passado.

##### **3.1.3.2 Critérios de exclusão**

- Não consentimento em participar do estudo
- Portadores de doenças ósseas primárias ou de neoplasias .

### 3.1.4 Aspectos éticos da pesquisa

O estudo foi realizado em conformidade com a Resolução do CNS nº 466 de 12 de dezembro de 2012, submetido à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE). Uma carta de anuência (apêndice A) foi solicitada à direção do Hospital da Restauração para formalizar a autorização para o estudo. Só participaram da pesquisa os voluntários cujos responsáveis concordaram através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) , acrescido do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) para os adolescentes entre 12 e 13 anos e 11 meses. (Apêndices B e C) .

As informações desta pesquisa são confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a participação do/a voluntário (a). Os dados coletados nesta pesquisa (entrevista), ficarão armazenados em computador pessoal, com backup de segurança, sob a responsabilidade do pesquisador, no endereço informado no termo de confidencialidade anexado na plataforma Brasil, pelo período de mínimo cinco anos.

### 3.1.5 Benefícios/Riscos/Desconforto

A partir da identificação de fatores de risco para ocorrência de fraturas, o estudo poderá trazer benefícios preventivos na orientação dessas crianças, adolescentes e cuidadores. Os possíveis riscos inerentes à coleta sanguínea e o constrangimento oriundo das perguntas foram evitados ao máximo. O desconforto da entrevista e da coleta de material sanguíneo tentou ser minimizado através do momento mais tranquilo para a abordagem e da coleta sanguínea por pessoal qualificado.

### 3.1.6 Definição e categorização das variáveis

<b>Variável Dependente (desfecho).</b>	<b>Categoria</b>
1) Fratura definida clínica/radiologicamente: Sim/Não.	Qualitativa / dicotômica
2) Local da fratura definida clínica/ radiologicamente.	Qualitativa / policotômi

<b>Variáveis Independentes (Fatores de risco).</b>	<b>Categoria</b>
1) Faixa etária: 3 -- 7 anos; 7--  10 anos; 10 --  14 anos.	Qualitativa/ tricotômica
2) Sexo: masculino e feminino.	Qualitativa/ dicotômica
3) Cor: Negra /Parda/Branca/Amarela/Indígena.	Qualitativa/ policotômica
4) Número de crianças no domicílio.	Quantitativa/ discreta
5) Tabagismo intradomiciliar: SIM/NÃO.	Qualitativa/ dicotômica
6) Local do acidente.	Qualitativa/ policotômica
7) Tipo de acidente.	Qualitativa/ policotômica
8) Classificação do Trauma: Leve/Moderado/Grave.	Qualitativa/ tricotômica
9) IMC: em Kg/m <sup>2</sup> , localizado nas curvas OMS 2007 Saudável/Sobrepeso/Obeso/Magro.	Qualitativa/ policotômica
10) Ingesta estimada de leite: $\geq 200\text{ml}/\text{dia}$ / $< 200\text{ml}/\text{dia}$ . Copo americano, pote de iogurte, garrafinha de iogurte, Mingau (200ml/dia)	Qualitativa/ dicotômica
11) Ingesta de refrigerantes: $\geq 200\text{ml}/\text{dia}$ / $< 200\text{ml}/\text{dia}$ . Lata, copo americano, garrafa pet	Qualitativa/ dicotômica

<b>Variáveis Independentes (Fatores de risco).</b>	<b>Categoria</b>
12) Uso de glicocorticoides sistêmicos últimos 12 meses:  Sim/ Não.	Qualitativa/ dicotômica
13) Dose de corticoide sistêmico(equivalente prednisolona):  5 --15mg/dia //15 -- 30 mg/dia // > 30mg/dia.	Qualitativa/ tricotômica
14) Número de vezes nos últimos 12 meses:  1--- 4// 4  --- 8 // 8-- 12 // > 12.	Qualitativa/ policotômica
15) Modo de uso do GC: contínuo / intermitente.	Qualitativo/ dicotômico
16) Duração do uso: < 3 dias// 3 --5 dias// ≥ 5 dias.	Qualitativa/ tricotômica
17) Uso de Glicocorticoide inalatório: Sim/ Não	Qualitativa/ dicotômica
18) Doença associada: Asma/ Rinite/As duas/ outras.	Qualitativa/ policotômica
19) Exercício Físico: regular ( ≥ 2 vezes/semana e supervisionado por professor) Sim/ Não	Qualitativa/dicotômica
20) Tempo em televisão/ computador/ tablet/ vídeo game: < 6 h/dia // ≥ 6h/dia.	Qualitativa/ dicotômica
21) Nível sérico de 25(OH) D: < 30ng/ml // ≥ 30ng/ml.	Qualitativa/dicotômica

### 3.1.7 Procedimentos

A seleção dos sujeitos do estudo foi realizada duas vezes por semana, no horário de sete às 16h, na emergência pediátrica do Hospital da Restauração, ligado à rede estadual de saúde, situado na cidade do Recife e referência em trauma no estado de Pernambuco. A grande maioria dos pacientes atendidos nesta unidade é composta por pessoas de baixa renda. A coleta

abrangeu os meses de abril a outubro de 2015, incluindo alguns fins de semana, períodos letivos e de férias. Seguindo um protocolo, idealizado pelo pesquisador a partir dos dados do referencial teórico (apêndices D e E), foi utilizada a técnica da entrevista. A mesma ocorreu em ambiente reservado, no momento mais tranquilo e apenas com o responsável.

Registraram-se os dados demográficos (sexo, idade, cor, procedência), os dados antropométricos (peso, estatura e índice de massa corpórea), os dados sociais (número de pessoas e crianças/adolescentes no domicílio, tabagismo intradomiciliar, escolaridade do responsável) e dados dos detalhes do acidente (local, horário, fator precipitante). A idade, em anos e meses, foi categorizada em três faixas etárias: 3 --| 7 anos ; 7 --| 10 anos ; e 10 --| 14 anos.

No registro dos dados antropométricos, o peso foi expresso em quilogramas e a estatura em metro. A imobilização ao leito tornou a verificação do peso corpóreo limitada em alguns pacientes, então utilizou-se, nestes casos, o último valor do conhecimento do responsável. Na grande maioria dos sujeitos, entretanto, a medida do peso foi realizada em uma balança mecânica da marca Filizola, com régua antropométrica acoplada, com a qual foi registrada a altura daqueles com mais de um metro. Para os indivíduos com menos de um metro ou com mobilidade restrita, foi usada uma fita métrica metálica fixada ao contorno inferior e lateral do leito. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado dividindo-se o peso, em quilogramas (kg), pelo quadrado da altura, em metros, ou seja,  $\text{kg} / \text{m}^2$ .

A definição de obesidade, sobrepeso e risco de sobrepeso (este utilizado em crianças abaixo de cinco anos), foi baseada nas curvas IMC e escores Z utilizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), 2006-2007. (DE ONIS, 2007). A avaliação do estágio puberal, segundo Tanner, não foi realizada, tendo em vista o constrangimento gerado por um exame físico feito em unidade de emergência, com vários pacientes e acompanhantes.

O trauma e a fratura, porventura resultante, foram detalhados: local onde ocorreu o acidente; o tipo de acidente; o número e nome dos ossos fraturados. A presença de dois ou mais ossos fraturados, ainda que no mesmo lado, foi considerada como múltiplas fraturas. A escala de trauma de Landin e Nilsson, modificada por Clark, Ness, e Tobias (2008). (CLARK; NESS; TOBIAS, 2008a) , e que abrange três níveis (anexo A), foi empregada para classificar o trauma quanto à intensidade (gravidade). Interrogou-se também sobre histórico pessoal e familiar de fratura.

O uso de GC e de outros medicamentos (incluindo anticonvulsivantes), nos 12 meses precedentes, foi interrogado a partir da leitura pausada de uma lista de fármacos, utilizando uma linguagem fácil e popular. Foram registrados o nome do glicocorticoide, a dose, a via de

administração (oral, inalatória, venosa), a duração, o modo de uso (contínuo ou intermitente), o prescritor e a doença envolvida. Questionou-se também sobre a existência de outras morbidades.

A ingesta estimada de leite e refrigerantes baseou-se em número de copos ou xícaras, com volume aproximado de 200 ml/ unidade ou então nas garrafas pet. Consideramos também a ingesta de iogurtes e papas/mingau, atribuindo o volume de 150 ml para um pote ou garrafa pequena de iogurte, e 200ml para um prato de papa ou mingau.

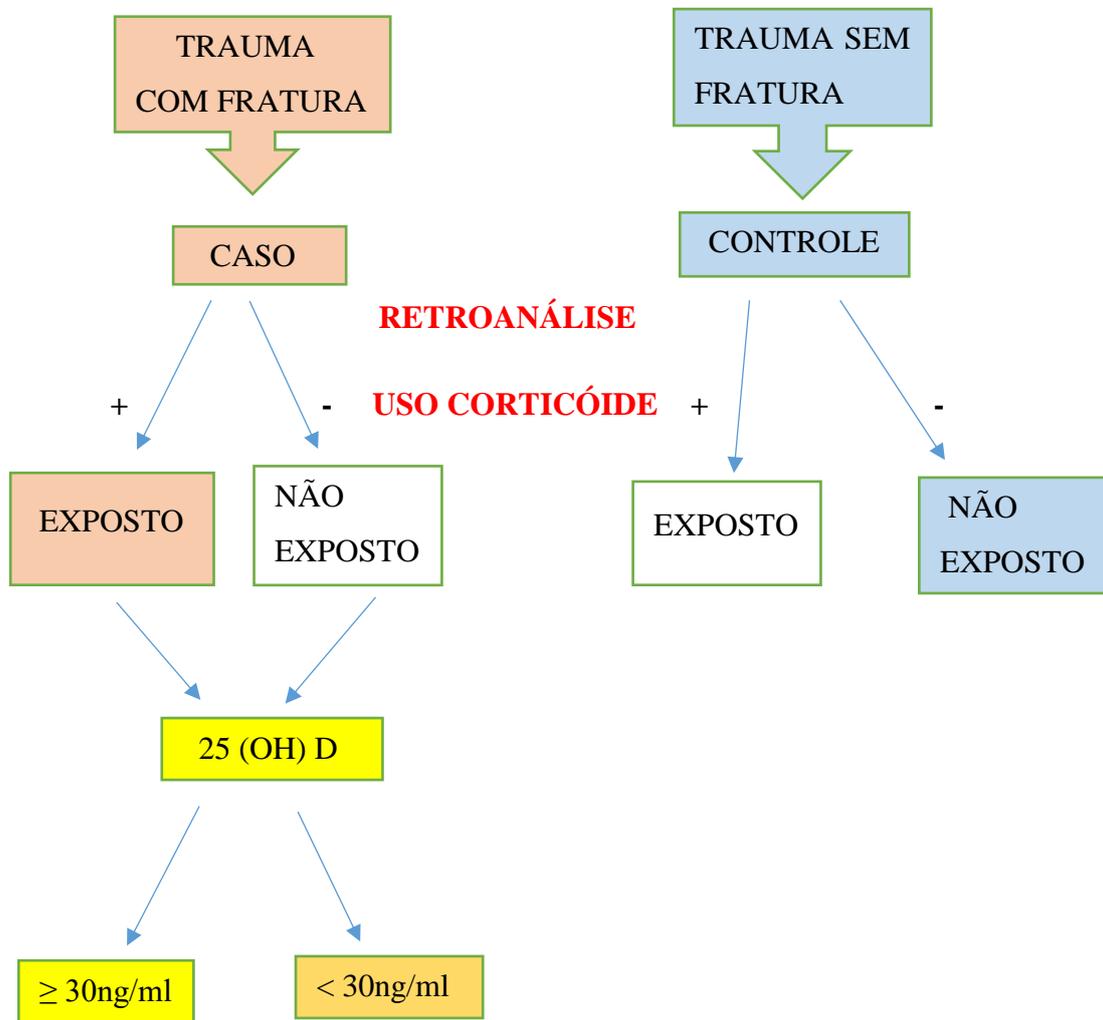
A prática de exercício físico também foi registrada, especificando o tipo e a frequência. Considerou-se exercício físico como a prática regular, no mínimo duas vezes por semana, supervisionada por professor e, não necessariamente, acompanhada de atividades de musculação. O tempo gasto com o uso da TV, computador, *tablet* e games, foi registrado para uma estimativa indireta do tempo sedentário, categorizando em três faixas (menos de 2h; entre 2 – 6h e mais de 6h).

A coleta sanguínea, para dosagem sérica de 25(OH) vitamina D, foi feita naqueles pacientes com fratura que permitiram o procedimento. Foi realizada por pessoa habilitada, com respeito às técnicas de assepsia e biossegurança, utilizando agulhas calibre 21 a 25, a depender da idade do paciente. O jejum não era necessário. O material coletado (3,5 ml de sangue) foi colocado em tubo Gel BD Vacutainer SST R II Advance, tampa amarela, com ativador jateado na parede, tamanho 13 X 75 mm. Após a devida identificação, foi conservado em caixa térmica, e enviado ao laboratório dentro de 2h, no máximo. O método da quimioluminescência foi utilizado para a dosagem.

Consideraram-se como valores de referência aqueles preconizados pela *Endocrine Society* (2011): suficiência para os níveis de 25(OH) vitamina D entre 30 e 100ng/ml; insuficiência, para os valores de 21ng/ml e 29ng/ml; e para deficiência, os inferiores ou iguais a 20ng/ml. Os pacientes, para facilitar a análise, foram categorizados em dois grupos de 25(OH)D:  $\geq 30$  ng/ml e  $<30$ ng/ml.

O resultado do exame foi enviado pelo correio, junto com um texto informativo, em linguagem simples, sobre a vitamina D. Aqueles com níveis  $<30$ ng/ml recebiam uma prescrição de Vitamina D3, além de orientações quanto a hábitos saudáveis, duração do tratamento e necessidade de procura do médico acompanhante.

### 3.1.8 Fluxograma da Análise e da Retroanálise



ANÁLISE: Faixa etária/ Sexo/ Cor / Atividade física/ IMC / Ingesta estimada de leite/ Tabagismo passivo/ Níveis séricos 25OH Vitamina D

### 3.1.9 Plano de tabulação e análise dos dados

Os dados coletados foram armazenados em planilhas (Excel), e subsequentemente, transferidos, tabulados e analisados pelo *SPSS (statistical package for the social science software)*, pacote estatístico versão 17, 2002, para Windows. O sigilo e a segurança do armazenamento constituirão prioridade.

A análise descritiva foi realizada com tabelas de referência cruzada (Crosstab) para a exposição da distribuição de porcentagens e frequências. Já para a análise inferencial, o teste do qui- quadrado ( $X^2$ ) foi usado para comparar a proporção do desfecho dicotômico nos dois grupos e a razão de chances (Odds ratio), para determinar a força de associação com o desfecho. Todas as relações tinham um Intervalo de Confiança de 95%. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado indicativo de diferença significativa. Análise multivariada, por regressão logística, foi realizada para verificar os efeitos potenciais das variáveis na ocorrência de fratura .

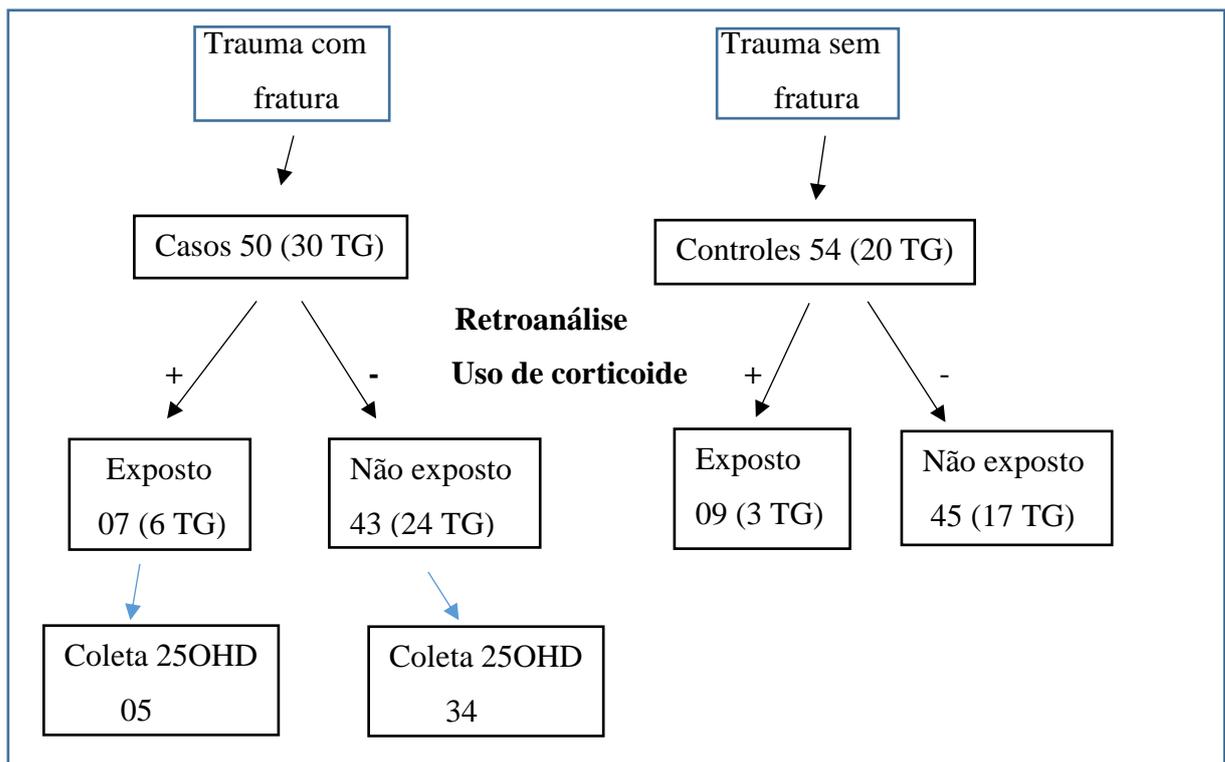
## **CAPÍTULO IV**

## CAPÍTULO IV

### 4.1 RESULTADOS

Foram estudados 104 pacientes vitimados por trauma, 50 com fratura (casos) e 54 sem fratura (controles). A figura 6 mostra o fluxograma da amostra estudada, com a distribuição dos casos e controles, subdivididos pela exposição, ou não, ao uso de GC e pela ocorrência de trauma grave.

**Figura 6: Fluxograma da amostra estudada.** Foram analisados 104 pacientes, sendo 50 com fratura (casos) e 54 com trauma, mas sem fratura (controles). O uso prévio de corticoide foi relatado em 7 casos e 9 controles. A dosagem da 25(OH)D foi consentida em 39 dos 50 pacientes com fraturas (casos). TG: Trauma grave ; 25(OH)D:25 hidroxí vitamina D



A maior parte dos pacientes estudados (66,3%) procedia do Recife e da região metropolitana. A conclusão do ensino fundamental correspondia ao grau de instrução de 60,5% dos responsáveis, na amostra estudada.

A via pública foi o local de 51, 9% dos acidentes, seguida pelo domicílio, onde 32,7% dos acidentes ocorreram. O pai ou a mãe acompanhavam o paciente na ocasião do trauma em 34,6% das vezes. As quedas foram responsáveis por 59 dos acidentes estudados (56,7%), os

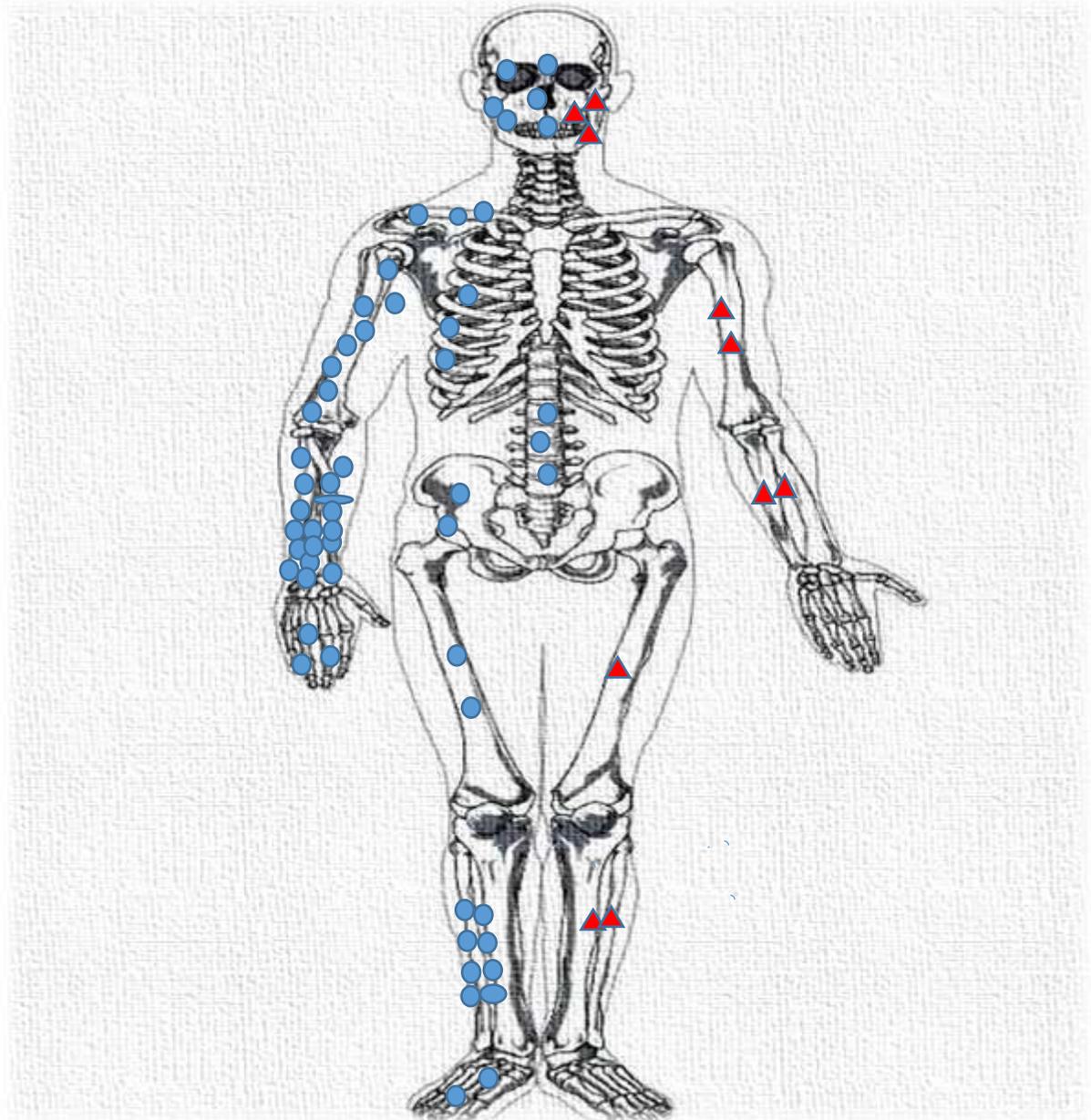
atropelamentos por motocicleta por 12 e os acidentes em motocicleta por 10, totalizando 22 acidentes envolvendo este veículo entre os pacientes estudados (21,1%). Dezoito foram vítimas de atropelamentos ou acidentes envolvendo outros veículos, incluindo bicicleta (17,3%). Entretanto, entre os pacientes com fraturas, os acidentes envolvendo motocicleta foram 12 (24%) , e as quedas reponderam por 11 casos (22%).

Trauma grave ocorreu em 30 dos 50 pacientes com fratura (60%), incluindo seis (85,7%) dos sete pacientes com uso prévio de GC. No grupo que não apresentou fratura, 20 sofreram trauma grave (37%), com corticoterapia prévia em três destes. A figura 7 ilustra as principais regiões fraturadas entre os pacientes com e sem uso prévio de glicocorticoide. O local mais acometido por fraturas foi o antebraço (19 casos), correspondendo a 38% dos pacientes com fraturas, sendo que em 11 destes (22%) houve comprometimento isolado do rádio, e em oito, da ulna e rádio juntos. O úmero foi o segundo osso mais fraturado (10 casos). A fratura de fêmur foi registrada em três pacientes, e as dos ossos da perna em cinco. Três pacientes apresentaram fratura vertebral, todos vitimados por trauma grave, e sem uso prévio de GC.

**Figura 7.** Topografia das fraturas entre os pacientes que usaram glicocorticoide e os que não usaram. Entre os 6 que usaram glicocorticoide, 3 tiveram acometimento de 2 ossos; entre os 43 que não usaram, 16 tiveram fratura em mais de 1 osso.

● Sem uso de corticoide

▲ Uso de corticoide sistêmico ou inalatório



A tabela 1 mostra a distribuição das principais variáveis analisadas entre os casos e os controles. O sexo masculino predominou entre os pacientes com fratura (86%) e sem fratura (75,9%) , e a faixa etária de 10 a 14 anos representou 58% dos 50 pacientes com fratura. O uso de GC sistêmicos, nos 12 meses precedentes, foi relatado em 16 dos 104 pacientes estudados (15,4% do total), sendo sete com fratura (14% dos 50 casos) e nove sem fratura (16,7% dos 54 controles). Apenas dois pacientes usaram glicocorticoide inalatório de forma contínua: um entre

os casos (de modo isolado, sem esteroide oral) e outro entre os controles, com associação ao esteroide oral intermitente.

**Tabela 1.** Representação das Principais Variáveis nos Pacientes Com e Sem Fraturas

Variáveis Independentes	Com fratura Casos) 50		Sem fratura (Controles) 54		* p valor
	n	%	n	%	
Sexo masculino	43	(86%)	41	(75,9%)	0,196
3-- 7 anos	10	(20%)	27	(50%)	0,000
7--  10 anos	11	(22%)	14	(25,9%)	
10 -- 14anos	29	(58%)	13	(24,1%)	
Uso de glicocorticoide	07	(14%)	09	(16,7%)	0,710
Trauma grave	30	(60%)	20	(37%)	0,019
Trauma leve/moderado	20	(40%)	34	(63%)	
Doença associada	12	(24%)	15	(27,8%)	0,664
Sobrepeso/obesidade	14	(28%)	14	(25,9%)	0,447
Tabagismo intradomiciliar	21	(42%)	16	(29,6%)	0,270
Hist. familiar positiva	31	(62%)	32	(59,3%)	0,927
Ingesta leite >=200ml/dia	31	(62%)	35	(65%)	0,769
Ingesta refrigerante. >=200ml/dia	14	(28%)	10	(18,5%)	0,384
Exercício físico regular	21	(42%)	10	(18,5%)	0,009

\*p valor significativo < 0,05

A análise estatística revelou que a distribuição, com relação ao uso de GC, foi igual em ambos os grupos, não apresentando diferença significativa (p valor 0,71), nem associação com fratura (OR 0,84 para fratura), conforme evidenciado na tabela 2.

**Tabela 2.** Razão de chances (OR) uso de glicocorticoide (GC) X fratura

Uso GC	Fratura		Total	OR	95% IC	
	Sim	Não			Inf.	Sup.
Sim	07	09	16	0,84	0,338	2,086
Não	43	45	88	1,032	0,876	1,21
Total	50	54	104			

O restante da distribuição das outras variáveis estudadas, conforme visto na tabela 1, evidencia que apenas a faixa etária, a intensidade do trauma e a prática de exercício físico apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com e sem fratura ( $p < 0,05$ ). A tabela 3 mostra que o exercício físico foi associado com um aumento do risco em 2,26 vezes (OR para fratura 2,26). Entretanto, o OR para fratura mostrou um risco um pouco maior do que 1,0 para o sexo masculino, para o tabagismo intradomiciliar, para a ingestão de refrigerantes  $\geq 200$ ml/dia e para o trauma grave.

**Tabela 3.** Razão de chances (OR) Atividade física X fratura

Atividade Física	Fratura		Total	OR	95% IC	
	Sim	Não			Inf.	Sup.
Sim	21	10	31	2,268	1,187	4,333
Não	29	44	73	0,712	0,544	0,931
Total	50	54	104			

A análise multivariada, por regressão logística, para verificar os efeitos potenciais para a ocorrência de fratura revelou, entretanto, significância apenas para faixa etária e para a gravidade do trauma.

A tabela 4 discrimina a distribuição dos escores de IMC nos grupos com e sem fratura. Assim, 14 dos 50 pacientes com fratura (28%) situavam-se acima do escore Z +1 (abrangendo sobrepeso e obesidade), porém, apenas três (6%) estavam acima do escore Z +2 (obesidade). Entre aqueles sem fratura, 14 também tinham o IMC acima de +1 (25,9%), e destes, 5 (9,3%) no nível de obesidade. O sobrepeso/obesidade foi registrado em 26,9% de toda a amostra estudada. Por outro lado, 67,4% do total de pacientes tinham IMC dentro da normalidade ( Z escore  $\geq -2$  e  $< +1$ ) e 5,6% tinham o Z escore do IMC inferior a -2 (baixo IMC para a idade). Especificamente no grupo dos pacientes com fratura, 66% estavam com o IMC na faixa normal, 6% com IMC baixo e 6%.

**Tabela 4.** IMC (Z escore), segundo as curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde de 2006-2007, nos grupos com e sem fratura.  
 IMC= Índice de massa corpórea; Z escore abaixo -2 = baixo IMC para a idade;  
 Z escore  $\geq -2$  e  $< +1$  = IMC adequado ou eutrófico;  
 Z escore  $\geq +1$  e  $< +2$  = sobrepeso; Z escore  $\geq +2$  = obesidade

IMC(Z escore)	Fratura		Total
	Sim	Não	
Abaixo de -2	3 (6,0%)	3 (5,6%)	6 (5,8%)
$\geq -2$ e $< +1$	33 (66%)	37 (68,5%)	70 (67,4%)
$\geq +1$ e $< +2$	11 ( 22%)	9 (16,7%)	20 (19,2%)
Acima de +2	3 (6%)	5 (9,3%)	8 (7,7%)

As principais características dos pacientes que fizeram uso de GC, quais sejam, faixa etária, sexo, sobrepeso/obesidade, osso fraturado, classificação do trauma, dose, número de ciclos, duração do ciclo, doença de base e, nos que tiveram fratura e permitiram a coleta, o nível sérico de 25 (OH) D , estão expostas nas tabelas 5 e 6.

**Tabela 5.** Perfil dos 16 pacientes expostos aos glicocorticoides nos 12 meses precedentes ao trauma : números de 1 a 7, em negrito, representam aqueles com fratura; e os números 8-16 os sem fratura ( 8-16).

		Faixa etária	Sexo	Sobrepeso/obeso	Local	Doença Base
C	<b>1</b>	10-- 14	F	+	Face	Rinite/urticária
A	<b>2</b>	3--  7	M	-	Face+ úmero	Asma
S	<b>3</b>	10--  14	F	-	Úmero	Asma
O	<b>4</b>	3--  7	F	-	Face	Asma
S	<b>5</b>	10--  14	M	+	Fêmur	IVAS*
	<b>6</b>	7--  10	M	-	Fíbula+ tíbia	Rinite
	<b>7</b>	7--  10	M	+	Ulna + rádio	Urticária
C	8	3--  7	M	-	-	Asma
O	9	7--  10	F	-	-	Asma
N	10	3--  7	M	+	-	Asma
T	11	3--  7	M	+	-	Asma
R	12	3--  7	M	+	-	Asma
O	13	3--  7	M	+	-	Asma / Rinite
L	14	7--  10	F	+	-	Asma
E	15	7--  10	M	+	-	Asma
S	16	3--  7	M	-	-	Asma

\* Infecção de vias aéreas superiores.

**Tabela 6.** Perfil dos 16 pacientes expostos aos glicocorticoides nos 12 meses precedentes ao trauma : números de 1 a 7, em negrito, representam aqueles com fratura; e os números 8-16 os sem fratura ( 8-16).

		Dose (mg/ dia) *	Nº ciclos/12m	Duração (dias)	Trauma	25OHD (ng/ml)
C	<b>1</b>	15 --  30	8-- 12	5 --7	Grave	< 30
A	<b>2</b>	5 -- 15	1-- 4	5 --7	Grave	< 30
S	<b>3</b>	5 -- 15	1-- 4	até 3	Grave	< 30
O	<b>4</b>	15 --  30	1-- 4	5 -- 7	Grave	--
S	<b>5</b>	15 --  30	1-- 4	3 -- 5	Grave	--
	<b>6</b>	15 --  30	1-- 4	3 -- 5	Grave	≥ 30
	<b>7</b>	inalatório	contínuo	12 meses	Leve/ mod.	≥ 30
C	8	5 -- 15	1-- 4	até 3	Leve/ mod	-
O	9	5 -- 15	4 --  8	3 -- 5	Leve/ mod	-
N	10	5 -- 15	1-- 4	3 -- 5	Grave	-
T	11	5 -- 15	4 --  8	5 -- 7	Grave	-
R	12	15 -- 30	1-- 4	até 3	Leve/ mod	-
O	13	5 -- 15	8-- 12	3 -- 5	Leve/ mod	-
L	14	> 30	1-- 4	5 -- 7	Leve/ mod	-
E	15	15 -- 30	1-- 4	5 -- 7	Leve/mod	-
S	16	15 -- 30	4 --  8	3 -- 5	Grave	-

\*Equivalente à prednisolona.

A 25(OH) D foi dosada em 39 dos 50 pacientes com fraturas ( $X = 34,43\text{ng/ml}$  SD  $\pm 12,83$ ). Destes, 18 (47,2%) apresentaram níveis abaixo de 30ng/ml, porém nenhum abaixo de 10ng/ml. Entre os cinco casos que fizeram uso de GC e dosaram a vitamina D, três (60%) tinham níveis inferiores 30ng/ml.

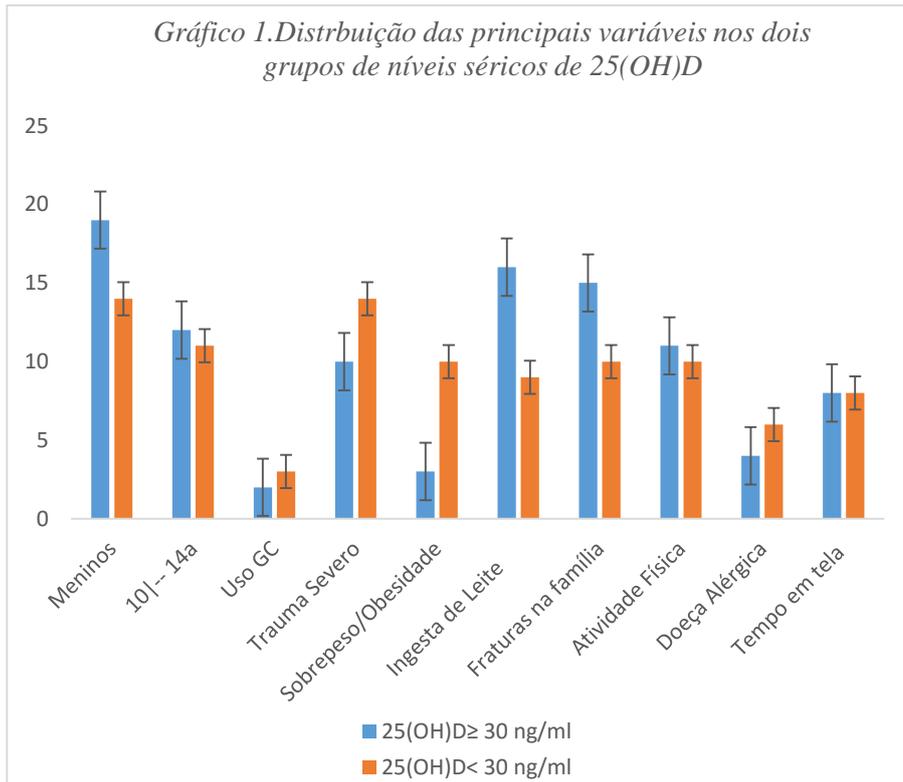
Por outro lado, entre as 13 crianças e adolescentes com sobrepeso/obesidade que dosaram a vitamina D, oito delas (61,5%) apresentaram níveis inferiores a 30ng/ml. O tempo sedentário > 6h/dia, avaliado pelo tempo em TV, computador, games, *tablet* e internet, foi igual nos dois grupos de níveis séricos de 25(OH) D. A tabela 7 traz a representação das principais variáveis analisadas nestes dois grupos, não demonstrando diferença estatisticamente significativa entre os dois. Entretanto, a distribuição gráfica (gráfico 1) realça a prevalência de sobrepeso/obesidade entre os pacientes com 25(OH) D < 30ng/ml.

A análise multivariada, por regressão múltipla, para efeito potencial sobre um nível de 25(OH)D inferior a 30ng/ml, não revelou significância para nenhuma das variáveis analisadas.

**Tabela 7.** Representação das principais variáveis nos dois grupos de níveis séricos 25(OH) D.

Variáveis	D ≥ 30ng/ml n = 21	D < 30ng/ml n = 18	* p valor
Sexo masculino	19 (90,5%)	14 (77,8%)	0,285
3 -- 7 a	02 (9,5%)	04 (22,2%)	0,724
7--  10a	07 (33,3%)	03 (16,7%)	
10 –  14a	12 (57,1%)	11 (61,1%)	
Uso de Glicocorticoide	02 (9,5%)	03 (16,7%)	0,519
Trauma severo	11 (52,4%)	14 (77,8%)	0,104
Trauma leve/moderado	10 (47,6%)	04 (22,2%)	
Sobrepeso / obesidade	03 (14,3%)	08 (44,4%)	0,404
Tabagismo intradomiciliar	10 (47,6%)	05 (27,8%)	0,214
Fraturas na família	14 (66,7%)	10 (55,6%)	0,490
Ingesta de leite ≥ 200ml/dia	16 (76,2%)	09 (50,0%)	0,094
Ingesta de refrigerante ≥200ml/dia	09 (42,9%)	02 (11,1%)	0,028
Atividade física	11 (52,4%)	08 (44,4%)	0,632
Doença associada	03 (14,3%)	06 (33,3%)	0,168

\*p valor significativo < 0,05



## 4.2 DISCUSSÃO

A amostra de crianças e adolescentes estudada não mostrou associação entre o uso prévio de GC e a ocorrência de fraturas ( $OR < 1,0$ ). Ou seja, nossos pacientes com fraturas fizeram uso prévio de corticoide em frequência semelhante àqueles com trauma, mas sem fratura. Os resultados evidenciam que nenhum dos pacientes com fratura fez uso contínuo de GC sistêmico, e apenas um utilizou mais de quatro ciclos de GC no ano que precedeu a fratura. Desta forma, o uso de até quatro ciclos anuais de GC sistêmico, entre nossas crianças e adolescentes, não foi associado a um risco aumentado para a ocorrência de fraturas.

O acometimento por trauma grave em seis dos sete pacientes com fratura e uso prévio de glicocorticoide, poderia, adicionalmente, justificar a ocorrência da fratura. Entretanto, o largo coorte britânico constatou que o risco de fratura está relacionado com fragilidade óssea à densitometria, mesmo após trauma grave, apesar da fragilidade ser maior naquelas que fraturaram após trauma leve. (CLARK; NESS; TOBIAS, 2008a).

Revisão sistemática e meta-análise, abrangendo o período de 1966 a 2013, evidenciou um pequeno número de estudos relacionando saúde óssea em crianças e uso sistêmico de glicocorticoides, sugerindo uma densidade mineral vertebral diminuída e uma maior prevalência de fraturas vertebrais morfométricas naquelas que fizeram uso do esteroide. (HANSEN et al., 2014). Todavia, a grande maioria dos estudos analisou indivíduos com doenças reumatológicas ou renais, que demandaram uso prolongado e contínuo do glicocorticoide. Nossos pacientes, ao contrário, usaram apenas ciclos intermitentes, com duração máxima de sete dias (a maioria cinco dias), dose cumulativa  $< 1\text{g/ano}$ , para o tratamento de crises de asma, na maior parte deles.

O uso intermitente de GC oral em altas doses (valores diários  $\geq 15\text{ mg}$  e dose cumulativa de exposição  $> 1\text{ g/ano}$ ) também esteve associado a um maior risco de fraturas, especialmente vertebrais, porém em indivíduos com 40 anos ou mais. (DE VRIES et al., 2007). O estudo em crianças e adolescentes mais citado é o amplo coorte de Van Staa e colaboradores, no Reino Unido, que relatou um aumento na ocorrência de fraturas entre os que usaram quatro ou mais ciclos de corticoide oral no intervalo de um ano ( $OR\ 1,32$ ), geralmente para crises de asma, sendo o úmero, e não a vértebra, o osso mais fraturado. (VAN STAA et al., 2003). Entretanto, ele não quantifica o papel da doença crônica que demandou a corticoterapia, nem de outras variáveis que possam estar associadas à ocorrência de fraturas.

Observa-se um aumento linear do uso de GC com a idade, indo de 3,0% aos 30 anos até mais de 5,2% aos 80 anos. (KANIS et al., 2004a). O coorte de Van Staa, que abrangeu uma amostra de 37.562 crianças e adolescentes de 4 a 17 anos, representativa da população da Inglaterra e do País de Gales, verificou que 1,2% destes utilizaram um curso anual de corticosteroide oral.(VAN STAA et al., 2003). Nossa amostra estudada apresentou uma frequência de uso bem superior (15,4%), talvez relacionada ao aumento da incidência de asma em nossa população, mas que não foi associada a um maior risco para fratura. Não obstante, reconhecemos que o número de pacientes avaliados deveria ser maior a fim de fortalecer os nossos achados.

A maior frequência de indivíduos do sexo masculino, entre os pacientes estudados, também é descrita na literatura científica. Os estudos epidemiológicos nacionais e internacionais são unânimes em relação ao predomínio dos meninos entre os acidentados, com e sem fratura, provavelmente por um comportamento com maior exposição aos acidentes. (CHEVALLEY et al., 2011; CLARK, 2014; COOPER et al., 2004; HEDSTRÖM et al., 2010; MALTA et al., 2009). Com respeito à idade dos pacientes com fratura, mais da metade situava-se na faixa etária de 10 a 14 anos, fato justificado pela falta de sincronismo entre o estirão pubertário do crescimento e o acúmulo correspondente de massa óssea, também amplamente relatado na literatura científica (CHEVALLEY et al., 2011; CLARK, 2014; COOPER et al., 2004; HEDSTRÖM et al., 2010; MALTA et al., 2009).

O encontro de uma alta frequência de trauma grave pode ser justificado pelo perfil de atendimento do hospital analisado, como já mencionado. O predomínio das quedas entre os acidentados na faixa pediátrica, igualmente observado em nossa amostra, é relatado nacional e internacionalmente.(CLARK, 2014; EDWARDS et al., 2013; HEDSTRÖM et al., 2010; MALTA et al., 2009). Chama atenção, entretanto, que quase 25% dos acidentes foram ocasionados por motocicleta, e ocorreram em proporção maior do que as quedas entre aqueles com fratura, demandando medidas preventivas específicas.

O antebraço distal foi a região mais fraturada entre os nossos pacientes, semelhante à literatura científica. (CLARK, 2014; EDWARDS et al., 2013; HEDSTRÖM et al., 2010; MALTA et al., 2009). O rádio distal é descrito como sítio da fratura em 25 a 41% dos casos, na faixa etária pediátrica. (CLARK, 2014). No presente estudo, concordante em parte com coorte britânico, o úmero foi o segundo osso mais fraturado no grupo que usou o glicocorticoide. O predomínio das fraturas em segmento facial, entre aqueles que usaram GC, talvez seja pelo fato do Hospital da Restauração ser referência em trauma bucomaxilofacial. Os três casos com

fraturas vertebrais, não compressivas, foram observados após trauma grave e em pacientes sem uso prévio de GC, não chamando atenção, portanto, para o diagnóstico de osteoporose.

O achado de níveis deficientes/insuficientes de 25(OH) D em quase 50% dos casos que aceitaram realizar o exame, sobretudo por habitarem em uma região tropical, com elevada latitude(8°S), traz um alerta. O nível sérico de 25(OH) D ainda é considerado o melhor marcador do estado da vitamina D, e a deficiência desta vitamina é frequente em crianças (GONZÁLEZ-GROSS et al., 2012; MOON et al., 2014), sendo relatada em quase todas as regiões do mundo (MITHAL et al., 2009). Níveis normais de 25 (OH) D foram observados em apenas 9,4% de uma amostra de 234 meninas, de sete a dezoito anos, no sul do Brasil. (SANTOS et al., 2012). Sexo feminino, idade avançada, obesidade, baixa latitude, inverno, aumento da pigmentação cutânea e estilo de vida são fatores associados com a redução na exposição cutânea à luz solar e risco para esta deficiência. (MITHAL et al., 2009; MOON et al., 2014).

A deficiência de vitamina D associou-se com um aumento em 3,5 vezes no risco de fraturas de antebraço em crianças americanas de ascendência africana. (RYAN et al., 2012). O risco para deficiência de vitamina D foi semelhante em crianças com fraturas por trauma leve e em crianças portadoras de doença renal crônica. (FABRICANT et al., 2015). Existem, entretanto, poucos estudos relacionando vitamina D e fraturas em crianças, insuficientes para considerar a deficiência de vitamina D como um fator de risco para fratura ou baixa densidade mineral óssea. (MOON et al., 2014).

A relação entre deficiência de vitamina D e obesidade é controversa com respeito à causalidade ou consequência. (VIMALESWARAN et al., 2013; YAO et al., 2015). Ampla meta-análise de múltiplos coortes encontrou evidência genética de que a obesidade conduz à deficiência de vitamina D, consistente em várias populações, em ambos os sexos, em jovens e idosos, funcionando como um fator de risco.(VIMALESWARAN et al., 2013).

A frequência de obesidade, observada em igual número nos pacientes com e sem fratura, é concordante com dados nacionais divulgados em março de 2015 pela Secretaria de Direitos Humanos da Presidência da República do Brasil (SDH/PR), os quais apontam uma prevalência de sobrepeso/obesidade de 33,5% na faixa etária de 5-9 anos, e de 20,5% entre os adolescentes. Não encontramos, também, maior frequência de tabagismo passivo intradomiciliar, nem ingestão de leite e derivados inferior a 200ml/dia entre os nossos pacientes com fratura. Entretanto, não temos como garantir a qualidade e a concentração do leite ingerido, tampouco a veracidade da negativa de tabagismo intradomiciliar (vergonha de relatar).

Trauma com fratura ocorreu durante a prática esportiva em 19% dos pacientes estudados e que praticavam exercício físico regular, os 81% restantes sofreram fratura não relacionada ao

treinamento, com um aumento do risco em 2,2 vezes. Entretanto, como já mencionado, a análise multivariada não mostrou efeito potencial da prática de exercício físico para a ocorrência de fratura, o que pode sugerir um achado ao acaso.

O exercício físico, mesmo fortalecendo a unidade ósteo-muscular, facilita de alguma forma a exposição aos acidentes. Coorte de crianças inglesas mostrou que a atividade física vigorosa e diária aumenta a exposição às injúrias e à ocorrência de fraturas, mesmo com o encontro tanto de uma maior densidade volumétrica mineral, quanto do tamanho ósseo (CLARK; NESS; TOBIAS, 2008b). Vale salientar que os nossos pacientes não relataram prática de exercício físico com atividades de musculação. A autonomia adquirida com a prática esportiva pode facilitar a exposição a brincadeiras de risco, o que talvez possa justificar o risco encontrado.

#### **4.2.1 Limitações do estudo**

Este estudo possui limitações que podem comprometer os seus resultados. Assim, estudos com desenho de caso-controle só permitem verificar associações. A população avaliada deveria ter sido maior, porém o tempo disponível e a recusa em participar da pesquisa, conduzida em uma emergência de trauma, dificultaram a obtenção de um número maior de pacientes. A espera por um financiamento, infelizmente não obtido, também comprometeu o nosso período de coleta de dados e, conseqüentemente, o tamanho amostral. Coortes, com amostras maiores, seguidas por um período mais prolongado de tempo, são mais úteis em estabelecer relação causal.

O viés recordatório foi minimizado pela leitura lenta da lista de medicações, mas poderá comprometer os resultados. Para acrescentar robustez científica a uma possível associação com o uso prévio do corticoide, foram explorados outros fatores associados à saúde óssea, incluindo a dosagem sérica da 25 (OH) vitamina D, o índice de massa corpórea, a ingesta estimada de leite, a prática de exercício físico e o tabagismo passivo intradomiciliar.

O viés de aferição pode ter ocorrido, especialmente, em dois momentos. Primeiro, no registro dos dados antropométricos daqueles pacientes restritos ao leito. Segundo, no estabelecimento do real volume de leite ingerido, uma vez que é frequente a diluição excessiva em água, além da variação de volumes de copos e xícaras. Além disso, tendo em vista a carência de um espaço reservado para uma avaliação física puberal, não incluímos a estadiação de Tanner.

O protocolo utilizado não explorou a história pré e peri-natal, que poderia trazer informações sobre intercorrências no binômio mãe-filho, com repercussão potencial na saúde óssea.

A escassez de recursos financeiros, aliada à dificuldade em obter o consentimento para a coleta, especialmente em pacientes sem fratura, limitaram a dosagem da 25(OH)D apenas àqueles com fraturas. Isso não permitiu verificar associação causal entre deficiência de 25(OH)D e fraturas.

## **CAPÍTULO V**

## CAPÍTULO V

### 5.1 CONCLUSÕES DA DISSERTAÇÃO

# Este estudo tipo caso controle não mostrou associação entre o uso de glicocorticoides e a ocorrência de fraturas em crianças e adolescentes.

# Observou-se, entre os pacientes com fratura, um maior acometimento dos meninos, na faixa etária de 10 a 14 anos, e dos ossos do antebraço (especialmente do rádio distal).

# Os acidentes envolvendo motocicleta (atropelamento e acidente como passageiro), seguidos pelas quedas, predominaram entre os pacientes com fraturas.

# A asma foi a doença que demandou o uso de GC na grande maioria dos pacientes estudados, na forma de ciclos sistêmicos orais.

# A faixa etária de 10 a 14 anos, o trauma grave e a prática de exercício físico regular associaram-se com um maior risco para fraturas.

# O sobrepeso/obesidade, a ingesta estimada de leite  $\geq 200$ ml/dia e o tabagismo passivo intradomiciliar não foram estatisticamente diferentes nos dois grupos.

# Níveis de 25(OH) D inferiores a 30ng/ml, configurando insuficiência/deficiência de vitamina D, foram observados em 47,2% dos pacientes com fratura e que permitiram a coleta sanguínea.

## 5.2 CONSIDERAÇÕES FINAIS

# Estudo populacional e de coorte, com amostra mais robusta de pacientes em terapia com ciclos repetidos de corticoide sistêmico, ou em terapia contínua, provavelmente pode avaliar melhor o risco de fraturas.

# Os adolescentes, sobretudo do sexo masculino, necessitam atenção especial para a prevenção de acidentes e fraturas, especialmente em relação a acidentes com motocicletas e a quedas.

# O achado de uma frequência alta de níveis deficientes/insuficientes de vitamina D entre as crianças e adolescentes com fratura, e habitantes de uma região tropical, traz um questionamento a cerca da necessidade de triagem neste tipo de paciente.

# A prática de exercício físico em crianças e adolescentes, mesmo fortalecendo a unidade osteomuscular, requer supervisão, além de medidas de educação para a prevenção de acidentes em geral.

## REFERÊNCIAS

ALESCI, S. et al. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: From Basic Mechanisms to Clinical Aspects. **Neuroimmunomodulation**, v. 12, n. 1, p. 1–19, 7 mar. 2005.

ALLGROVE, J. Metabolic bone disease. **Paediatrics and Child Health**, v. 21, n. 4, p. 187–193, abr. 2011.

AUSILI, E. et al. Determinants of bone mineral density, bone mineral content, and body composition in a cohort of healthy children: influence of sex, age, puberty, and physical activity. **Rheumatology International**, v. 32, n. 9, p. 2737–2743, 2 set. 2012.

BACHRACH, L. K. Diagnosis and treatment of pediatric osteoporosis. **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, v. 21, n. 6, p. 454–60, dez. 2014.

BAKER, R. et al. Risk factors for long-bone fractures in children up to 5 years of age: a nested case–control study. **Archives of Disease in Childhood**, v. 100, n. 5, p. 432–437, 14 maio 2015.

BELLIDO, T.; SAINI, V.; PAJEVIC, P. D. Effects of PTH on osteocyte function. **Bone**, v. 54, n. 2, p. 250–7, jun. 2013.

BIANCHI, M. L. Osteoporosis in children and adolescents. **Bone**, v. 41, n. 4, p. 486–95, out. 2007.

BIANCHI, M. L. et al. Bone health in children and adolescents with chronic diseases that may affect the skeleton: the 2013 ISCD Pediatric Official Positions. **Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry**, v. 17, n. 2, p. 281–94, 19 abr. 2014.

BINKLEY, T. L.; BERRY, R.; SPECKER, B. L. Methods for measurement of pediatric bone. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 9, n. 2, p. 95–106, 5 jun. 2008.

BISHOP, N. Determinants and associations of fracture in children. **Bone**, v. 48, p. S58, maio 2011.

BLADES, H. Z. et al. Collagen gene polymorphisms influence fracture risk and bone mass acquisition during childhood and adolescent growth. **Bone**, v. 47, n. 5, p. 989–994, nov. 2010.

BODINE, P. V. N. Wnt signaling control of bone cell apoptosis. **Cell Research**, v. 18, n. 2, p. 248–253, fev. 2008.

BONJOUR, J.-P.; CHEVALLEY, T. Pubertal timing, bone acquisition, and risk of fracture throughout life. **Endocrine reviews**, v. 35, n. 5, p. 820–47, out. 2014.

BOOT, A. M. et al. Peak bone mineral density, lean body mass and fractures. **Bone**, v. 46, n. 2, p. 336–41, fev. 2010.

BOUVARD, B. et al. Ultrastructural characteristics of glucocorticoid-induced osteoporosis. **Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA**, v. 20, n. 6, p. 1089–92, 2 jun. 2009.

BOYCE, A. M.; GAFNI, R. I. Approach to the Child with Fractures. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 7, p. 1943–1952, jul. 2011.

BRIOT, K.; ROUX, C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. **RMD open**, v. 1, n. 1, p. e000014, 8 abr. 2015.

BUEHRING, B. et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on effects and management. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 132, n. 5, p. 1019–30, nov. 2013.

BURNHAM, J. M. Inflammatory diseases and bone health in children. **Current opinion in rheumatology**, v. 24, n. 5, p. 548–53, set. 2012.

CAPULLI, M.; PAONE, R.; RUCCI, N. Osteoblast and osteocyte: Games without frontiers. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 561, p. 3–12, 14 nov. 2014.

CHEN, Z. et al. Curcumin alleviates glucocorticoid-induced osteoporosis through the regulation of the Wnt signaling pathway. **International journal of molecular medicine**, v. 37, n. 2, p. 329–38, 11 fev. 2016.

CHEVALLEY, T. et al. Fractures during childhood and adolescence in healthy boys: relation with bone mass, microstructure, and strength. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 96, n. 10, p. 3134–42, 27 out. 2011.

CHONG, K. H. et al. Radial quantitative ultrasound and dual energy X-ray absorptiometry: Intermethod agreement for bone status assessment in children. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1–7, 2015.

CHUN, K. J. Bone densitometry. **Seminars in nuclear medicine**, v. 41, n. 3, p. 220–8, maio 2011.

CIANFEROTTI, L.; BRANDI, M. L. Muscle-bone interactions: basic and clinical aspects. **Endocrine**, v. 45, n. 2, p. 165–77, 29 mar. 2014.

ÇIZMECIOĞLU, F. M. et al. Hypovitaminosis D in obese and overweight schoolchildren. **Journal of clinical research in pediatric endocrinology**, v. 1, n. 2, p. 89–96, 10 jan. 2008.

CLARK, E. M. The epidemiology of fractures in otherwise healthy children. **Current osteoporosis reports**, v. 12, n. 3, p. 272–8, 29 set. 2014.

CLARK, E. M.; NESS, A. R.; TOBIAS, J. H. Bone fragility contributes to the risk of fracture in children, even after moderate and severe trauma. **Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research**, v. 23, n. 2, p. 173–9, 8 fev. 2008a.

CLARK, E. M.; NESS, A. R.; TOBIAS, J. H. Vigorous physical activity increases fracture risk in children irrespective of bone mass: a prospective study of the independent risk factors for fractures in healthy children. **Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research**, v. 23, n. 7, p. 1012–22, 3 jul. 2008b.

COOPER, C. et al. Epidemiology of childhood fractures in Britain: a study using the general practice research database. **Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research**, v. 19, n. 12, p. 1976–81, 20 dez. 2004.

COOPER, C. et al. Developmental Origins of Osteoporosis: The Role of Maternal Nutrition. In: **Advances in experimental medicine and biology**. [s.l: s.n.], v. 646p. 31–39.

COOPER, M. S. Glucocorticoids in bone and joint disease: the good, the bad and the uncertain. **Clinical medicine (London, England)**, v. 12, n. 3, p. 261–5, 1 jun. 2012.

CURTIS, E. M. et al. Prenatal calcium and vitamin D intake, and bone mass in later life. **Current Osteoporosis Reports**, v. 12, n. 2, p. 194–204, 17 jun. 2014.

DE ONIS, M. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 85, n. 9, p. 660–667, 1 set. 2007.

DE VRIES, F. et al. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. **Arthritis & Rheumatism**, v. 56, n. 1, p. 208–214, jan. 2007.

DEVLIN, M. J.; BOUXSEIN, M. L. Influence of pre- and peri-natal nutrition on skeletal acquisition and maintenance. **Bone**, v. 50, n. 2, p. 444–51, fev. 2012.

DIMITRI, P. et al. Obesity is a risk factor for fracture in children but is protective against fracture in adults: A paradox. **Bone**, v. 50, n. 2, p. 457–466, fev. 2012.

DING, M. et al. Three-dimensional microarchitecture of adolescent cancellous bone. **Bone**, v. 51, n. 5, p. 953–60, nov. 2012.

EDWARDS, M. H. et al. The importance of fall history in fracture risk assessment. **Bone**, v. 53, n. 2, p. 598, abr. 2013.

ELIAKIM, A.; BEYTH, Y. Exercise training, menstrual irregularities and bone development in children and adolescents. **Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology**, v. 16, n. 4, p. 201–206, ago. 2003.

ESTRADA, A.; RAMNITZ, M. S.; GAFNI, R. I. Bone densitometry in children and adolescents. **Current opinion in obstetrics & gynecology**, v. 26, n. 5, p. 339–46, out. 2014.

FABRICANT, P. D. et al. Low Vitamin D Levels in Children with Fractures: a Comparative Cohort Study. **HSS Journal**®, v. 11, n. 3, p. 249–257, 11 out. 2015.

FARR, J. N. et al. Bone Strength and Structural Deficits in Children and Adolescents With a Distal Forearm Fracture Resulting From Mild Trauma. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 29, n. 3, p. 590–599, mar. 2014.

FENG, X.; MCDONALD, J. M. Disorders of bone remodeling. **Annual review of pathology**, v. 6, p. 121–45, jan. 2011.

GOLDEN, N. H.; ABRAMS, S. A. Bone health in children and adolescents. **Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care**, v. 34, n. 4, p. 221, 2004.

GOLDEN, N. H.; ABRAMS, S. A.; COMMITTEE ON NUTRITION. Optimizing bone health in children and adolescents. **Pediatrics**, v. 134, n. 4, p. e1229-43, 1 out. 2014.

GONZÁLEZ-GROSS, M. et al. Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. **British Journal of Nutrition**, v. 107, n. 5, p. 755–764, 17 mar. 2012.

GORDON, C. M. et al. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. **Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry**, v. 17, n. 2, p. 219–24, abr. 2014.

GORTER, E. A. et al. The role of vitamin D in human fracture healing: a systematic review of the literature. **Bone**, v. 64, p. 288–297, jul. 2014.

GUAÑABENS, N.; GIFRE, L.; PERIS, P. The role of Wnt signaling and sclerostin in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis. **Current osteoporosis reports**, v. 12, n. 1, p. 90–7, 4 mar. 2014.

GUARNIERO, R. et al. Estudo observacional comparativo de fraturas em crianças e adolescentes. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 46, n. SUPPL. 4, p. 32–37, 2011.

HANSEN, K. E. et al. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children. **Seminars in arthritis and rheumatism**, v. 44, n. 1, p. 47–54, ago. 2014.

HEDSTRÖM, E. M. et al. Epidemiology of fractures in children and adolescents. **Acta orthopaedica**, v. 81, n. 1, p. 148–53, 22 fev. 2010.

HENNEICKE, H. et al. Glucocorticoids and bone: local effects and systemic implications. **Trends in endocrinology and metabolism: TEM**, v. 25, n. 4, p. 197–211, 10 abr. 2014.

HEPPE, D. H. et al. Maternal first-trimester diet and childhood bone mass: the Generation R Study. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 98, n. 1, p. 224–232, 1 jul. 2013.

HEPPE, D. H. M. et al. Does fetal smoke exposure affect childhood bone mass? The Generation R Study. **Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA**, v. 26, n. 4, p. 1319–29, 9 abr. 2015.

HOISETH□, A. A previous fracture may be a misleading fracture risk factor. **Bone**, v. 47, p. S31, jun. 2010.

HOLICK, M. F. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. **Annals of Epidemiology**, v. 19, n. 2, p. 73–78, fev. 2009.

HOLICK, M. F. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 7, p. 1911–1930, jul. 2011.

JAMES, J. R. et al. Prevalence of Hypovitaminosis D Among Children With Upper Extremity Fractures. **Journal of Pediatric Orthopaedics**, v. 33, n. 2, p. 159–162, mar. 2013.

JOHANNESDOTTIR, F.; TURMEZEI, T.; POOLE, K. E. Cortical Bone Assessed With Clinical Computed Tomography at the Proximal Femur. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 29, n. 4, p. 771–783, abr. 2014.

JOHNSON, M. L.; KAMEL, M. A. The Wnt signaling pathway and bone metabolism. **Current opinion in rheumatology**, v. 19, n. 4, p. 376–82, jul. 2007.

KADMIEL, M.; CIDLOWSKI, J. A. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. **Trends in pharmacological sciences**, v. 34, n. 9, p. 518–30, set. 2013.

KAJI, H. Linkage between muscle and bone. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 16, n. 3, p. 272–277, maio 2013.

KANIS, J. . et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. **Bone**, v. 35, n. 2, p. 375–382, ago. 2004a.

KANIS, J. A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. **The Lancet**, v. 359, n. 9321, p. 1929–1936, 1 jun. 2002.

KANIS, J. A. et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. **Bone**, v. 35, n. 5, p. 1029–1037, nov. 2004b.

KANIS, J. A. et al. Assessment of fracture risk. **European journal of radiology**, v. 71, n. 3, p. 392–7, set. 2009.

KARRAS, S. N. et al. Maternal vitamin D status in pregnancy and offspring bone development: the unmet needs of vitamin D era. **Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA**, v. 25, n. 3, p. 795–805, 2 mar. 2014.

KAWAO, N.; KAJI, H. Interactions between muscle tissues and bone metabolism. **Journal of cellular biochemistry**, v. 116, n. 5, p. 687–95, maio 2015.

KELLY, H. W. et al. Effect of Long-term Corticosteroid Use on Bone Mineral Density in Children: A Prospective Longitudinal Assessment in the Childhood Asthma Management Program (CAMP) Study. **PEDIATRICS**, v. 122, n. 1, p. e53–e61, 1 jul. 2008.

KIM, J. H. et al. Fat mass is negatively associated with bone mineral content in Koreans. **Osteoporosis International**, v. 23, n. 7, p. 2009–2016, 18 jul. 2012.

KOO, W.; WALYAT, N. Vitamin D and Skeletal Growth and Development. **Current Osteoporosis Reports**, v. 11, n. 3, p. 188–193, 24 set. 2013.

KULAR, J. et al. An overview of the regulation of bone remodelling at the cellular level. **Clinical biochemistry**, v. 45, n. 12, p. 863–73, ago. 2012.

LANDIN, L. A. Fracture Patterns in Children. **Acta Orthopaedica Scandinavica**, v. 54, n. sup202, p. 3–109, 8 jan. 1983.

LEVINE, M. A. Assessing bone health in children and adolescents. **Indian journal of endocrinology and metabolism**, v. 16, n. Suppl 2, p. S205-12, 24 dez. 2012.

LIAN, J. B.; STEIN, G. S. Runx2/Cbfa1: a multifunctional regulator of bone formation. **Current pharmaceutical design**, v. 9, n. 32, p. 2677–85, 1 dez. 2003.

LIPS, P.; VAN SCHOOR, N. M. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 25, n. 4, p. 585–591, ago. 2011.

LORENTZON, M.; CUMMINGS, S. R. Osteoporosis: the evolution of a diagnosis. **Journal of internal medicine**, v. 277, n. 6, p. 650–61, jun. 2015.

MA, N. S.; GORDON, C. M. Pediatric osteoporosis: where are we now? **The Journal of pediatrics**, v. 161, n. 6, p. 983–90, dez. 2012.

MACDONALD, B. T.; TAMAI, K.; HE, X. Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling: Components, Mechanisms, and Diseases. **Developmental Cell**, v. 17, n. 1, p. 9–26, jul. 2009.

MACDONALD-WALLIS, C. et al. Parental smoking during pregnancy and offspring bone mass at age 10 years: findings from a prospective birth cohort. **Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA**, v. 22, n. 6, p. 1809–19, 22 jun. 2011.

MÄKITIE, O. Causes, mechanisms and management of paediatric osteoporosis. **Nature reviews. Rheumatology**, v. 9, n. 8, p. 465–75, 16 ago. 2013.

MALTA, D. C. et al. [Profile of unintentional injuries involving children under ten years of age in emergency departments--Brazil, 2006 to 2007]. **Ciência & saúde coletiva**, v. 14, n. 5, p. 1669–79, dez. 2009.

MARTIN, T. J.; SEEMAN, E. Bone remodelling: its local regulation and the emergence of bone fragility. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 22, n. 5, p. 701–722, out. 2008.

MÄYRÄNPÄÄ, M. K.; MÄKITIE, O.; KALLIO, P. E. Decreasing incidence and changing pattern of childhood fractures: A population-based study. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 25, n. 12, p. 2752–2759, dez. 2010.

MCDEVITT, H.; AHMED, S. F. Establishing good bone health in children. **Paediatrics and Child Health**, v. 20, n. 2, p. 83–87, fev. 2010.

MCGONIGLE, J. S.; GIACHELLI, C. M.; SCATENA, M. Osteoprotegerin and RANKL differentially regulate angiogenesis and endothelial cell function. **Angiogenesis**, v. 12, n. 1, p. 35–46, 23 mar. 2009.

MITHAL, A. et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. **Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA**, v. 20, n. 11, p. 1807–20, 19 nov. 2009.

MOON, R. J. et al. Vitamin D and skeletal health in infancy and childhood. **Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA**, v. 25, n. 12, p. 2673–84, 20 dez. 2014.

MOUTSATSOU, P.; KASSI, E.; PAPAVALASSILIOU, A. G. Glucocorticoid receptor signaling in bone cells. **Trends in molecular medicine**, v. 18, n. 6, p. 348–59, jun. 2012.

PANNU, G. S.; HERMAN, M. Distal Radius-Ulna Fractures in Children. **Orthopedic Clinics of North America**, v. 46, n. 2, p. 235–248, abr. 2015.

PERIS BERNAL, P. Osteoporosis en individuos jóvenes. **Reumatología Clínica**, v. 6, n. 4, p. 217–223, jul. 2010.

PETTIFOR, J. M.; PRENTICE, A. The role of vitamin D in paediatric bone health. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 25, n. 4, p. 573–584, ago. 2011.

RAMJI, D. P.; FOKA, P. CCAAT/enhancer-binding proteins: structure, function and regulation. **The Biochemical journal**, v. 365, n. Pt 3, p. 561–75, 1 ago. 2002.

RHO, J. Y.; KUHN-SPEARING, L.; ZIOUPOS, P. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone. **Medical engineering & physics**, v. 20, n. 2, p. 92–102, mar. 1998.

RIZZOLI, R. et al. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. **Bone**, v. 46, n. 2, p. 294–305, fev. 2010.

RIZZOLI, R. Nutritional aspects of bone health. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 28, n. 6, p. 795–808, dez. 2014.

ROGGEN, I. et al. Pediatric reference values for tibial trabecular bone mineral density and bone geometry parameters using peripheral quantitative computed tomography. **Calcified tissue international**, v. 96, n. 6, p. 527–33, 3 jun. 2015.

ROTHERM, D. E. et al. Nicotine modulates bone metabolism-associated gene expression in osteoblast cells. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 27, n. 5, p. 555–561, 13 set. 2009.

ROUSSEAU-NEPTON, I.; LANG, B.; RODD, C. Long-term bone health in glucocorticoid-treated children with rheumatic diseases. **Current rheumatology reports**, v. 15, n. 3, p. 315, 29 mar. 2013.

RYAN, L. M. Forearm fractures in children and bone health. **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, v. 17, n. 6, p. 530–4, dez. 2010.

RYAN, L. M. et al. Bone Mineral Density and Vitamin D Status Among African American Children With Forearm Fractures. **PEDIATRICS**, v. 130, n. 3, p. e553–e560, 1 set. 2012.

SÀNCHEZ-RIERA, L. et al. Osteoporosis and fragility fractures. **Best practice & research. Clinical rheumatology**, v. 24, n. 6, p. 793–810, dez. 2010.

SANTOS, B. R. et al. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. **BMC Pediatrics**, v. 12, n. 1, p. 62, 2012.

SCHAFFLER, M. B.; KENNEDY, O. D. Osteocyte Signaling in Bone. **Current Osteoporosis Reports**, v. 10, n. 2, p. 118–125, 3 jun. 2012.

SEIBEL, M. J.; COOPER, M. S.; ZHOU, H. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms, management, and future perspectives. **The lancet. Diabetes & endocrinology**, v. 1, n. 1, p. 59–70, set. 2013.

SHAW, N. J. Management of osteoporosis in children. **European Journal of Endocrinology**, v. 159, n. suppl\_1, p. S33–S39, 1 dez. 2008.

SHI, J. et al. Glucocorticoids: Dose-related effects on osteoclast formation and function via reactive oxygen species and autophagy. **Bone**, v. 79, p. 222–32, out. 2015.

SOCIETY FOR ADOLESCENT HEALTH AND MEDICINE. Recommended vitamin D intake and management of low vitamin D status in adolescents: a position statement of the society for adolescent health and medicine. **The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine**, v. 52, n. 6, p. 801–3, jun. 2013.

SOPHER, A. B.; FENNOY, I.; OBERFIELD, S. E. An update on childhood bone health: mineral accrual, assessment and treatment. **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, v. 22, n. 1, p. 35–40, fev. 2015.

SPIES, C. M. et al. Glucocorticoids. **Best practice & research. Clinical rheumatology**, v. 25, n. 6, p. 891–900, dez. 2011.

STAHN, C. et al. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 275, n. 1–2, p. 71–8, 15 set. 2007.

STEINBUCH, M.; YOUKET, T. E.; COHEN, S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. **Osteoporosis International**, v. 15, n. 4, p. 323–328, 1 abr. 2004.

STUBBS, J.; LIU, S.; QUARLES, L. D. Role of fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and pathogenesis of disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. **Seminars in dialysis**, v. 20, n. 4, p. 302–8, 17 jul. 2007.

TITMUSS, A. T. et al. Diagnosis and Management of Osteoporosis in Children. **Current Pediatrics Reports**, v. 3, n. 2, p. 187–199, 9 jun. 2015.

TOPOR, L. S. et al. Factors associated with low bone density in patients referred for assessment of bone health. **International Journal of Pediatric Endocrinology**, v. 2013, n. 1, p. 4, 6 jan. 2013.

TSE, S. M. et al. Corticosteroid use and bone mineral accretion in children with asthma: Effect modification by vitamin D. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 130, n. 1, p. 53–60.e4, jul. 2012.

VAN STAA, T. P. et al. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. **Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research**, v. 18, n. 5, p. 913–8, 1 maio 2003.

VIMALESWARAN, K. S. et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. **PLoS medicine**, v. 10, n. 2, p. e1001383, 5 fev. 2013.

VOGIATZI, M. G.; JACOBSON-DICKMAN, E.; DEBOER, M. D. Vitamin D Supplementation and Risk of Toxicity in Pediatrics: A Review of Current Literature. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 99, n. 4, p. 1132–1141, abr. 2014.

VON SCHEVEN, E. et al. Glucocorticoid-associated osteoporosis in chronic inflammatory diseases: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. **Current osteoporosis reports**, v. 12, n. 3, p. 289–99, 8 set. 2014.

WAKAYO, T.; WHITING, S. J.; BELACHEW, T. Vitamin D Deficiency is Associated with Overweight and/or Obesity among Schoolchildren in Central Ethiopia: A Cross-Sectional Study. **Nutrients**, v. 8, n. 4, p. 190, 1 abr. 2016.

WEINSTEIN, R. S. Glucocorticoids, osteocytes, and skeletal fragility: the role of bone vascularity. **Bone**, v. 46, n. 3, p. 564–70, mar. 2010.

WEINSTEIN, R. S. et al. Endogenous glucocorticoids decrease skeletal angiogenesis, vascularity, hydration, and strength in aged mice. **Aging cell**, v. 9, n. 2, p. 147–61, abr. 2010.

WEINSTEIN, R. S. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. **The New England journal of medicine**, v. 365, n. 1, p. 62–70, 7 jul. 2011.

WEINSTEIN, R. S. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v. 41, n. 3, p. 595–611, set. 2012.

WREN, T. A. L. et al. Racial Disparity in Fracture Risk between White and Nonwhite Children in the United States. **The Journal of Pediatrics**, v. 161, n. 6, p. 1035–1040.e2, dez. 2012.

YAO, Y. et al. A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity. **International journal of clinical and experimental medicine**, v. 8, n. 9, p. 14977–84, 2015.

YIN, J. et al. The association between maternal diet during pregnancy and bone mass of the children at age 16. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 64, n. 2, p. 131–137, 16 fev. 2010.

ZEMEL, B. S. Assessing bone health in children. **The lancet. Diabetes & endocrinology**, v. 2, n. 1, p. 9–11, jan. 2014.

ZHANG, C.; LIU, Z.; KLEIN, G. L. Overview of pediatric bone problems and related osteoporosis. **Journal of musculoskeletal & neuronal interactions**, v. 12, n. 3, p. 174–82, set. 2012.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A - Carta de Anuência do Hospital da Restauração (HR)




GOVERNO DO ESTADO DE PERNAMBUCO  
SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO  
HOSPITAL DA RESTAURAÇÃO GOV. PAULO GUERRA

**CARTA DE ANUÊNCIA**

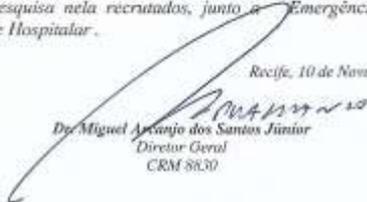
Eu, Dr. Miguel Arcanjo dos Santos Júnior, RG 1.861.808 / SDS, declaro estar ciente da pesquisa intitulada "Uso Prévio de Glicocorticóide e Fraturas em Crianças e Adolescentes - Estudo Realizado no Hospital da Restauração-HR- Recife -Pernambuco" de responsabilidade da pesquisadora Verônica Maria Pinho Pessoa Melo sob a orientação do Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho.

Em relação à pesquisa supracitada, informamos que o acesso do pesquisador ao local da pesquisa e a manipulação dos dados, será autorizado somente após a emissão do parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Declaro conhecer e cumprir com as resoluções Éticas Brasileiras em especial a resolução CNS 466 /12.

Esta instituição está ciente de suas corresponsabilidades como instituição coparticipante do presente projeto de pesquisa e de seu compromisso no resguardo da infraestrutura, segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutados, junto à Emergência Pediátrica desta Unidade Hospitalar.

Recife, 10 de Novembro de 2014



Dr. Miguel Arcanjo dos Santos Júnior  
Diretor Geral  
CRM 8830

Hospital da Restauração  
Av. Agamenon Magalhães, s/nº - Derby - Recife/PE - CEP 52.010-040  
Fonc: 081 3181-5407 / Fax: 081 3181-5586  
migu@igmail.com

## APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA RESPONSÁVEL LEGAL PELO MENOR DE 18 ANOS – Resolução 466/12)

Solicitamos a sua autorização para convidar o (a) seu/sua filho (a) {ou menor que está sob sua responsabilidade} para participar, como voluntário (a), da pesquisa USO PRÉVIO DE GLICOCORTICÓIDES E FRATURAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES-ESTUDO REALIZADO NO HOSPITAL DA RESTAURAÇÃO-HR-RECIFE-PERNAMBUCO

Esta pesquisa é da responsabilidade da pesquisadora Verônica Maria Pinho Pessôa Melo, médica pediatra e mestranda do Departamento de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde/UFPE, Av. Prof. Moraes Rego, s/n Cidade Universitária, Recife/PE 50670.901 (e-mail veronicapinho@globocom, telefone 8199740291, inclusive para ligações a cobrar) e está sob a orientação de: Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho Telefone: (8881.4801), e-mail (emanuel.sarinho@gmail.com).

Este Termo de Consentimento pode conter informações que o/a senhor/a não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa que está lhe entrevistando para que o/a senhor/a esteja bem esclarecido (a) sobre sua participação na pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar que o (a) menor faça parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa nem o (a) Sr.(a) nem o/a voluntário/a que está sob sua responsabilidade serão penalizados (as) de forma alguma. O (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento da participação do (a) menor a qualquer tempo, sem qualquer penalidade.

O objetivo é determinar se crianças e adolescentes de 3 a 13anos e 11 meses, que usaram corticóides nos últimos 12 meses, tem maior chance de quebrar os ossos. Isso será feito através da análise dos dados do prontuário, do exame físico, de radiografias (se houver), de uma entrevista respondida pelo(a) senhor(a) e da dosagem no sangue da Vitamina D e outros marcadores. A participação do senhor(a) será na entrevista, onde será perguntado sobre as condições da saúde da criança/adolescente antes da admissão neste hospital, sobre a atividade física, ocorrência anterior de fraturas e sobre o uso atual ou nos últimos 12 meses de

determinados medicamentos. Essa avaliação é necessária porque a Vitamina D é importante para a saúde dos ossos e, quando baixa, pode enfraquecê-los. Nos casos em que forem necessários, será realizada a coleta de sangue (aproximadamente 13,5 ml) na criança/adolescente, para a dosagem de vitamina D e outros marcadores.

**RISCOS:** Como risco o senhor/a poderá se constranger por não saber ou não querer responder alguma pergunta sobre a saúde da sua criança/adolescente, porém a entrevista será em local reservado, preservando a privacidade sua e da criança/adolescente e em um momento mais tranquilo após a admissão dela no hospital. Quanto aos riscos para a criança/adolescente, se for necessária a coleta de sangue, poderá haver a possibilidade dele/a sentir dor local ou surgir uma mancha roxa, entretanto, essa coleta será feita por pessoa qualificada.

**BENEFÍCIOS:** Os resultados e conclusões da pesquisa serão comunicados ao (a) senhor (a), através de correspondência (correio ou email), informando se a criança/adolescente está ou não com dosagens de vitamina D, cálcio, fósforo, e outros marcadores da saúde do osso normais. Caso estejam alterados, deverá ser orientado a procurar o posto de saúde ou este serviço para que ela seja medicada e acompanhada. Forneceremos orientações sobre condutas que trazem benefícios aos ossos e sobre as que, ao contrário, prejudicam, e portanto devem ser evitadas. Além disso, alertaremos sobre a prevenção de acidentes que propiciam fraturas.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a participação do/a voluntário (a). Os dados coletados nesta pesquisa (entrevista), ficarão armazenados em computador pessoal, com backup de segurança, sob a responsabilidade da pesquisadora, no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos. O (a) senhor (a) não pagará nada para ele/ela participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a participação serão assumidas pela pesquisadora (ressarcimento com transporte e alimentação). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação do voluntário/a na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra judicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – Prédio do CCS - 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).

---

Assinatura da pesquisadora

## CONSENTIMENTO DO RESPONSÁVEL PARA A PARTICIPAÇÃO DO/A VOLUNTÁRIO

Eu, \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, responsável por \_\_\_\_\_, autorizo a sua participação no estudo USO PRÉVIO DE GLICOCORTICÓIDES E FRATURAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES-ESTUDO REALIZADO NO HOSPITAL DA RESTAURAÇÃO-HR-RECIFE-PERNAMBUCO, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pela pesquisadora sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação dele (a). Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de seu acompanhamento/ assistência/tratamento) para mim ou para o (a) menor em questão.

Local e data \_\_\_\_\_

Assinatura do (da) responsável: \_\_\_\_\_

Impressão digital(opci onal)
------------------------------------

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do voluntário em participar. 02 testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

## APÊNDICE C - Termo de Assentimento Livre e Esclarecido



### TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA MENORES DE 12 a 18 ANOS - Resolução 466/12)

OBS: Este Termo de Assentimento do menor de 12 a 18 anos não elimina a necessidade da elaboração de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que deve ser assinado pelo responsável ou representante legal do menor.

Convidamos você, após autorização dos seus pais [ou dos responsáveis legais] para participar como voluntário (a) da pesquisa: USO PRÉVIO DE GLICOCORTICÓIDES E FRATURAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES-ESTUDO REALIZADO NO HOSPITAL DA RESTAURAÇÃO-HR-RECIFE-PERNAMBUCO.

Esta pesquisa é da responsabilidade da pesquisadora Verônica Maria Pinho Pessôa Melo, médica pediatra e mestranda do Departamento de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde/UFPE, Av. Prof. Moraes Rego, s/n Cidade Universitária, Recife/PE 50670.901 (e-mail veronicapinho@globocom, telefone 8199740291, inclusive para ligações a cobrar) e está sob a orientação de: Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho (Telefone: 818881.4801, e-mail emanuel.sarinho@gmail.com).

Este Termo de Consentimento pode conter informações que você não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa que está lhe entrevistando para que você esteja bem esclarecido (a) sobre sua participação na pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar que o (a) menor faça parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa nem você nem os responsáveis por você serão penalizados (as) de forma alguma. Você tem o direito de retirar o seu consentimento a qualquer tempo, sem qualquer penalidade.

O objetivo é determinar se, crianças e adolescentes de 3 a 13anos e 11 meses, que usaram corticóides nos últimos 12 meses tem maior chance de quebrar os ossos. Isso será feito através da análise dos dados do prontuário, do exame físico, de radiografias (se houver), de uma entrevista respondida pelos seus responsáveis e da dosagem no sangue da Vitamina D e outros marcadores. A participação dos responsáveis será na entrevista, onde será perguntado sobre as condições da saúde das crianças antes da admissão neste hospital, sobre a atividade física

praticada por você, sobre ocorrência anterior de fraturas e sobre o uso atual ou não, nos últimos 12 meses, de alguns medicamentos. Nos casos em que forem necessários, será realizada a coleta de sangue de aproximadamente 13,5 ml para a dosagem de vitamina D e outros marcadores. Essa avaliação é necessária porque a Vitamina D é importante para a saúde dos ossos e, quando é baixa, pode enfraquecê-los.

**RISCOS:** Como risco, o seu responsável poderá se constranger por não saber ou não querer responder alguma pergunta sobre a saúde de você, porém, a entrevista será em local reservado, guardando a sua privacidade e a do seu responsável. Deverá acontecer em um momento mais tranquilo após a admissão neste hospital. Quanto aos seus riscos, se for preciso coletar sangue de você, poderá haver a possibilidade de você sentir dor local ou surgir uma mancha roxa, entretanto, a coleta de sangue será feita por pessoa qualificada

**BENEFÍCIOS:** Os resultados e conclusões da pesquisa serão comunicados aos seus responsáveis, através de correspondência (correio ou email), informando se você está ou não com dosagens de vitamina D, cálcio, fósforo, e outros marcadores da saúde do osso normais. Caso estejam alterados, deverá ser orientado a procurar o posto de saúde ou este serviço para ser medicado e acompanhado. Forneceremos orientações sobre condutas que trazem benefícios aos ossos e sobre as que, ao contrário, prejudicam, e portanto devem ser evitadas. Além disso, alertaremos sobre a prevenção de acidentes que propiciam fraturas.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a participação do/a voluntário (a). Os dados coletados nesta pesquisa (entrevista), ficarão armazenados em computador pessoal, com backup de segurança, sob a responsabilidade do pesquisador, no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos. O seu responsável não pagará nada para você participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento com transporte e alimentação). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação do voluntário/a na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra judicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – Prédio do CCS - 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).

---

Assinatura do pesquisador (a)

ASSENTIMENTO DO/A MENOR DE IDADE EM PARTICIPAR COMO  
VOLUNTÁRIO

Eu, \_\_\_\_\_, portador (a) do documento de Identidade \_\_\_\_\_ (se já tiver documento), abaixo assinado, concordo em participar do estudo : USO PRÉVIO DE GLICOCORTICÓIDES E FRATURAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES-ESTUDO REALIZADO NO HOSPITAL DA RESTAURAÇÃO-HR-RECIFE-PERNAMBUCO como voluntário (a). Fui informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, o que vai ser feito, assim como os possíveis riscos e benefícios que podem acontecer com a minha participação. Foi-me garantido que posso desistir de participar a qualquer momento, sem que eu ou meus pais precise pagar nada.

Local e data \_\_\_\_\_

Assinatura do (da) menor : \_\_\_\_\_

Presenciamos a solicitação de assentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do/a voluntário/a em participar. 02 testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Aluno:	Aluno:

**APÊNDICE D - Protocolo 1****PROTOCOLO 1****1ª fase Entrevistador 1****Dados Demográficos**

Nome:

REG.:

Idade: Data de Nascimento:

Faixa Etária : 3 |--- 7 anos ( ) 7 |--- 10 anos ( ) 10 ---| 14 anos ( )

Gênero: Masculino ( ) Feminino ( )

Etnia: Afro-descendente( ) Amarela ( ) Branca ( ) Indígena ( ) Parda ( )

Procedência:

Número de pessoas no domicílio:

Número de crianças no domicílio:

Ordem de nascimento em relação aos irmãos:

Fumantes no domicílio: SIM ( ) NÃO ( )

Uso de bebida alcóolica pelo responsável: SIM ( ) NÃO ( )

Grau de instrução do responsável: Nenhum ( ) Ensino Fundamental I incompleto ( )

Ensino Fundamental I completo ( ) Ensino Fundamental II ( ) Ensino Médio ( )

Graduação ( ) Pós-Graduação ( )

**Dados Antropométricos**

PESO(Kg):

ALTURA(m):

IMC(Kg/m<sup>2</sup>):**Dados do Acidente**

Horário:

Local:

Com quem estava na hora do trauma:

Responsável pela remoção da criança até o HR:

Intervalo de tempo para atendimento no HR: &lt; 1 h ( ) 1|-- 3 h( ) 3 |-- 6h( ) &gt;=6 h( )

Fratura: ( ) Sim ( ) Não ( ) Fechada ( ) Aberta

Osso ( s ) fraturado(s):

Raio - X :

Tipo de trauma: Queda ao correr ( ) Jogo ou brincadeira envolvida:

Agressão física ( ) Quem:

Queda de altura até 0,5 m ( ) Especificar:

Queda de altura entre 0,5 - 3,0m ( ) Especificar:

Queda de altura > 3 m ( ) Especificar:

Projetado à distância por descarga elétrica ( )

Queda de bicicleta ( ) Uso de equipamento de proteção

Queda de skate ( ) Uso de equipamento de proteção:

Queda de patins ( ) Uso de equipamento de proteção :

Queda de brinquedo em parque ( )

Atropelamento por bicicleta ( ) Atropelamento por Moto ( )

Atropelamento por carro ( ) Atropelamento por ônibus ( )

Atropelamento por caminhão ( )

Acidente automobilístico com colisão ( ) Uso de cinto:

Acidente automobilístico com capotamento ( ) Uso de cinto :

Acidente em Moto ( ) Uso de capacete:

Classificação do Trauma pela escala de Landin e Nilsson modificada (2008):

LEVE ( ) MODERADO ( ) GRAVE ( )

### **Dados de Acidentes Anteriores**

Número de vezes:

Tipo:

Já teve fratura antes: SIM ( ) NÃO ( )

Em que parte do corpo: Cabeça ( ) Coluna ( ) Clavícula ( )

Ombro ( ) Braço ( ) Antebraço ( ) Mão ( )

Bacia ( ) Coxa ( ) Perna ( ) Pé ( )

História de fratura na família? SIM ( ) NÃO ( )

Quem da família já fraturou algum osso?

Mãe ( ) Pai ( ) Irmã(o) ( ) Avó(ô) ( ) Tia(o) ( ) Pima(o) ( )

**APÊNDICE E - Protocolo 2****PROTOCOLO 2****2ª fase Entrevistador 2**

Nome do paciente:

REG:

Responsável:

1. Alimentação: Ingesta de leite : \_\_\_\_mL/dia + Refrigerantes: \_\_\_\_ mL /dia

2. O paciente usou algum desses medicamentos no último ano e em qual dose? :

Dipirona ( ) Polaramine ( ) Berotec ( ) Aerolin ( ) Predsim ( )  
 Decadron ( ) Prednisolona ( ) Decongex ( ) Busonid ( ) Avamys ( )  
 Prednisona ( ) Meticorten ( ) Flixotide ( ) Clenil ( ) Seretide ( )  
 Fenobarbital ( ) Gardenal ( ) Depakene ( ) Valpakine ( ) Depakote ( )  
 Carbamazepina ( ) Tegretol ( ) Haloperidol ( ) Haldol ( ) Óleo Mineral ( )  
 Omeprazol ( ) Vitaminas ( ) Qual:

3. Dose utilizada:

4. Número de vezes que usou o (s) medicamento(s) nestes 12 meses (neste ano):

JAN ( ) FEV ( ) MAR ( ) ABR ( ) MAI ( ) JUN ( ) JUL ( ) AGO ( )  
 SET ( ) OUT ( ) NOV ( ) DEZ ( )

5. Por quantos dias usou? &lt; 3 dias ( ) 3 |– 5 dias ( ) &gt; =5 dias ( )

6. Via de administração: Oral ( ) Venosa ( ) Inalatória ( )

7. Indicações de uso:

Asma ( ) Tosse ( ) Cansaço ( ) Rinite ( ) Pneumonia ( )  
 Sinusite ( ) Otite ( ) Urticária ( ) Angioedema ( ) Reumatismo ( )  
 Doença Inflamatória Intestinal ( ) Problema nos rins ( ) Epilepsia ( )  
 Convulsão ( ) Inflamação nos nervos ( ) Problema para o aprendizado ( )  
 Hiperativo ( ) Nervoso ( ) Falta de apetite ( ) Outra ( ) Qual?

8. Quem orientou o uso do medicamento? O médico acompanhante todas as vezes ( )

O médico da emergência todas as vezes. ( )

Tanto o médico acompanhante como o da emergência. ( ) A mãe/pai ( )

A avó/avô ( ) Outro parente ou um vizinho Farmacêutico.(

)

9. O paciente tem algum problema de saúde? SIM ( ) NÃO ( )

Qual?

10. O paciente pratica algum esporte/exercício físico? SIM ( ) NÃO ( )

Tipo:

Local:

Quantas vezes na semana : Diariamente ( ) 4 x ( ) 3 x ( ) 2 x ( )

Há quanto tempo?

11. O paciente assiste TV por quantas horas ao dia?

Não possui ( ) Menos de 2 h ( ) Entre 2- 6 h ( ) Mais de 6h ( )

12. O paciente fica no computador ou em games por quantas horas ao dia?

Não possui( ) Menos de 2 h ( ) Entre 2- 6 h ( ) Mais de 6 h ( )

13. O paciente dorme, em média, a que horas? Entre 20-21h ( ) Entre 21-22h ( )

Entre 22-23h ( ) Entre 23-24 h ( ) Depois de 24 h ( )

**APÊNDICE F - Artigo de Revisão “Doença Óssea Induzida pelos Glicocorticoides: Mecanismos e Importância na Prática Pediátrica” (enviado à Revista Paulista de Pediatria)**

Título abreviado

Doença Óssea pelos Glicocorticoides: Importância em Pediatria

*Título em Inglês*

*Glucocorticoid-Induced Bone Disease: Mechanisms and Importance in Pediatric Practice*

Título abreviado em Inglês:

Glucocorticoid-Induced Bone Disease: Importance in Pediatrics

Autores:

1. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho, Coordenador da Pós-graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CCS/UFPE); Professor Associado de Pediatria da UFPE

2. Verônica Maria Pinho Pessoa Melo, Mestranda em Ciências da Saúde do CCS/UFPE; Médica Pediatra da UFPE.

emanuel.sarinho@gmail.com

veronicapinho@globo.com

Ambos com curriculum cadastrado na plataforma Lattes do CNPq

Contribuição: Emanuel Sarinho: revisor, orientador

Verônica Melo: revisor.

Conflito de interesse: “nada a declarar”

Financiamento: Não houve

Instituição: Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CCS/UFPE).

Identificação e endereço do autor responsável pela correspondência e contato pré-publicação: Verônica Maria Pinho Pessoa Melo

Endereço: Rua Sebastião Alves, 74/1704, Tamarineira, Recife/PE CEP 52060-100 e  
mail: veronicapinho@globo.com

Total de palavras no texto: 3442. Total de palavras no resumo:233

Total de figuras: 3

## Resumo

**Objetivos:** Descrever os mecanismos pelos quais os glicocorticoides provocam osteoporose, com risco consequente de fraturas, integrando esse conhecimento para uma possível mudança de conduta dos profissionais de saúde.

**Fontes/Métodos:** Foi realizada pesquisa aprofundada nas bases de dados (SciELO, Pubmed, Medline e Scopus), buscando consensos, artigos de revisão, incluindo revisões sistemáticas e meta-análises, publicados em inglês, entre 2000 e 2016. As palavras-chaves utilizadas na busca foram glicocorticoides, esteroides, fraturas, osteoporose, saúde óssea, crianças e adolescentes.

**Síntese dos dados:** a revisão integrativa foi dividida em quatro tópicos principais: 1) Introdução, com breve enfoque nas fraturas em pediatria; 2) Osteoporose em crianças e adolescentes, destacando-a como causa silenciosa de fraturas, mesmo em crianças ; 3) Glicocorticoides e doença óssea secundária, em que se descreve os mecanismos deletérios deste grupo de esteroides na estrutura óssea; 4) Efeitos moleculares do excesso de glicocorticoides no osso, onde se detalham os mecanismos nocivos a nível molecular do tecido ósseo.

**Conclusões:** Os glicocorticoides em excesso determinam doença óssea precoce, favorecendo a ocorrência de fraturas. Desta forma, uma criança ou adolescente que requer corticoterapia, sobretudo crônica e sistêmica, mas também em ciclos repetidos com doses cumulativas altas, necessita de cuidados e orientações relacionados à saúde óssea logo ao início do tratamento. Por outro lado, aquela com fratura, mesmo entrelaçada a um trauma, pode sinalizar uma fragilidade óssea subjacente e desconhecida, incluindo a secundária ao uso de glicocorticoides e a uma deficiência de vitamina D.

Palavras-chave: Fraturas Ósseas. Glucocorticoides. Osteoporose. Criança. Adolescente.

## **Abstract**

**Objectives:** To describe the mechanisms in which glucocorticoids promote osteoporosis, with consequent risk of fractures, integrating this knowledge to possibly change health professional conduct.

**Sources/Methods:** The databases Scielo, PubMed, Medline, and Scopus were searched thoroughly for literature consensus and review articles, including systematic reviews and meta-analyses, published in English between 2000 and 2016. The keywords used for the search were glucocorticoids, steroids, fractures, osteoporosis, bone health, children, and adolescents.

**Data summary:** The integrative review was divided into four main topics: 1) introduction, with a brief discussion of fractures in pediatrics; 2) osteoporosis in children and adolescents, highlighting it as a silent cause of fractures, even in children; 3) glucocorticoids and secondary bone disease, describing the deleterious mechanisms of this group of steroids on bone structure; 4) molecular effects of excess glucocorticoids on bone, detailing the harmful mechanisms at the molecular level of bone tissue.

**Conclusions:** Excess glucocorticoids cause early bone disease, facilitating the occurrence of fractures. Hence, children or adolescents who require corticotherapy, especially chronically and systemically, but also in repeated courses with high cumulative doses, need bone health-related care and advice from the beginning of treatment. On the other hand, fractures, including trauma-related fractures, may indicate underlying and unknown bone fragility, including fragility secondary to glucocorticoid exposure and vitamin D deficiency.

**Keywords:** Fractures, Bone. Glucocorticoids. Osteoporosis. Child. Adolescent.

## **Introdução**

Estudos europeus apontam que 30-50% dos jovens sofrerão pelo menos uma fratura até os 17 anos, com uma incidência anual em torno de 103-257/10.000 indivíduos, predomínio entre os meninos (61- 64%), pico na faixa de 13-14 anos para estes, e de 11-12 anos para as meninas e acometimento predominante dos ossos do antebraço. (CHEVALLEY et al., 2011; CLARK, 2014; COOPER et al., 2004; HEDSTRÖM et al., 2010; RYAN, 2010). As fraturas ocorreram em 12,1% dos acidentes em crianças brasileiras de zero a nove anos, a maioria após quedas no domicílio.(MALTA et al., 2009)

Além da intensidade do trauma, uma rede de fatores intrínsecos e extrínsecos, formada pela genética, puberdade, nutrição adequada em cálcio, proteína e vitamina D, obesidade, atividade física, estados mórbidos inflamatórios crônicos e uso de medicamentos, está envolvida com a ocorrência de uma fratura. A herança genética, que responde por 60-80% da massa óssea, é o fator mais importante. (MCDEVITT; AHMED, 2010)

## **Osteoporose em crianças e adolescentes**

Uma fratura pode sinalizar uma fragilidade óssea subjacente, ou seja, uma osteoporose, que não é uma exclusividade dos idosos. O Instituto Nacional de Saúde (NIH), órgão americano, após um consenso em 2001, estabeleceu a definição atual de Osteoporose: “doença esquelética caracterizada por comprometimento da força óssea, predispondo ao aumento do risco de fraturas”. (LORENTZON; CUMMINGS, 2015) É silenciosa, prevalente em todo o mundo e tem morbimortalidade relacionada às fraturas que determina. (SÀNCHEZ-RIERA et al., 2010)

O osso, aparentemente inerte, tem função protetora, de sustentação e participa ativamente do metabolismo mineral. Desta forma, manter a integridade óssea se torna fundamental, até porque o osso estabelece comunicação com o sistema imune e é considerado também um órgão endócrino, já que produz hormônios, tais quais o fator 23 de crescimento do fibroblasto (*fibroblast growth factor 23 –FGF23*) e a osteocalcina. (MÄKITIE, 2013; STUBBS; LIU; QUARLES, 2007). Identificam-se dois tipos de osso no ser humano: o cortical ou compacto, que representa 85% do esqueleto e tem função protetora e mecânica; e o trabecular ou esponjoso, que proporciona força e a maior parte das funções metabólicas.(FENG; MCDONALD, 2011; RHO; KUHN-SPEARING; ZIOUPOS, 1998)

O tecido ósseo é constituído por uma matriz (predominantemente de colágeno), minerais (sobretudo cálcio, fósforo e manganês) e células (osteoblastos, osteócitos e osteoclastos). O acúmulo mineral ósseo ocorre por toda a infância e adolescência até atingir um platô, em torno do fim da segunda década, denominado pico de massa óssea (PMO), que será determinante para a massa óssea ao longo de toda a vida. (BOOT et al., 2010)

Estima-se que um incremento de 10% no PMO pode retardar a osteoporose senil em 13 anos. (BONJOUR; CHEVALLEY, 2014). Aproximadamente 40-60% da massa óssea do adulto é obtida na adolescência, e 25% do PMO é acumulado no período dos dois anos em torno do estirão do crescimento. (BONJOUR; CHEVALLEY, 2014; GOLDEN; ABRAMS; COMMITTEE ON NUTRITION, 2014). Mesmo sem intensificação da perda óssea, um indivíduo adulto pode desenvolver osteoporose por não ter atingido o seu PMO na infância e adolescência. (KANIS et al., 2009). Conforme já mencionado, a herança genética responde por 75% de variância no PMO. (MCDEVITT; AHMED, 2010; SOPHER; FENNOY; OBERFIELD, 2015).

A densidade mineral óssea representa a quantidade de massa mineral por área ou por volume ósseo. (SOPHER; FENNOY; OBERFIELD, 2015). O conceito de saúde óssea, entretanto, é mais abrangente e não está ligado apenas à massa óssea. Esta é considerada o parâmetro mais importante e mais facilmente mensurável. (KANIS et al., 2009). A morfologia (tamanho e proporção dos compartimentos cortical e trabecular) e a qualidade (microarquitetura, *turnover* e mineralização) também contribuem para a força e a resistência do osso. (MA; GORDON, 2012).

Três métodos principais são utilizados para a avaliação da densitometria óssea: a absorciometria de radiação X de dupla energia (*dual-energy X-ray absorptiometry DXA*), a tomografia computadorizada quantitativa (*QCT*) e a ultrassonografia quantitativa. (ESTRADA; RAMNITZ; GAFNI, 2014). A *DXA*, cujos resultados são expressos em gramas/cm<sup>2</sup>, usa feixes de radiação paralelos, que atravessam as partes moles e o osso, e são captados por um sensor opostamente localizado. (CHUN, 2011). Desta forma, traduz o osso de forma bidimensional. Apesar de ser a técnica mais empregada, não avalia a geometria óssea, não distingue o osso trabecular do cortical e, em pediatria, requer comparação com indivíduos saudáveis, da mesma idade, sexo e etnia, analisados por equipamento e software semelhantes. (BACHRACH, 2014)

A tomografia computadorizada quantitativa periférica (*pQCT*) e a tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (*HR-pQCT*), técnicas ainda restritas às pesquisas, e que utilizam baixa radiação, avaliam o osso de forma tridimensional,

quantificam a contribuição da geometria e da massa para a força óssea, além de diferenciarem o osso trabecular do cortical. (BACHRACH, 2014; ROGGEN et al., 2015).

A ultrassonografia quantitativa é um exame rápido, barato, de fácil execução, e traz informações sobre a elasticidade e estrutura óssea, porém a qualidade dos seus resultados, dependente do operador, não permite ainda que substitua a DXA. (ESTRADA; RAMNITZ; GAFNI, 2014). Entretanto, o treinamento dos profissionais e aprimoramento do aparelho podem ser valiosos, tendo em vista as vantagens deste exame.

A Organização Mundial de Saúde (1994) e a Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (2007) estabeleceram o diagnóstico de osteoporose, em mulheres pós-menopausadas e em homens acima dos 50 anos, se o escore T da medida da densitometria óssea, pela DXA, for igual ou inferior a -2,5 desvios-padrão do valor em mulheres jovens. (SÀNCHEZ-RIERA et al., 2010). O diagnóstico de osteoporose em crianças e adolescentes segue um caminho diferente daquele do adulto. Assim, os marcadores bioquímicos de *turnover* ósseo podem ser alterados por vários fatores, e a densitometria óssea esbarra em problemas de interpretação relacionados ao crescimento e à puberdade, e, isoladamente, não é diagnóstica nesta faixa etária. (BACHRACH, 2014; ESTRADA; RAMNITZ; GAFNI, 2014)

O diagnóstico de Osteoporose em pediatria, além das indicações, interpretação e uso da densitometria óssea nesta faixa de idade foram estabelecidos em consenso mundial. (BACHRACH, 2014; BIANCHI et al., 2014). O achado isolado de uma ou mais fraturas compressivas vertebrais (na ausência de doença local ou trauma grave), ou o encontro de um escore Z (ajustado para a idade e sexo) de densidade mineral óssea igual ou abaixo de -2, e associado, obrigatoriamente, a uma história clinicamente significativa de fratura (2 ou mais fraturas de ossos longos até os 10 anos ou 3 ou mais fraturas de ossos longos abaixo dos 19 anos), são diagnósticos de osteoporose nesta faixa etária. (BACHRACH, 2014; GORDON et al., 2014).

A verdadeira incidência e prevalência da osteoporose na faixa pediátrica não está bem estabelecida, mas sabe-se que pode comprometer igualmente ambos os sexos e ocorrer em qualquer idade, sendo classificada em primária ou genética (cujo principal representante é a Osteogênese Imperfeita); e secundária, geralmente a condições associadas entre si (inflamação crônica, neoplasias, imobilização prolongada, uso de determinados medicamentos, disfunções hormonais e nutricionais). (MÄKITIE, 2013; TITMUSS et al., 2015). Anticonvulsivantes, antineoplásicos (metotrexato em especial), inibidores da calcineurina, anticoagulantes e

glicocorticoides (GC) são drogas associadas ao desenvolvimento de osteoporose (MÄKITIE, 2013), com destaque para os últimos, bastante utilizados na prescrição pediátrica.

### **Glicocorticoides e doença óssea secundária**

Os glicocorticoides são hormônios esteroides produzidos fisiologicamente pelas adrenais, e sintetizados para uso sistêmico e tópico, seja intermitente ou contínuo. Reconhecidos pela expressiva atividade anti-inflamatória e imuno moduladora, com demanda no controle da patogenia de auto imunidade e/ou de inflamação em uma gama de doenças, têm sido cada vez mais utilizados na faixa etária pediátrica. (COOPER, 2012). Estudo realizado no Reino Unido observou que 1,2% das crianças receberam pelo menos uma prescrição de corticosteroide oral no período de um ano, a grande maioria para tratamento de crises de asma.(VAN STAA et al., 2003).

Este é o grupo mais visto pelo pediatra geral. A asma é uma doença inflamatória crônica obstrutiva das vias aéreas, com diversidade na apresentação clínica, na severidade e na resposta ao tratamento, que é geralmente ancorado ao uso de GC. (NAEPP, 2007). A Iniciativa Global para o Controle da Asma (GINA), organização que congrega pneumologistas e elabora anualmente guias de condutas, tem preconizado a terapia em etapas ou “passos” para obter o controle da asma, cuja classificação de gravidade (leve, moderada e severa) é estabelecida a partir da resposta ao tratamento e pode mudar ao longo do tempo. (HORAK et al., 2016)

O tratamento inicial para a maioria dos pacientes com asma (exceto os casos leves em pré-escolares) inclui o GC inalatório, por vários meses e na menor dose diária eficaz; por outro lado, o GC sistêmico oral é parte do tratamento de resgate nas exacerbações (ciclos de 1-2 mg/kg/dia de prednisolona por 3 a 5 dias), e do tratamento contínuo dos casos mais severos. (HORAK et al., 2016)

Doenças inflamatórias crônicas do tecido conectivo, rins, sistema nervoso, trato digestivo, além das neoplasias e dos transplantes, também demandam a terapia com GC sistêmico oral, porém de forma contínua e por mais de três meses. A artrite idiopática juvenil, o lúpus eritematoso sistêmico, a dermatomiosite juvenil, a doença de Crohn e a síndrome nefrótica são os principais exemplos. (BURNHAM, 2012; TSAMPALIEROS et al., 2013; VON SCHEVEN et al., 2014)

A própria doença inflamatória crônica promove liberação de citocinas, desnutrição, imobilização prolongada, perda de massa muscular, atraso da puberdade e diminuição da exposição solar, comprometendo de forma negativa a saúde óssea. (BURNHAM, 2012; VON

SCHEVEN et al., 2014). Entretanto, ensaios clínicos com voluntários evidenciaram que há uma ação direta do corticoide na diminuição da formação óssea, desvinculado da inflamação. (BRIOT; ROUX, 2015). De qualquer forma, a soma das ações nocivas da doença e da terapia esteroide convergem para comprometer a saúde óssea.

Os GC, utilizados de forma crônica, são considerados a principal causa de osteoporose secundária e iatrogênica. (COOPER, 2012; WEINSTEIN, 2012). Todavia, a potencialidade para fraturas muitas vezes é desvalorizada pelo profissional que prescreve o GC, e ignorada pelo paciente e familiares. O risco relativo aumenta com a dose e com a duração da terapia esteroide, enquanto o risco absoluto é determinado por uma série de condições clínicas associadas; entretanto, valores diários baixos de 2,5mg de prednisolona, em ciclos intermitentes, repetidos, podem ter efeito cumulativo também nocivo. (SEIBEL; COOPER; ZHOU, 2013).

O risco é maior nos três primeiros meses de terapia contínua e diminui lentamente após o término, mas parece não retornar à normalidade. (BUEHRING et al., 2013). Adicionalmente, esta rápida ascensão do risco de fratura não é flagrada pelos exames de densitometria, o que sugere uma alteração mais importante da qualidade óssea em relação à quantidade. (WEINSTEIN, 2012). Desta forma, a ausência de alterações na densitometria óssea não descarta a existência de osteoporose induzida pelos GC.

Dois grandes coortes britânicos, abrangendo indivíduos de 4 a 17 anos, observaram que o maior risco de fratura relacionou-se à gravidade da asma e não ao esteroide inalatório, porém o uso anual de mais de 4 ciclos de GC sistêmico oral aumentou o risco de fraturas. (VAN STAA et al., 2003, 2004). Revisão sistemática e meta-análise, abrangendo o período de 1966 a 2013, encontrou poucos estudos relacionando saúde óssea em crianças e uso sistêmico de GC, mas com evidência de densidade mineral vertebral diminuída nas que utilizaram o esteroide. (HANSEN et al., 2014). A grande maioria dos trabalhos, entretanto, analisou crianças e adolescentes com doenças reumatológicas ou renais que demandaram uso prolongado e contínuo do glicocorticoide.

A doença óssea induzida pelos GC acomete sobretudo o osso trabecular, justificando o maior encontro de fraturas vertebrais e de costelas. (HENNEICKE et al., 2014). Estudo britânico, entretanto, observou que o úmero foi o osso mais fraturado em crianças que usaram quatro ou mais ciclos curtos de corticoide oral. (VAN STAA et al., 2003). A pesquisa experimental, molecular e genética tem elucidado os mecanismos de ação do excesso de GC no osso.

Estes esteroides possuem efeito catabólico sobre o músculo e sobre a vitamina D, que compromete a mineralização óssea. (CIANFEROTTI; BRANDI, 2014; SOCIETY FOR ADOLESCENT HEALTH AND MEDICINE, 2013). Osso e músculo formam uma unidade, com mútua influência trófica. Além disso, a corticoterapia crônica favorece a adipogênese e a obesidade, com sequestro e redução da vitamina D. (ÇIZMECIOĞLU et al., 2008; WAKAYO; WHITING; BELACHEW, 2016).

A diminuição da absorção intestinal de cálcio, o aumento da eliminação do cálcio urinário, a redução na secreção do hormônio do crescimento (*GH*) e alterações no metabolismo dos esteroides sexuais e da pulsatilidade do hormônio da paratireoide (*PTH*) são outros efeitos negativos indiretos dos GC na saúde óssea. (HENNEICKE et al., 2014). Entretanto, o próprio tecido ósseo é alvo para os GC. A pesquisa experimental, molecular e genética tem observado que a ação direta destes esteroides sobre as células ósseas é o principal mecanismo na gênese da osteoporose resultante. (BUEHRING et al., 2013; HENNEICKE et al., 2014). A figura 1 resume a patogenia da fratura secundária ao excesso de GC.

### **Efeitos moleculares do excesso de glicocorticoides no osso**

Os GCs exercem os seus efeitos a partir de quatro mecanismos: o genômico clássico (o mais importante), que envolve os receptores citosólicos dos GCs (*cGCR*), e divide-se em dois processos, a transrepressão e transativação; o não genômico secundário, também iniciado a partir dos *cGCR*; o não genômico efetuado pelos receptores de membrana (*mGCR*); e o não genômico, inespecífico, decorrente de interações com membranas celulares (incluindo as de organelas). (BOUVARD et al., 2009; SPIES et al., 2011; STAHN et al., 2007). As ações anti-inflamatórias e imunomoduladoras surgem daí, mas também os efeitos adversos, que são determinados por um ou mais destes quatro mecanismos.

O polimorfismo dos genes relacionados a estes receptores pode contribuir pelas diferenças na intensidade da doença óssea e das fraturas induzidas pelo uso dos GC. (BOUVARD et al., 2009). A observação clínica e estudos do metabolismo celular dos GC também identificaram sensibilidades diversas a estes hormônios, relacionadas ao sistema enzimático intracelular 11 $\beta$ -hidroxiesteroide dehidrogenase (11 $\beta$ -HSD), especificamente ao tipo 1(11 $\beta$ -HSD1), que converte formas inativas de corticoide (cortisona e prednisona) em formas ativas (cortisol e prednisolona). (COOPER, 2012; WEINSTEIN et al., 2010). Estudos imunohistoquímicos e de hibridização *in situ* mostraram expressão da 11 $\beta$ -HSD1 nos

osteoblastos, crescente com a idade, que favorece uma maior concentração de GC nestas células e que pode sofrer modulação por citocinas, fator de crescimento e outras enzimas. (SEIBEL; COOPER; ZHOU, 2013).

O aumento da expressão da enzima  $11\beta$ -HSD1 é considerado então um fator de risco para a osteoporose induzida pelos GC. (BUEHRING et al., 2013). Em sua forma ativa, o GC acopla-se a um receptor (*GR $\alpha$*  ou *GR $\beta$* ), membro da superfamília dos receptores nucleares (MOUTSATSOU; KASSI; PAPAVALASSILIOU, 2012), e migra do citoplasma ao núcleo, onde pode se ligar ao elementos de resposta do glicocorticoide (*GREs*) e a outros fatores de transcrição (fator ativador da proteína 1 [AP1], fator nuclear  $\kappa$ B [*NF-Kb*], transdutor de sinal e ativador de transcrição 5 [*STAT5*]), resultando em uma transativação ou em uma transrepressão. (MOUTSATSOU; KASSI; PAPAVALASSILIOU, 2012; SEIBEL; COOPER; ZHOU, 2013). Desta forma, as ações dos GC a nível do genoma, modificando a expressão gênica, irão repercutir na estrutura do tecido ósseo.

O outro lado da equação do sistema HSD é formado pela enzima inativadora dos GC, a HSD 2. A vulnerabilidade dos diferentes tipos de GC a esta enzima é variável, e a dexametasona, por possuir um átomo de flúor na posição  $9\alpha$  do anel B, com bloqueio do local da HSD2, é o esteroide mais resistente a esta inativação e, assim, o que causa mais osteoporose. (WEINSTEIN, 2012). A figura 2 esquematiza o sistema enzimático  $11\beta$ -HSD e a ligação com o mecanismo de ação genômico dos GC. O resultado da ativação, ou da resistência à inativação, do excesso de GC no osso contribui para a osteoporose.

Os GC interferem, a partir desta ação nuclear, com a formação, com a diferenciação, com a destruição e com a sobrevivência das células ósseas. Exercem um comando metabólico a partir da modulação de inúmeros fatores reguladores e das proteínas da matriz, tais quais o colágeno, a fosfatase alcalina, o receptor ativador do Fator Nuclear kapa B - *NF- $\kappa$ B* (*RANK*), o sistema ligante do receptor ativador do *NF- $\kappa$ B* (*RANKL*) / osteoprotegerina (*OPG*), a osteocalcina, a osteopontina (*OPN*); as proteínas pró e anti-apoptóticas; além dos fatores de crescimento e das citocinas, os quais interferem de forma importante no metabolismo ósseo. (MOUTSATSOU; KASSI; PAPAVALASSILIOU, 2012).

Os estudos experimentais têm revelado que importante via sinalizadora do osso, a via Wnt/ $\beta$ -catenina, é comprometida pelo excesso de GC. O termo Wnt provém da fusão do nome de 2 locus envolvidos, int-1 e Wg, mas compreende também outras vias sinalizadoras proteicas, sendo que a Wnt/ $\beta$ -catenina é a primordial. (GUAÑABENS; GIFRE; PERIS, 2014; JOHNSON; KAMEL, 2007).

A Wnt liga-se a um conjunto duplo de receptores (as proteínas 5 e 6 relacionadas ao receptor da lipoproteína de baixa densidade [*Lrp5 e Lrp6*]) e a um membro da família das proteínas frisadas (*Frizz*), acarretando a ativação da proteína intracelular Dish e recebendo a ligação da proteína Axin, a qual se conecta às proteínas do complexo de degradação (com destaque para a glicogênio sintase quinase-3b [*GSK-3b*]), impedindo a fosforilação e inativação da  $\beta$ -catenina, que se acumula dentro da célula. (GUAÑABENS; GIFRE; PERIS, 2014; JOHNSON; KAMEL, 2007).

A  $\beta$ -catenina, acumulada e aglomerada no citoplasma celular, transloca-se para dentro do núcleo, onde se liga a membros da família de fatores de transcrição (*T-cell factor lymphocyte elongation factor [TCF/Lef]*), regulando a expressão gênica para o favorecimento da homeostase óssea, a partir do direcionamento da diferenciação das células mesenquimais em osteoblastos e da inibição da apoptose de osteoblastos e osteócitos. (GUAÑABENS; GIFRE; PERIS, 2014; JOHNSON; KAMEL, 2007). Além disso, ao promover a expressão da osteoprotegerina (OPG), competidora do ligante RANKL, inibe a osteoclastogênese. (GUAÑABENS; GIFRE; PERIS, 2014). Desta forma, esta via sinalizadora contribui para o acúmulo de massa óssea. A resposta óssea à sobrecarga mecânica também é influenciada pela via Wnt  $\beta$ -catenina. (JOHNSON; KAMEL, 2007).

Estudo experimental constatou que a dexametasona inibe toda a via Wnt  $\beta$ -catenina, desde a superfície celular até a translocação nuclear. (CHEN et al., 2016). Além disso, a experimentação animal evidenciou que o uso de GC, sobretudo por tempo prolongado, aumenta a expressão dos antagonistas da via Wnt  $\beta$ -catenina (a esclerostina e a proteína 1 da família de proteínas *Dickkopf [Dkk1]*), produzidos sobretudo pelos osteócitos. (GUAÑABENS; GIFRE; PERIS, 2014). Estes achados revelam a complexidade das ações negativas destes esteroides sobre esta via proteica, constituindo parte dos seus efeitos nocivos sobre o osso.

A figura 3 ilustra as principais ações do excesso de glicocorticoides nas células ósseas. A maior expressão de citocinas promotoras da osteoclastogênese, tais quais o fator estimulante de colônias de macrófagos (*M-CSF*) e o RANKL, associada à diminuição da OPG (que tem efeito oposto), respondem pela fase inicial de aumento rápido da reabsorção óssea; esta fase é seguida por uma mais lenta e duradora, de diminuição da formação óssea, secundária à diminuição da osteoblastogênese, ao aumento na apoptose dos osteoblastos e à supressão da produção do colágeno tipo I (principal componente da matriz óssea) e de fatores estimulantes da formação (tais quais o *IGF-1*). (BOUVARD et al., 2009; BUEHRING et al., 2013; VON

SCHEVEN et al., 2014). Assim, à fase inicial de predomínio reabsortivo, segue-se a fase crônica de comprometimento na formação.

O excesso de GC ocasiona, em suma, diminuição da osteoblastogênese, incremento da apoptose de osteoblastos e osteócitos e aumento temporário da osteoclastogênese e da sobrevivência dos osteoclastos.(BUEHRING et al., 2013). O favorecimento da apoptose dos osteócitos, os quais são sensores de dano e suporte para o reparo, interfere no remodelamento ósseo, com redução na reposição do osso escavado pelos osteoclastos. (BOUVARD et al., 2009; COOPER, 2012; LIAN; STEIN, 2003; RAMJI; FOKA, 2002; VON SCHEVEN et al., 2014). Um dado que chama atenção é o comprometimento precoce da força óssea em desproporção à intensidade da diminuição da massa óssea, avaliada pelos exames de densitometria.

Estudos experimentais evidenciaram que a OPG (diminuída pelos GC) favorece a proliferação endotelial (angiogênese), enquanto o seu ligando RANKL, opostamente, inibe a angiogênese. (MCGONIGLE; GIACHELLI; SCATENA, 2009). Além disso, os osteoblastos e osteócitos produzem o fator de crescimento endotelial (*VEGF*) e o incremento da sua apoptose, secundária ao excesso de GC, seria um fator a mais para favorecer a quebra da vasculatura óssea (ligada ao transporte fluido canalicular), com prejuízo da bomba hidráulica e diminuição maior da força óssea em relação à massa. (WEINSTEIN, 2010). O excesso de GC parece cercar o osso de todas as formas, numa cascata de comprometimento, relacionada com a dose e duração da exposição, mas dependente das características genéticas individuais.

## **Conclusões**

O aprofundamento das técnicas de pesquisa tem contemplado descobertas valiosas para a compreensão da ação dos GC a nível ósseo celular, especialmente quando da sua administração crônica, abrindo caminhos para buscas terapêuticas e preventivas mais específicas da doença óssea resultante. O profissional que prescreve o esteroide e, do outro lado, aquele que atende crianças e adolescentes com fraturas, devem estar cientes da possibilidade desta fragilidade óssea associada, para direcionar a sua investigação e melhorar a sua abordagem preventiva e terapêutica.

## Recomendações

Uma criança ou adolescente que requer corticoterapia, sobretudo de forma crônica e sistêmica, mas também em ciclos repetidos, com doses cumulativas altas (>1g/ano), necessita de cuidados e orientações relacionados à saúde óssea logo ao iniciar o tratamento. A forma correta de administração, incluindo o horário, a duração, e o modo de descontinuar o tratamento, devem ser esclarecidos.

O acompanhamento nutricional é fundamental, prevenindo a obesidade, mas garantindo também uma ingestão adequada de cálcio (1300mg/dia entre os 9-18 anos) e proteínas, além da manutenção de níveis suficientes de vitamina D, com ingestão diária mínima de 600UI após o primeiro ano de vida. (BACHRACH, 2014). A orientação para a exposição solar diária, por cerca de 20 minutos, deve ser acompanhada da dosagem sérica da 25(OH) vitamina D no início do tratamento e a cada 3- 6 meses, dependendo dos resultados. Se os níveis séricos estiverem abaixo de 30 ng/ml, preconiza-se a reposição oral na forma medicamentosa.

A atividade física regular e supervisionada, apesar de poder favorecer acidentes, (CLARK; NESS; TOBIAS, 2008) deve ser preconizada, tendo em vista sua ação favorável à força óssea e muscular, além de prevenir a obesidade.

A suspeição de fraturas espontâneas, sobretudo em vértebras (traduzidas por dor ou apenas por diminuição da estatura), deve ser latente e demandar investigação radiológica. (BACHRACH, 2014). A peculiaridade do acometimento vertebral realça a importância do acompanhamento clínico e da antropometria rotineira.

O profissional que atende uma criança ou adolescente com fratura, especialmente após um trauma leve, deve estar alerta à possibilidade de fragilidade óssea subjacente, o que inclui questionar o uso de GC e investigar deficiência de vitamina D.

O médico não deve temer prescrever corticoide para asma e outras doenças inflamatórias, quando bem indicado, apenas estar ciente de que a necessidade deve ser precisa e de que o uso de ciclos repetidos, com doses cumulativas superiores a 1 g/ano, pode interferir na saúde óssea. A busca por formas sintéticas de glicocorticoides com configurações que atuem apenas nos mecanismos anti-inflamatórios e imunomoduladores, sem os efeitos colaterais nocivos, é uma esperança atual. (KADMIEL; CIDLOWSKI, 2013; MOUTSATSOU; KASSI; PAPAVALASSILIOU, 2012).

***Quadro 1. Pontos de alerta da ligação entre fraturas, osteoporose e glicocorticoides***

#Até os 17 anos, 30-50% dos indivíduos sofrerão uma fratura, com pico na adolescência. (COOPER et al., 2004; HEDSTRÖM et al., 2010; LANDIN, 1983)

#Além da intensidade do trauma, a genética, sobretudo, aliada a fatores extrínsecos, é determinante para a ocorrência da fratura (GOLDEN; ABRAMS; COMMITTEE ON NUTRITION, 2014)

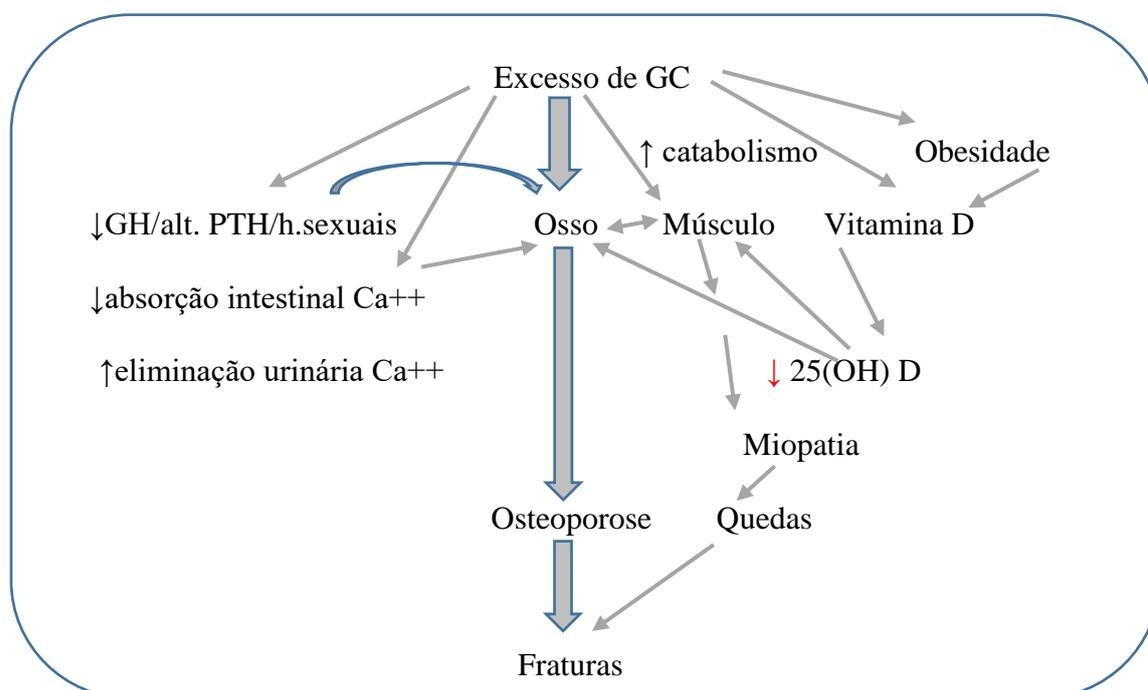
#A fratura pode sinalizar osteoporose, e o não reconhecimento limita a aquisição do pico de massa óssea, comprometendo a massa óssea do jovem e do adulto.(BIANCHI, 2007; ZHANG; LIU; KLEIN, 2012)

# O uso crônico de glicocorticoides é a causa mais frequente de osteoporose secundária e iatrogênica.(BRIOT; ROUX, 2015; WEINSTEIN, 2011)

# O uso diário de 10-12mg de prednisona por mais de três meses em indivíduos acima de 18 anos, aumenta em 17 vezes o risco de fratura vertebral e em 7 vezes a de quadril.(STEINBUCH; YOUKET; COHEN, 2004)

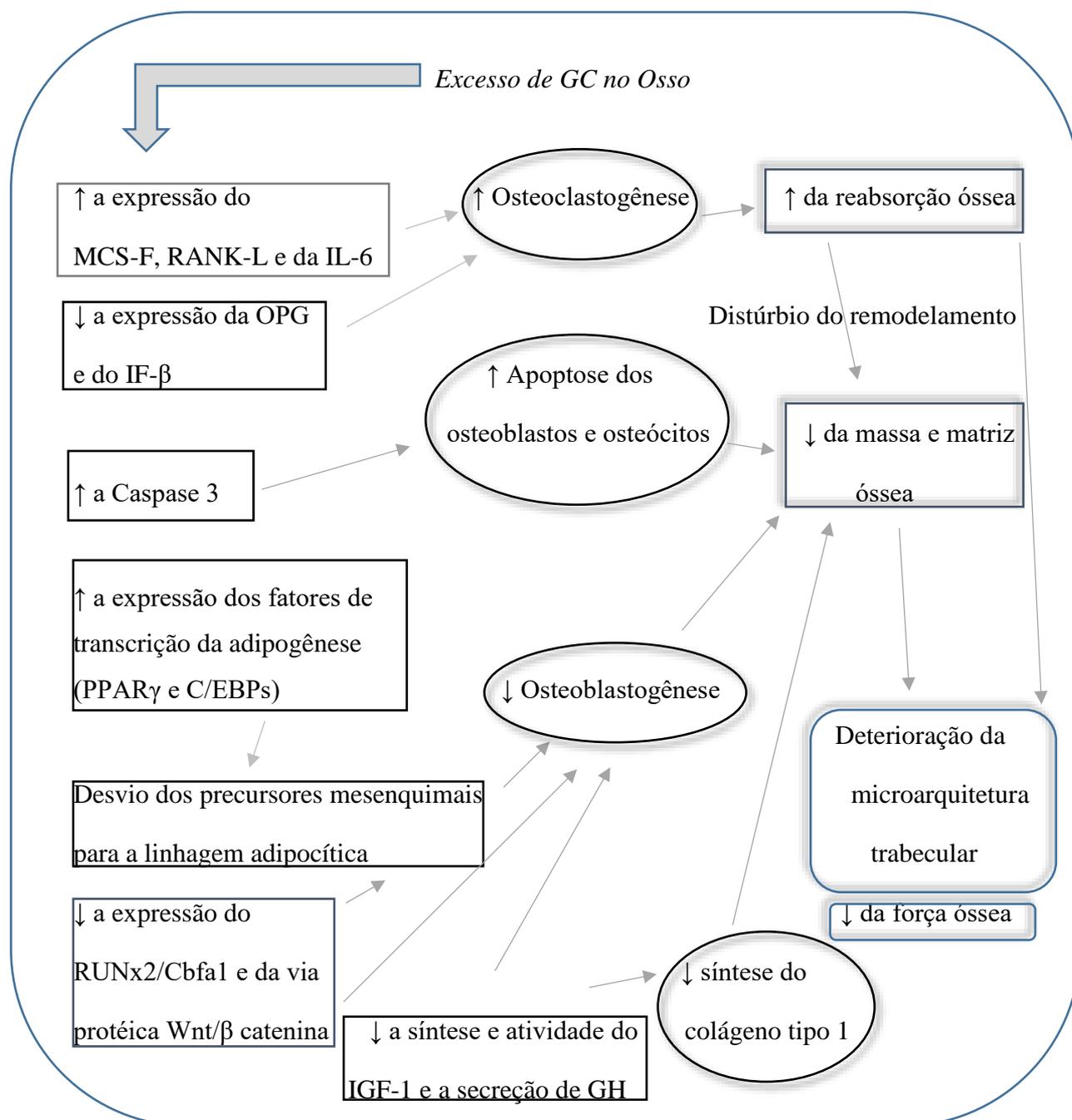
# A rápida ascensão do risco de fratura no primeiro trimestre de corticoterapia não é detectada pelos exames de densitometria, sugerindo um efeito nocivo destes medicamentos na qualidade óssea.(BRIOT; ROUX, 2015; WEINSTEIN, 2012)

**Figura 1. Patogenia das fraturas relacionadas ao excesso de glicocorticoides (GC).** O excesso de GC aumenta o risco de fraturas principalmente pela ação direta sobre o osso, determinando osteoporose. O incremento do catabolismo muscular e da vitamina D, a diminuição da secreção do GH, as alterações nos esteroides sexuais e na pulsatilidade do PTH, além da redução na absorção intestinal e do aumento na eliminação urinária do  $Ca^{++}$ , também determinados pelos GC, contribuem para a fragilidade óssea. A miopatia pelo GC ocasiona fraqueza muscular, favorecendo quedas e, portanto, fraturas. Além disso, a obesidade, associada ao uso crônico de GC, sequestra e diminui a vitamina D. GC: glicocorticoides; PTH: hormônio da paratireoide;  $Ca^{++}$ : cálcio



\* Figura esquematizada com base em (BUEHRING et al., 2013; HENNEICKE et al., 2014)

**Figura 2: Síntese das principais ações deletérias do excesso de GC no osso.** A partir de uma série de alterações moleculares, o excesso de GC determina incremento inicial da osteoclastogênese, redução da osteoblastogênese, maior apoptose de osteoblastos e osteócitos, além da diminuição da síntese do colágeno tipo 1. Desta forma, ocorre um aumento da reabsorção óssea e uma diminuição da massa e da matriz óssea, ou seja, um distúrbio de remodelamento, com deterioração da microarquitetura e prejuízo da força óssea. *MCS-F*: Fator estimulante de colônias de macrófagos; *RANK-L*: Ligante do receptor ativador do fator nuclear  $\kappa B$ ; *IL-6*: Interleucina -6; *OPG*: Osteoprotegerina; *IF- $\beta$* : Interferon  $\beta$ ; *PPAR $\gamma$*  (peroxisome-proliferator- activated receptor- $\gamma$ ) e *C/EBPs*(CCAAT/enhancer binding proteins): família de fatores de transcrição promotores da adipogênese; *Runx2/Cbfa1*: fatores de transcrição, membros da família *Runx*, promotores da diferenciação osteoblástica e da migração e invasão vascular do osso; *IGF-1*: Insulin-like growth factor1; *GH*: Growth hormone.



\*Figura elaborada baseada em (ALESCI et al., 2005; BUEHRING et al., 2013; LIAN; STEIN, 2003; SEIBEL; COOPER; ZHOU, 2013)

## Referências

BACHRACH, L. K. Diagnosis and treatment of pediatric osteoporosis. **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, v. 21, n. 6, p. 454–60, dez. 2014.

BIANCHI, M. L. et al. Bone health in children and adolescents with chronic diseases that may affect the skeleton: the 2013 ISCD Pediatric Official Positions. **Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry**, v. 17, n. 2, p. 281–94, 19 abr. 2014.

BONJOUR, J.-P.; CHEVALLEY, T. Pubertal timing, bone acquisition, and risk of fracture throughout life. **Endocrine reviews**, v. 35, n. 5, p. 820–47, out. 2014.

BOOT, A. M. et al. Peak bone mineral density, lean body mass and fractures. **Bone**, v. 46, n. 2, p. 336–41, fev. 2010.

BOUVARD, B. et al. Ultrastructural characteristics of glucocorticoid-induced osteoporosis. **Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA**, v. 20, n. 6, p. 1089–92, 2 jun. 2009.

BRIOT, K.; ROUX, C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. **RMD open**, v. 1, n. 1, p. e000014, 8 abr. 2015.

BUEHRING, B. et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on effects and management. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 132, n. 5, p. 1019–30, nov. 2013.

BURNHAM, J. M. Inflammatory diseases and bone health in children. **Current opinion in rheumatology**, v. 24, n. 5, p. 548–53, set. 2012.

CHEN, Z. et al. Curcumin alleviates glucocorticoid-induced osteoporosis through the regulation of the Wnt signaling pathway. **International journal of molecular medicine**, v. 37, n. 2, p. 329–38, 11 fev. 2016.

CHEVALLEY, T. et al. Fractures during childhood and adolescence in healthy boys: relation with bone mass, microstructure, and strength. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 96, n. 10, p. 3134–42, 27 out. 2011.

CHUN, K. J. Bone densitometry. **Seminars in nuclear medicine**, v. 41, n. 3, p. 220–8, maio 2011.

CIANFEROTTI, L.; BRANDI, M. L. Muscle-bone interactions: basic and clinical aspects. **Endocrine**, v. 45, n. 2, p. 165–77, 29 mar. 2014.

ÇIZMECIOĞLU, F. M. et al. Hypovitaminosis D in obese and overweight schoolchildren. **Journal of clinical research in pediatric endocrinology**, v. 1, n. 2, p. 89–96, 10 jan. 2008.

CLARK, E. M. The epidemiology of fractures in otherwise healthy children. **Current osteoporosis reports**, v. 12, n. 3, p. 272–8, 29 set. 2014.

CLARK, E. M.; NESS, A. R.; TOBIAS, J. H. Vigorous physical activity increases fracture risk in children irrespective of bone mass: a prospective study of the independent risk factors for fractures in healthy children. **Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research**, v. 23, n. 7, p. 1012–22, 3 jul. 2008.

COOPER, C. et al. Epidemiology of childhood fractures in Britain: a study using the general practice research database. **Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research**, v. 19, n. 12, p. 1976–81, 20 dez. 2004.

COOPER, M. S. Glucocorticoids in bone and joint disease: the good, the bad and the uncertain. **Clinical medicine (London, England)**, v. 12, n. 3, p. 261–5, 1 jun. 2012.

ESTRADA, A.; RAMNITZ, M. S.; GAFNI, R. I. Bone densitometry in children and adolescents. **Current opinion in obstetrics & gynecology**, v. 26, n. 5, p. 339–46, out. 2014.

FENG, X.; MCDONALD, J. M. Disorders of bone remodeling. **Annual review of pathology**, v. 6, p. 121–45, jan. 2011.

GOLDEN, N. H.; ABRAMS, S. A.; COMMITTEE ON NUTRITION. Optimizing bone health in children and adolescents. **Pediatrics**, v. 134, n. 4, p. e1229-43, 1 out. 2014.

GORDON, C. M. et al. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. **Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry**, v. 17, n. 2, p. 219–24, abr. 2014.

GUAÑABENS, N.; GIFRE, L.; PERIS, P. The role of Wnt signaling and sclerostin in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis. **Current osteoporosis reports**, v. 12, n. 1, p. 90–7, 4 mar. 2014.

HANSEN, K. E. et al. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children. **Seminars in arthritis and rheumatism**, v. 44, n. 1, p. 47–54, ago. 2014.

HEDSTRÖM, E. M. et al. Epidemiology of fractures in children and adolescents. **Acta orthopaedica**, v. 81, n. 1, p. 148–53, 22 fev. 2010.

HENNEICKE, H. et al. Glucocorticoids and bone: local effects and systemic implications. **Trends in endocrinology and metabolism: TEM**, v. 25, n. 4, p. 197–211, 10 abr. 2014.

HORAK, F. et al. Diagnosis and management of asthma - Statement on the 2015 GINA Guidelines. **Wiener klinische Wochenschrift**, p. 1–14, 1 jul. 2016.

JOHNSON, M. L.; KAMEL, M. A. The Wnt signaling pathway and bone metabolism. **Current opinion in rheumatology**, v. 19, n. 4, p. 376–82, jul. 2007.

KADMIEL, M.; CIDLOWSKI, J. A. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. **Trends in pharmacological sciences**, v. 34, n. 9, p. 518–30, set. 2013.

KANIS, J. A. et al. Assessment of fracture risk. **European journal of radiology**, v. 71, n. 3, p. 392–7, set. 2009.

LIAN, J. B.; STEIN, G. S. Runx2/Cbfa1: a multifunctional regulator of bone formation. **Current pharmaceutical design**, v. 9, n. 32, p. 2677–85, 1 dez. 2003.

LORENTZON, M.; CUMMINGS, S. R. Osteoporosis: the evolution of a diagnosis. **Journal of internal medicine**, v. 277, n. 6, p. 650–61, jun. 2015.

MA, N. S.; GORDON, C. M. Pediatric osteoporosis: where are we now? **The Journal of pediatrics**, v. 161, n. 6, p. 983–90, dez. 2012.

MÄKITIE, O. Causes, mechanisms and management of paediatric osteoporosis. **Nature reviews. Rheumatology**, v. 9, n. 8, p. 465–75, 16 ago. 2013.

MALTA, D. C. et al. [Profile of unintentional injuries involving children under ten years of age in emergency departments--Brazil, 2006 to 2007]. **Ciência & saúde coletiva**, v. 14, n. 5, p. 1669–79, dez. 2009.

MCDEVITT, H.; AHMED, S. F. Establishing good bone health in children. **Paediatrics and Child Health**, v. 20, n. 2, p. 83–87, fev. 2010.

MCGONIGLE, J. S.; GIACHELLI, C. M.; SCATENA, M. Osteoprotegerin and RANKL differentially regulate angiogenesis and endothelial cell function. **Angiogenesis**, v. 12, n. 1, p. 35–46, 23 mar. 2009.

MOUTSATSOU, P.; KASSI, E.; PAPAVALASSILIOU, A. G. Glucocorticoid receptor signaling in bone cells. **Trends in molecular medicine**, v. 18, n. 6, p. 348–59, jun. 2012.

NAEPP. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 120, n. 5 Suppl, p. S94-138, nov. 2007.

RAMJI, D. P.; FOKA, P. CCAAT/enhancer-binding proteins: structure, function and regulation. **The Biochemical journal**, v. 365, n. Pt 3, p. 561–75, 1 ago. 2002.

RHO, J. Y.; KUHN-SPEARING, L.; ZIOUPOS, P. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone. **Medical engineering & physics**, v. 20, n. 2, p. 92–102, mar. 1998.

ROGGEN, I. et al. Pediatric reference values for tibial trabecular bone mineral density and bone geometry parameters using peripheral quantitative computed tomography. **Calcified tissue international**, v. 96, n. 6, p. 527–33, 3 jun. 2015.

RYAN, L. M. Forearm fractures in children and bone health. **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, v. 17, n. 6, p. 530–4, dez. 2010.

SÀNCHEZ-RIERA, L. et al. Osteoporosis and fragility fractures. **Best practice & research. Clinical rheumatology**, v. 24, n. 6, p. 793–810, dez. 2010.

SEIBEL, M. J.; COOPER, M. S.; ZHOU, H. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms, management, and future perspectives. **The lancet. Diabetes & endocrinology**, v. 1, n. 1, p. 59–70, set. 2013.

SOCIETY FOR ADOLESCENT HEALTH AND MEDICINE. Recommended vitamin D intake and management of low vitamin D status in adolescents: a position statement of the society for adolescent health and medicine. **The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine**, v. 52, n. 6, p. 801–3, jun. 2013.

SOPHER, A. B.; FENNOY, I.; OBERFIELD, S. E. An update on childhood bone health: mineral accrual, assessment and treatment. **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, v. 22, n. 1, p. 35–40, fev. 2015.

SPIES, C. M. et al. Glucocorticoids. **Best practice & research. Clinical rheumatology**, v. 25, n. 6, p. 891–900, dez. 2011.

STAHN, C. et al. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 275, n. 1–2, p. 71–8, 15 set. 2007.

STUBBS, J.; LIU, S.; QUARLES, L. D. Role of fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and pathogenesis of disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. **Seminars in dialysis**, v. 20, n. 4, p. 302–8, 17 jul. 2007.

TITMUSS, A. T. et al. Diagnosis and Management of Osteoporosis in Children. **Current Pediatrics Reports**, v. 3, n. 2, p. 187–199, 9 jun. 2015.

TSAMPALIEROS, A. et al. Glucocorticoid effects on changes in bone mineral density and cortical structure in childhood nephrotic syndrome. **Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research**, v. 28, n. 3, p. 480–8, mar. 2013.

VAN STAA, T. P. et al. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. **Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research**, v. 18, n. 5, p. 913–8, 1 maio 2003.

VAN STAA, T.-P. et al. Are inhaled corticosteroids associated with an increased risk of fracture in children? **Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA**, v. 15, n. 10, p. 785–91, 21 out. 2004.

VON SCHEVEN, E. et al. Glucocorticoid-associated osteoporosis in chronic inflammatory diseases: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. **Current osteoporosis reports**, v. 12, n. 3, p. 289–99, 8 set. 2014.

WAKAYO, T.; WHITING, S. J.; BELACHEW, T. Vitamin D Deficiency is Associated with Overweight and/or Obesity among Schoolchildren in Central Ethiopia: A Cross-Sectional Study. **Nutrients**, v. 8, n. 4, p. 190, 1 abr. 2016.

WEINSTEIN, R. S. Glucocorticoids, osteocytes, and skeletal fragility: the role of bone vascularity. **Bone**, v. 46, n. 3, p. 564–70, mar. 2010.

WEINSTEIN, R. S. et al. Endogenous glucocorticoids decrease skeletal angiogenesis, vascularity, hydration, and strength in aged mice. **Aging cell**, v. 9, n. 2, p. 147–61, abr. 2010.

WEINSTEIN, R. S. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v. 41, n. 3, p. 595–611, set. 2012.

## **APÊNDICE G - Artigo Original a ser submetido “Baixo Risco de Fraturas em Crianças e Adolescentes com Uso Prévio de Ciclos de Glicocorticoide”**

### **Low Risk of Fractures in Children and Adolescents with Previous Exposure to Courses of Glucocorticoids**

#### **Resumo**

**Introdução:** a fragilidade óssea pode causar fraturas. Existem poucos estudos relacionando fraturas ao uso de glicocorticoides na faixa pediátrica. Eles poderiam melhorar abordagens preventivas e terapêuticas.

**Objetivos:** avaliar se o uso de glicocorticoides, nos 12 meses precedentes, associou-se à ocorrência de fraturas em crianças e adolescentes; identificar a frequência de asma e outras doenças; comparar o perfil demográfico, o tipo de trauma, o índice de massa corpórea, a prática de exercício físico, a ingestão de leite e o tabagismo passivo domiciliar nos grupos com e sem fratura.

**Métodos:** um estudo tipo caso controle foi conduzido, entre abril e outubro de 2015, em crianças e adolescentes vitimados por trauma, com e sem fratura, a partir da análise dos dados coletados.

**Resultados:** foram estudados 104 pacientes, 50 com fratura e 54 com trauma, mas sem fratura. Ao todo, 80,4% eram meninos e 40,4% estavam na faixa etária de 10 --| 14 anos. O uso prévio de glicocorticoides ocorreu em 15,4% do total, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. A prática de exercício físico associou-se a um aumento em 2,2 vezes no risco para fratura, porém sem significância à análise multivariada.

**Conclusões:** este estudo não mostrou associação entre o uso prévio de glicocorticoides e a ocorrência de fraturas em crianças e adolescentes ( $OR < 1,0$ ). A faixa etária de 10 a 14 anos, o trauma grave e o exercício físico regular associaram-se com um maior risco para fraturas.

Palavras-chave: Fraturas Ósseas. Glucocorticoides. Osteoporose. Criança. Adolescente.

**Abstract**

**Introduction:** Bone fragility may cause fractures. Few studies have related fractures to the use of glucocorticoids in pediatric patients. Such studies could improve preventive and therapeutic approaches.

**Objectives:** To assess whether glucocorticoid use in the past 12 months is associated with the occurrence of fractures in children and adolescents; to identify the frequency of asthma and other diseases; and to compare the demographic profile, type of trauma, body mass index, physical activity, milk intake, and household exposure to cigarette smoke of groups with and without fractures.

**Methods:** A case-control study, conducted from April to October 2015, analyzed the data of trauma children and adolescents with and without fractures.

**Results:** A total of 104 trauma patients were studied, 50 with and 54 without fractures. In all, 80.4% were males, and 40.4% were aged 10 to 14 years. Previous glucocorticoid use occurred in 15.4% of the sample, without significant difference between the groups. Physical activity was associated with a 2.2-fold risk of fractures, but without significance in multivariate analysis.

**Conclusions:** This study did not find an association between previous glucocorticoid use and the occurrence of fractures in children and adolescents ( $OR < 1.0$ ). In 10- to 14-year-olds, severe trauma and regular physical activity were associated with higher risk of fractures.

## Introdução

Os acidentes têm destaque no perfil de morbidade e mortalidade de crianças e adolescentes. Dados nacionais do Ministério da Saúde mostram que 20% dos acidentes ocorrem em crianças, 50-60% em casa e secundário a quedas, e com fraturas em 12,1-14,4% (MALTA et al., 2009). Estudos europeus evidenciaram que 30-50% dos jovens sofrerão uma fratura até os 17 anos (CHEVALLEY et al., 2011; CLARK, 2014; COOPER et al., 2004; HEDSTRÖM et al., 2010). Uma rede de fatores intrínsecos e extrínsecos, em adição ao trauma, está envolvida na ocorrência de uma fratura. Uma questão importante é identificar se ela sinaliza uma fragilidade óssea subjacente, ou seja, uma osteoporose.

As doenças inflamatórias crônicas, associadas com o uso crônico de glicocorticoides (GC), são as principais causas de osteoporose secundária (BRIOT; ROUX, 2015; PERIS BERNAL, 2010; SEIBEL; COOPER; ZHOU, 2013; SHAW, 2008). Essas drogas são utilizadas na infância e na adolescência principalmente para o tratamento da asma, além das doenças reumatológicas e auto-imunes. Estudos epidemiológicos mostram que o risco de fratura aumenta rapidamente após o início da terapia com corticoide, diminuindo na mesma intensidade com a descontinuação do tratamento. (BUEHRING et al., 2013; COOPER, 2012; WEINSTEIN, 2012). Estes esteroides causam um aumento da osteoclastogênese e da sobrevivência dos osteoclastos, um incremento na apoptose de osteoblastos e de osteócitos (mecanossensores) e um decréscimo da osteoblastogênese, uma reação que conduz ao desvio do remodelamento ósseo em direção à reabsorção. (BOUVARD et al., 2009; BUEHRING et al., 2013; COOPER, 2012; GUAÑABENS; GIFRE; PERIS, 2014; MOUITSATSOU; KASSI; PAPAVALASSILIOU, 2012; SHAW, 2008).

Estudos nacionais e regionalizados que analisem a associação de múltiplas variáveis, especialmente o uso de GC, com a ocorrência de fraturas em crianças e adolescentes podem contribuir para a elaboração de medidas preventivas e terapêuticas mais específicas, além de reforçar a conscientização de uma corticoterapia mais criteriosa.

Este estudo, portanto, objetiva avaliar a ocorrência de associação entre o uso de glicocorticoides e fraturas em crianças e adolescentes, atendidas em um grande hospital de trauma. Também pretende comparar o estado nutricional, a prática de exercício físico, a ingestão de leite e o tabagismo intradomiciliar nos grupos com e sem fratura.

## Métodos

### Desenho e participantes

No período de abril a outubro de 2015 foi realizado um estudo transversal, do tipo caso controle, clínico, exploratório, inferencial, com amostras por conveniência, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CCS/UFPE). Crianças e adolescentes de ambos os sexos, com idade de três a 13 anos e 11 meses, que sofreram trauma, com ou sem fratura, e atendidas na emergência pediátrica do hospital da Restauração, Recife/PE (Brasil), foram recrutadas para o estudo. A busca pelos pacientes acontecia duas vezes por semana, incluindo os finais de semana, período letivo e de férias.

Os critérios de inclusão foram: 1) Consentimento informado assinado pelo responsável e por paciente a partir dos 12 anos de idade; 2) Ambos os sexos; **3) Casos:** admissão com fraturas, incluindo os traumas com forte impacto e politraumatismo (colisão, atropelamento, capotamento); **4) Controles:** admissão com trauma, porém sem fraturas atuais nem no passado; 5) Ausência de doença óssea primária ou de neoplasia.

### Procedimentos

Após a inclusão dos pacientes, cuja idade foi estratificada em três grupos (3--| 7 anos; 7--|10 anos e 10--|14 anos), um protocolo de perguntas e respostas, idealizado pelo autor, foi aplicado através da técnica de entrevista. Dados demográficos (sexo, idade, etnia), sociais (grau de instrução do responsável, tabagismo intradomiciliar) e do acidente (local, hora, agente causal), foram registrados. A quantidade estimada de ingestão de leite (estratificada em  $< 200\text{ml/dia}$  e  $\geq 200\text{ml/dia}$ ); o uso de glicocorticoides nos últimos 12 meses (dose, duração, frequência e via de administração); a presença de doença associada, especificando-a; a prática regular de exercício físico; e o tempo sedentário, avaliado indiretamente pelo tempo diário gasto em computador, *tablet*, games, TV, também foram verificados.

O trauma e a fratura (nos casos) foram detalhados. A presença de dois ou mais ossos fraturados, ainda que no mesmo lado, foi considerada como múltiplas fraturas. A escala de Landim e Nilsson, modificada por Clark e Tobias (CLARK; NESS; TOBIAS, 2008a), foi utilizada para a classificação da intensidade do trauma.

A imobilização ao leito tornou a verificação do peso corpóreo limitada em alguns pacientes, então utilizou-se, nestes casos, o último valor do conhecimento do responsável. Entretanto, na maioria dos pacientes, o peso corpóreo e a estatura foram aferidos em uma balança Filizola, com uma régua antropométrica acoplada. Uma fita métrica metalizada, fixada ao contorno inferior e lateral do leito foi utilizada para medir o comprimento naqueles pacientes com menos de um metro e naqueles confinados ao leito. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado dividindo-se o peso, em quilogramas (kg), pelo quadrado da altura em metros(m), ou seja,  $\text{kg/m}^2$ . A definição de obesidade, sobrepeso e risco de sobrepeso (para as crianças com menos de cinco anos) foi baseada nas curvas de IMC e nos escores Z da Organização Mundial de Saúde (OMS). (DE ONIS, 2007).

O provável constrangimento gerado pela avaliação do estágio puberal de Tanner, em uma sala de emergência ou em uma enfermaria lotada de pacientes e acompanhantes, levou à eliminação deste exame entre os pacientes.

O constrangimento, porventura gerado, a partir das perguntas, foi atenuado através da espera pelo momento tranquilo para a entrevista.

### **Análise estatística**

Os dados coletados foram armazenados em planilhas (Excel), e subsequentemente, transferidos, tabulados e analisados pelo *SPSS (statistical package for the social science software)*, pacote estatístico versão 17, 2002, para Windows. A análise descritiva foi realizada com tabelas de referência cruzada para a exposição da distribuição de porcentagens e frequências. Já para a análise inferencial, o teste do qui-quadrado foi usado para comparar a proporção do desfecho dicotômico nos dois grupos e a razão de chances (Odds ratio), para determinar a força de associação com o desfecho. Todas as relações tinham um Intervalo de Confiança de 95%. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado indicativo de diferença significativa. Análise multivariada, por regressão logística, foi realizada para verificar os efeitos potenciais das variáveis na ocorrência de fratura .

## Resultados

Neste estudo, 104 pacientes foram incluídos, 50 com trauma e fratura (casos) e 54 com trauma, mas sem fratura (controles). Do total, 84 (80,8%) do sexo masculino e 42 (40,4%) na faixa etária de 10 a 14 anos. A avaliação do Índice de Massa Corpórea (IMC) dos sujeitos mostrou que 14 dos 50 pacientes com fratura (28%) situavam-se acima do escore Z +1 (abrangendo sobrepeso e obesidade), porém apenas três (6%) estavam acima do escore Z +2 (obesidade). Entre aqueles sem fratura, 14 também tinham o IMC acima de +1 (25,9%), e destes, 5 (9,3%) no nível de obesidade. O sobrepeso/obesidade foi registrado em 26,9% de toda a amostra estudada.

As quedas responderam por 59 de todos os acidentes (56,7%), os atropelamentos por motocicleta por 12 e os acidentes em moto por dez, totalizando 22 ocorrências (21,1%) envolvendo este veículo entre os pacientes estudados.

O antebraço distal foi o local mais fraturado (19 pacientes ao todo), correspondendo a 38% de toda a amostra estudada. O úmero foi o segundo osso mais fraturado. Os ossos da face, seguidos pelo úmero, foram os mais fraturados entre os pacientes que usaram GC. Fraturas vertebrais ocorreram em três indivíduos, mas apenas no grupo que não usou GC.

A tabela 1 mostra a distribuição das principais variáveis estudadas nos grupos com e sem fratura.

O uso sistêmico de GC, nos 12 meses que precederam o trauma, foi relatado em 16 pacientes estudados (15,4% do total), sete dos quais com fratura (14% dos casos), e nove sem fratura (16,7% dos controles). Todos usaram na forma de ciclos intermitentes, com duração máxima de sete dias (a maioria cinco dias), dose cumulativa < 1g/ano e para tratar crises de asma em sua maioria (exceto 1 para urticária, um para rinite isolada e outro para infecção respiratória de vias aéreas superiores). Apenas dois pacientes usaram GC inalatório contínuo, um deles no grupo dos pacientes com fraturas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação ao uso destes esteroides (p valor 0,7), nem risco aumentado para fratura (OR de 0,8 para fratura).

A tabela 1 também evidencia que a faixa etária, a intensidade do trauma e a prática de exercício físico mostraram diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com fratura e sem fratura ( $p < 0.05$ ), sendo que o exercício físico foi associado com um aumento do risco em 2,26 vezes (OR para fratura 2,26). Entretanto, vale salientar que a fratura ocorreu durante a prática esportiva em 19% daqueles com exercício físico regular, os 81% restantes

sofreram fratura não relacionada ao treinamento. A análise multivariada, por regressão logística, para verificar os efeitos potenciais para a ocorrência de fratura revelou, além disso, significância apenas para faixa etária e gravidade do trauma.

**Tabela 1. Representação e Análise das Principais Variáveis nos Pacientes Com e Sem Fratura**

Variáveis Independentes	Com fratura (Casos) 50		Sem fratura (Controles) 54		OR*	IC** Inferior - Superior	p valor***
	n	%	n	%			
Sexo masculino	43	(86%)	41	(75,9%)	1,13	0,93-1,366	0,196
3-- 7 anos	10	(20%)	27	(50%)	1,13	0,93-1,366	0,000
7-- 10 anos	11	(22%)	14	(25,9%)			
10 -- 14anos	29	(58%)	13	(24,1%)			
Uso de glicocorticoide	07	(14%)	09	(16,7%)	0,84	0,33-2,086	0,710
Trauma grave	30	(60%)	20	(37%)	1,62	1,07-2,453	0,019
Trauma leve/moderado	20	(40%)	34	(63%)			
Doença associada	12	(24%)	15	(27,8%)			0,664
Sobrepeso/obesidade	14	(28%)	14	(25,9%)			0,447
Tabagismo domiciliar	21	(42%)	16	(29,6%)	1,33	0,800-2,222	0,270
Hist. familiar positiva	31	(62%)	32	(59,3%)	1,01	0,749-1,375	0,927
Ingesta leite < 200ml/dia	31	(62%)	35	(65%)	1,08	0,651-1,792	0,769
Atividade física regular	21	(42%)	10	(18,5%)	2,26	1,187-4,333	0,009

\*OR (Odds ratio) para fratura; \*\*IC(Intervalo de confiança) 95%;

\*\*\* p valor significativo <0,05

## Discussão

A amostra de crianças e adolescentes estudada não mostrou associação entre o uso prévio de GC e a ocorrência de fraturas. Ou seja, nossa amostra de pacientes com fraturas fez uso prévio de corticoide em frequência semelhante àqueles com trauma, mas sem fratura. Os resultados evidenciam que nenhum dos pacientes com fratura fez uso contínuo de GC sistêmico, e apenas um utilizou mais de quatro ciclos de GC no ano que precedeu a fratura. Desta forma, o uso de até quatro ciclos anuais de GC não foi associado à ocorrência de fraturas entre os nossos pacientes.

O acometimento por trauma grave em seis dos sete pacientes com fratura e uso prévio de glicocorticoide, poderia, adicionalmente, justificar a ocorrência da fratura. Entretanto, Clark e cols., em um largo coorte de crianças, verificaram que a fragilidade óssea subjacente relacionou-se com fraturas, mesmo secundárias a um trauma moderado ou grave.(CLARK; NESS; TOBIAS, 2008a).

Revisão sistemática e meta-análise, abrangendo o período de 1966-2013, encontrou um pequeno número de estudos relacionando saúde óssea em crianças com o uso de GC, sugerindo uma maior prevalência de fraturas morfométricas vertebrais. (HANSEN et al., 2014). Entretanto, a maioria destes estudos avaliou pacientes com doenças renais e reumatológicas, que requerem uso contínuo e prolongado destes esteroides.

O uso intermitente de GC oral em altas doses (valores diários  $\geq 15$  mg e dose cumulativa de exposição  $> 1$  g/ano) também esteve associado a um maior risco de fraturas, especialmente vertebrais, porém em indivíduos com 40 anos ou mais. (DE VRIES et al., 2007). Um grande estudo de coorte em crianças inglesas observou um risco aumentado de fraturas, especialmente do úmero, entre aquelas que usaram mais de quatro ciclos de GC oral nos doze meses precedentes. (VAN STAA et al., 2003). Todavia, o papel da severidade da doença de base não ficou claro, além de faltarem dados do estado nutricional e da prática de exercício físico.

A maior frequência de indivíduos do sexo masculino entre os pacientes estudados também é descrito na literatura científica. Os estudos epidemiológicos nacionais e internacionais são unânimes em relação ao predomínio dos meninos entre os acidentados, com e sem fratura, provavelmente por um comportamento que os expõem mais. (CHEVALLEY et al., 2011; CLARK, 2014; COOPER et al., 2004; HEDSTRÖM et al., 2010; MALTA et al., 2009). Com respeito à idade dos pacientes com fratura, mais da metade situava-se na faixa etária de 10 a 14 anos, fato justificado pela falta de sincronismo entre o estirão pubertário do crescimento e o acúmulo correspondente de massa óssea, também amplamente relatado na literatura científica. (CHEVALLEY et al., 2011; CLARK, 2014; COOPER et al., 2004; HEDSTRÖM et al., 2010; MALTA et al., 2009).

A maior prevalência das quedas, como etiologia do trauma, é reportada em vários estudos (CLARK, 2014; EDWARDS et al., 2013; HEDSTRÖM et al., 2010; MALTA et al., 2009), mas é digno de nota que cerca de 25% dos acidentes envolveram a motocicleta, requerendo assim medidas preventivas mais específicas. O encontro de uma alta frequência de trauma grave pode ser justificado pelo perfil de atendimento do hospital estudado, referência estadual em trauma.

O antebraço distal foi a região mais fraturada entre os nossos pacientes, semelhante à literatura científica (CLARK, 2014; EDWARDS et al., 2013; HEDSTRÖM et al., 2010; MALTA et al., 2009). O rádio distal é descrito como sítio da fratura em 25 a 41% dos casos na faixa etária pediátrica. (CLARK, 2014). No presente estudo, concordante em parte com coorte britânico, o úmero foi o segundo osso mais fraturado no grupo que usou o glicocorticoide. O predomínio das fraturas em segmento facial naqueles que usaram GC, talvez seja pelo fato do hospital do estudo ser referência em trauma bucomaxilofacial.

O exercício físico, mesmo fortalecendo a unidade ósteo-muscular, facilita de alguma forma a exposição aos acidentes. Coorte de crianças inglesas mostrou que a atividade física vigorosa e diária aumenta a exposição às injúrias e à ocorrência de fraturas, mesmo com o encontro tanto de uma maior densidade volumétrica mineral, quanto do tamanho ósseo.(CLARK; NESS; TOBIAS, 2008b). Vale salientar que os nossos pacientes não relataram prática de exercício físico com atividades de musculação. A autonomia adquirida com a prática esportiva pode facilitar a exposição a brincadeiras de risco, o que talvez possa justificar o risco encontrado.

### **Limitações do estudo**

Este estudo possui limitações que podem comprometer os seus resultados. Estudos com desenho de caso-controle só permitem verificar associações. A população avaliada deveria ter sido maior, porém o tempo disponível e a recusa em participar da pesquisa, conduzida em uma emergência de trauma, dificultaram a obtenção de um número maior de pacientes. A espera por um financiamento, infelizmente não obtido, também comprometeu o nosso período de coleta de dados e, conseqüentemente, o tamanho amostral. Coortes, com amostras maiores, seguidas por um período mais prolongado de tempo, são mais úteis em estabelecer relação causal.

O viés recordatório foi minimizado pela leitura lenta da lista de medicações, mas poderá ter comprometido os resultados. Para acrescentar robustez científica a uma possível associação com o uso prévio do corticoide, foram explorados outros fatores associados à saúde óssea, quais sejam, o índice de massa corpórea, a ingesta estimada de leite, a prática de exercício físico e o tabagismo passivo intradomiciliar.

O viés de aferição pode ter ocorrido especialmente em dois momentos. Primeiro, no registro dos dados antropométricos daqueles pacientes restritos ao leito. Segundo, no estabelecimento do real volume de leite ingerido, uma vez que é frequente a diluição excessiva

em água, além da variação de volumes de copos e xícaras. Além disso, tendo em vista a carência de um espaço reservado para uma avaliação física puberal, não incluímos a estadiação de Tanner.

### **Conclusões e considerações finais**

Este estudo tipo caso controle não mostrou associação entre o uso de glicocorticoides, na faixa etária de 3 a 14 anos, e a ocorrência de fratura. Ou seja, o uso intermitente de até quatro ciclos anuais de glicocorticoides, em doses inferiores a 1 grama/ano, mostrou-se seguro em nossa amostra estudada. Provavelmente, estudo populacional e de coorte, com amostra mais robusta de pacientes em terapia com ciclos intermitentes de corticoide sistêmico, ou em terapia contínua, possa avaliar melhor o risco de fraturas.

Os adolescentes, sobretudo do sexo masculino, necessitam atenção especial para a prevenção de acidentes e fraturas, especialmente com relação a quedas e acidentes com motocicletas.

A prática de exercício físico em crianças e adolescentes necessita de supervisão, além de medidas de educação para a prevenção de acidentes em geral.

## Referências

BOUVARD, B. et al. Ultrastructural characteristics of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, v. 20, n. 6, p. 1089–92, 2 jun. 2009.

BRIOT, K.; ROUX, C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD open*, v. 1, n. 1, p. e000014, 8 abr. 2015.

BUEHRING, B. et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on effects and management. *The Journal of allergy and clinical immunology*, v. 132, n. 5, p. 1019–30, nov. 2013.

CHEVALLEY, T. et al. Fractures during childhood and adolescence in healthy boys: relation with bone mass, microstructure, and strength. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, v. 96, n. 10, p. 3134–42, 27 out. 2011.

CLARK, E. M. The epidemiology of fractures in otherwise healthy children. *Current osteoporosis reports*, v. 12, n. 3, p. 272–8, 29 set. 2014.

CLARK, E. M.; NESS, A. R.; TOBIAS, J. H. Bone fragility contributes to the risk of fracture in children, even after moderate and severe trauma. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, v. 23, n. 2, p. 173–9, 8 fev. 2008a.

CLARK, E. M.; NESS, A. R.; TOBIAS, J. H. Vigorous physical activity increases fracture risk in children irrespective of bone mass: a prospective study of the independent risk factors for fractures in healthy children. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, v. 23, n. 7, p. 1012–22, 3 jul. 2008b.

COOPER, C. et al. Epidemiology of childhood fractures in Britain: a study using the general practice research database. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, v. 19, n. 12, p. 1976–81, 20 dez. 2004.

COOPER, M. S. Glucocorticoids in bone and joint disease: the good, the bad and the uncertain. *Clinical medicine (London, England)*, v. 12, n. 3, p. 261–5, 1 jun. 2012.

DE ONIS, M. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 85, n. 9, p. 660–667, 1 set. 2007.

DE VRIES, F. et al. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis & Rheumatism*, v. 56, n. 1, p. 208–214, jan. 2007.

EDWARDS, M. H. et al. The importance of fall history in fracture risk assessment. *Bone*, v. 53, n. 2, p. 598, abr. 2013.

GUAÑABENS, N.; GIFRE, L.; PERIS, P. The role of Wnt signaling and sclerostin in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Current osteoporosis reports*, v. 12, n. 1, p. 90–7, 4 mar. 2014.

HANSEN, K. E. et al. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *Seminars in arthritis and rheumatism*, v. 44, n. 1, p. 47–54, ago. 2014.

HEDSTRÖM, E. M. et al. Epidemiology of fractures in children and adolescents. *Acta orthopaedica*, v. 81, n. 1, p. 148–53, 22 fev. 2010.

MALTA, D. C. et al. [Profile of unintentional injuries involving children under ten years of age in emergency departments--Brazil, 2006 to 2007]. *Ciência & saúde coletiva*, v. 14, n. 5, p. 1669–79, dez. 2009.

MOUSATSOU, P.; KASSI, E.; PAPAVALASSILOU, A. G. Glucocorticoid receptor signaling in bone cells. *Trends in molecular medicine*, v. 18, n. 6, p. 348–59, jun. 2012.

PERIS BERNAL, P. Osteoporosis en individuos jóvenes. *Reumatología Clínica*, v. 6, n. 4, p. 217–223, jul. 2010.

SEIBEL, M. J.; COOPER, M. S.; ZHOU, H. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms, management, and future perspectives. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, v. 1, n. 1, p. 59–70, set. 2013.

SHAW, N. J. Management of osteoporosis in children. *European Journal of Endocrinology*, v. 159, n. suppl\_1, p. S33–S39, 1 dez. 2008.

VAN STAA, T. P. et al. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, v. 18, n. 5, p. 913–8, 1 maio 2003.

WEINSTEIN, R. S. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, v. 41, n. 3, p. 595–611, set. 2012.

## ANEXOS

### ANEXO A - Escala de Trauma de Landin e Nilsson

#### ESCALA DE TRAUMA DE LANDIN E NILSSON, MODIFICADA POR CLARK, NESS E TOBIAS (2008)

#### Three Descriptive Categories of Landin's Modified Trauma Levels Used in This Study

##### **Descriptives indicating slight trauma:**

Falling to the ground from <0.5 m (standing height)

Falling to a resilient surface (rubber or sand) from 0.5 to 3 m

Falling from a bed or cot

Playing injuries including playground scuffles

Low-energy sporting injuries such as ball sports, wrestling, judo, karate, and gymnastics

##### **Descriptives indicating moderate trauma :**

Falling to concrete or other nonresilient surface from 0.5 to 3 m

Falling from a bunkbed

Baby being dropped to the floor by an adult

Falling downstairs

Falling from a bicycle or horseback

Falling from swings or slides or similar playing equipment

Child being hit by a bicycle

Falls while moving on skateboards, skis, rollerblades, or skates

##### **Descriptives indicating severe trauma :**

Falling from a height exceeding 3 m

All traffic accidents not already mentioned .

Being hit by a moving heavy object.

**ANEXO B – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** USO PRÉVIO DE GLICOCORTICÓIDES E FRATURAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES-ESTUDO REALIZADO NO HOSPITAL DA RESTAURAÇÃO-HRRECIFE-PERNAMBUCO

**Pesquisador:** Verônica Maria Pinho Pessôa

**Melo Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 38938014.6.0000.5208

**Instituição Proponente:** CENTRO DE CIÊNCIAS DA

**SAÚDE Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:**

899.198      **Data da**

**Relatoria:** 02/12/2014

**Apresentação do Projeto:**

O projeto de mestrado, (Verônica Maria Pinho Pessôa Melo) orientada pelo Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho, aborda a temática da Osteoporose e fraturas por fragilidade induzida pela utilização glicocorticóides. O tratamento contínuo com 10mg/dia de prednisona por mais de 90 dias, em indivíduos de 18-64 anos, foi associado a um aumento de sete vezes no risco de fraturas do quadril e de 17 vezes no de fratura vertebral. Na população pediátrica os estudos são escassos. Um coorte britânico com um caso controle aninhado, em indivíduos de 4 a 18 anos, encontrou um maior risco de fraturas nos que usaram 4 ou mais ciclos orais, em doses altas, geralmente para crises de asma. Acometendo cerca de 50% dos meninos e 40% das meninas, a incidência de fraturas parece estar aumentando, principalmente a nível de rádio distal, com pico entre os 11 e 15 anos de idade. A escassez de estudos nesta população, em especial no Brasil, torna importante a busca de novos achados que reforcem a associação entre o uso destes medicamentos e a ocorrência de fraturas. Estudo nacional que analise a associação

de múltiplas variáveis, em especial os glicocorticóides, com a ocorrência de fraturas em crianças e adolescentes parece inédito.

### **Objetivo da Pesquisa:**

Determinar se o uso prévio de glicocorticóides, nos últimos 12 meses, associa-se à ocorrência de fraturas entre crianças e adolescentes.

-Caracterizar se o número de ciclos de glicocorticóide oral, nos últimos 12 meses, apresenta associação com a ocorrência de fraturas;

-Identificar a frequência de asma e de outras doenças que demandaram o uso de glicocorticóides;

-Descrever o perfil de fraturas por gênero, faixa etária, etnia, procedência, tipo de acidente e osso acometido, entre os pacientes estudados;

-Verificar a existência de associação entre a ocorrência de fraturas e os níveis séricos de 25-OH Vitamina D, Paratormônio(PTH), cálcio iônico, fósforo, albumina, marcadores de formação óssea (fosfatase alcalina óssea e osteocalcina) e marcador de reabsorção óssea( C-Telopeptídeo);

- Correlacionar a ocorrência de fraturas com o estado nutricional, a atividade física, estimativa da ingestão de cálcio e do tabagismo passivo no domicílio.

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

A partir da identificação de fatores de risco para ocorrência de fraturas, o estudo poderá trazer benefícios preventivos na orientação dessas crianças, adolescentes e cuidadores. Os possíveis riscos inerentes à coleta sanguínea e o constrangimento oriundo das perguntas deverão ser evitados ao máximo. O desconforto da entrevista e da coleta de material sanguíneo tentará ser minimizado através do momento mais tranquilo para a abordagem e da coleta sanguínea por pessoal qualificado.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

No período de março de 2015 a fevereiro de 2016 será realizado um estudo exploratório, inferencial, do tipo caso-controle, com amostras por conveniência, em crianças e adolescentes de ambos os sexos, na faixa etária de 3 a 13 anos e 11 meses, atendidos na Emergência Pediátrica do Hospital da Restauração, Recife/PE. O tamanho mínimo amostral, segundo Kelsey, resultou em 110 sujeitos no grupo controle e 110 no grupo de casos, totalizando 220 pacientes. Os casos serão definidos clínica e radiologicamente pela presença de fraturas. O projeto está orçado em R\$ 50.992,96. Estudos com desenho de caso-controle só permitem verificar associações. O viés do observador será atenuado pela realização da entrevista por 2 pesquisadores diferentes. O viés recordatório será minimizado pela leitura da lista de medicações, mas poderá comprometer os resultados. Para acrescentar robustez científica a uma possível associação com o uso prévio do corticóide, serão explorados os parâmetros bioquímicos relacionados com o metabolismo ósseo

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos encontram-se dentro do preconizado por este comitê. Continuação do Parecer: 899.198

**Recomendações:**Sem recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**Somos de parecer favorável à aprovação do projeto.**Situação do Parecer:**Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**O Colegiado aprova o parecer do protocolo em questão e o pesquisador está autorizado para iniciar a coleta de dados.

Projeto foi avaliado e sua APROVAÇÃO definitiva será dada, após a entrega do relatório final, na PLATAFORMA BRASIL, através de “Notificação ” e, após apreciação, será emitido Parecer Consubstanciado .

RECIFE, 04 de Dezembro de 2014

---

**Assinado por:**  
**GERALDO BOSCO LINDOSO COUTO**

**(Coordenador)**

**ANEXO C - Instruções aos autores sobre a submissão de manuscritos à Revista Paulista de Pediatria**

**REVISTA PAULISTA DE**   
**PEDIATRIA**

## INSTRUÇÕES AOS AUTORES

### ESCOPO E POLÍTICA

#### Missão e política editorial

A **Revista Paulista de Pediatria** é uma publicação trimestral da Sociedade de Pediatria de São Paulo (SPSP). Desde 1982, destinase à publicação de artigos originais, de revisão e relatos de casos clínicos de investigação metodológica com abordagem na área da saúde e pesquisa de doenças dos recém-nascidos, lactantes, crianças e adolescentes. O objetivo é divulgar pesquisa de qualidade metodológica relacionada a temas que englobem a saúde da criança e do adolescente. Os artigos estão disponíveis, no seu formato eletrônico, na íntegra em português e inglês, por meio de acesso livre e gratuito do SciELO. Está indexada nas bases Pubmed Central, Medline, Scopus, Embase (Excerpta Medica Database), SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Index Medicus Latino-Americano (IMLA) BR e Sumários.

#### Acesso aberto

Todo artigo revisado por pares aprovado pela editorial desta revista será publicado em acesso aberto, o que significa que o artigo estará disponível gratuitamente no mundo via Internet de maneira perpétua. Não há cobrança aos autores. Uma licença Creative Commons (veja <http://www.elsevier.com/openaccesslicenses>) orienta sobre a reutilização do artigo. Todos os artigos serão publicados sobre a seguinte licença: Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY)

#### Processo de revisão

Cada artigo submetido é encaminhado ao editor-chefe, que verifica se o mesmo obedece aos padrões mínimos especificados nas normas de publicação e se está enquadrado nos objetivos da

Revista. A seguir, o artigo é enviado a dois revisores, especialistas na área, cegos em relação à autoria do artigo a ser examinado, acompanhado de formulário específico para revisão. Uma vez feita esta revisão, os editores da Revista decidem se o artigo vai ser aceito sem modificações, se deve ser recusado ou se deve ser enviado aos autores para modificações e posterior reavaliação. Diante desta última opção, o artigo é reavaliado pelos editores para posterior decisão quanto à aceitação, recusa ou necessidade de novas modificações.

#### Tipos de artigos publicados

Artigos originais: incluem estudos epidemiológicos, clínicos ou experimentais.

Relatos de casos: incluem artigos que relatam casos de pacientes portadores de doenças raras ou intervenções pouco frequentes ou inovadoras.

Artigos de revisão: análises críticas ou sistemáticas da literatura a respeito de um tema selecionado enviados, de forma espontânea, pelos autores.

Cartas ao editor: refletem o ponto de vista do missivista a respeito de outros artigos publicados na Revista.

Editoriais: em geral encomendados pelos editores, para discutir um tema ou algum artigo original controverso e/ou interessante e/ou de tema relevante, a ser publicado na Revista.

### FORMA E PREPARAÇÃO DE MANUSCRITOS Normas gerais

O artigo deverá ser digitado em formato A4 (210x297mm), com margem de 25 mm em todas as margens, espaço duplo em todas as seções. Empregar fonte Times New Roman tamanho 11, páginas numeradas no canto superior direito e processador de textos Microsoft Word®. Os manuscritos deverão conter, no máximo:

- Artigos originais: 3000 palavras (sem incluir resumo, abstract, tabelas, gráficos e referências bibliográficas) e até 30 referências.
- Revisões: 3500 palavras (sem incluir: resumo,

abstract, tabelas, gráficos, figuras e referências bibliográficas) e até 55 referências. - Relatos de casos: 2000 palavras (sem incluir: resumo, abstract, tabelas, gráficos, figuras e referências bibliográficas) e até 25 referências.

### Observação:

Ensaio clínico só será aceito mediante apresentação de número de registro e base de cadastro, seguindo a normatização de ensaios clínicos da PORTARIA Nº 1.345, DE 2 DE JULHO DE 2008, Ministério da Saúde do Brasil.

Acessível em:  
[http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/saudelegis/gm/2008/prt1345\\_02\\_07\\_2008.html](http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/saudelegis/gm/2008/prt1345_02_07_2008.html)

## REVISTA PAULISTA DE PEDIATRIA

É obrigatório o envio de carta de submissão assinada por todos os autores. Nessa carta, os autores devem referir que o artigo é original, nunca foi publicado e não foi ou não será enviado a outra revista enquanto sua publicação estiver sendo considerada pela **Revista Paulista de Pediatria**. Além disso, deve ser declarado na carta que todos os autores participaram da concepção do projeto e/ou análise dos dados obtidos e/ou da redação final do artigo e que todos concordam com a versão enviada para a publicação. Deve também citar que não foram omitidas informações a respeito de financiamentos para a pesquisa ou de ligação com pessoas ou companhias que possam ter interesse nos dados abordados pelo artigo ou caso. Finalmente, deve conter a indicação de que os

Para registro, acessar: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/about/> • Informação referente ao apoio às políticas para registro de ensaios clínicos: Segundo resolução da ANVISA - RDC 36, de 27 de junho de 2012, que altera a RDC 39/2008, todos os estudos clínicos fases I, II, III e IV, devem apresentar comprovante de registro da pesquisa clínica na base de dados do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>), um registro gerenciado pela Fundação Oswaldo Cruz de estudos clínicos em seres humanos, financiados de modo público ou privado, conduzidos no Brasil. O número de registro deve constar entre parênteses ao final do último resumo, antes da introdução do artigo (O número de registro do caso clínico é: -site). Para casos anteriores a Junho de 2012, serão aceitos comprovantes de outros registros primários da International Clinical Trials Registration Platform (ICTRP/OMS). (<http://www.clinicaltrials.gov>).

autores são responsáveis pelo conteúdo do manuscrito.

Clicar [aqui](#) para fazer o download da Carta de Apresentação em português.

Clicar [aqui](#) para fazer o download da Carta de Apresentação em espanhol.

Clicar [aqui](#) para fazer o download da Carta de Apresentação em inglês.

Transferência de direitos autorais: ao submeter o manuscrito para o processo de avaliação da Revista Paulista de Pediatria, todos os autores devem assinar o formulário disponível no site de submissão, no qual os autores reconhecem que, a partir do momento da aceitação do artigo para publicação, a Associação de Pediatria de São Paulo passa a ser detentora dos direitos autorais do manuscrito.

Clicar [aqui](#) para fazer o download do formulário de Transferência de Direitos Autorais em português.

Clicar [aqui](#) para fazer o download do formulário de Transferência de Direitos Autorais em espanhol.

Clicar [aqui](#) para fazer o download do formulário de Transferência de Direitos Autorais em inglês.

Todos os documentos obrigatórios estão disponíveis em: <http://www.rpped.com.br/pt/guia-autores/>

### ATENÇÃO:

Deve ser feito o upload no sistema de cada um dos itens abaixo em separado:

1) Carta de submissão; 2) Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição; 3) Transferência de Direitos Autorais; 4) Página de rosto; 5) Documento principal com os resumos em português e inglês, palavras-chave e keywords, texto, referências bibliográficas e tabelas, figuras e gráficos – Não colocar os nomes dos autores neste arquivo 6) Arquivos suplementares quando pertinente.

- Para artigos originais, anexar uma cópia da aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde foi realizada a pesquisa. A **Revista Paulista de Pediatria** adota a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, que aprovou as “Novas Diretrizes e Normas Regulamentadoras da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos” (DOU 1996 Out 16; no201, seção 1:21082-21085). Somente serão aceitos os trabalhos elaborados de acordo com estas normas. Para relato de casos também é necessário enviar a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e, se houver possibilidade de identificação do paciente, enviar cópia do consentimento do responsável para divulgação científica do caso clínico. Para revisões de literatura, cartas ao editor e editoriais, não há necessidade desta aprovação.

A **Revista Paulista de Pediatria** executa verificação de plágio.

### NORMAS DETALHADAS

O conteúdo completo do artigo original deve obedecer aos Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas,

publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponível em <http://www.icmje.org/>). Cada uma das seguintes seções deve ser iniciada em uma nova página: resumo e palavras-chave em português; abstract e keywords; texto; agradecimentos e referências bibliográficas. As tabelas e figuras devem ser numeradas em algarismos arábicos e colocadas ao final do texto. Cada tabela e/ou figura deve conter o título e as notas de rodapé.

### PÁGINA DE ROSTO:

Formatar com os seguintes itens:

- Título do artigo em português (evitar abreviaturas), no máximo 20 palavras; seguido do título resumido (no máximo 60 caracteres incluindo espaços).
- Título do artigo em inglês, no máximo 20 palavras; seguido do título resumido (no máximo, 60 caracteres incluindo espaços).
- Nome COMPLETO de cada um dos autores acompanhado do nome da instituição de vínculo empregatício ou acadêmico ao qual pertence (devendo ser apenas um), cidade, estado e país.
- Autor correspondente: definir o autor correspondente e colocar endereço completo (endereço com CEP, telefone, fax e, obrigatoriamente, endereço eletrônico).
- Fonte financiadora do projeto: descrever se o trabalho recebeu apoio financeiro, qual a fonte (por extenso), o país, e o número do processo. Não repetir o apoio nos agradecimentos.
- Número total de palavras: no texto (excluir, resumo, abstract, agradecimento, referências, tabelas, gráficos e figuras), no resumo e no abstract. Colocar também o número total de tabelas, gráficos e figuras e o número de referências.

### RESUMO E ABSTRACT:

Cada um deve ter, no máximo, 250 palavras. Não usar abreviaturas. Eles devem ser estruturados de acordo com as seguintes orientações:

- Resumo de artigo original: deve conter as seções: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões (Abstract: Objective, Methods, Results and Conclusions).
- Resumo de artigos de revisão: deve conter

resultados e comparar com os dados de literatura, enfatizando os aspectos importantes do estudo e suas implicações, bem como as suas limitações - fi nalizar esta seção com as conclusões pertinentes aos objetivos do estudo).

## REVISTA PAULISTA DE PEDIATRIA

as seções: Objetivo, Fontes de dados, Síntese dos dados e Conclusões (Abstract: Objective, Data source, Data synthesis and Conclusions).

- Resumo de relato de casos: deve conter as seções: Objetivo, Descrição do caso e Comentários (Abstract: Objective, Case description and Comments).

Para o abstract, é importante obedecer às regras gramaticais da língua inglesa. Deve ser feito por alguém fl uente em inglês.

### **PALAVRAS-CHAVE E KEYWORDS:**

Fornecer, abaixo do resumo em português e inglês, 3 a 6 descritores, que auxiliarão a inclusão adequada do resumo nos bancos de dados bibliográfi cos. Empregar exclusivamente descritores da lista de Descritores em Ciências da Saúde: elaborada pela BIREME e disponível no site <http://decs.bvs.br/>. Esta lista mostra os termos correspondentes em português e inglês.

### **TEXTO:**

Artigo original: dividido em Introdução (sucinta com 4 a 6 parágrafos, apenas para justifi car o trabalho e contendo no fi nal os objetivos); Método (especificar o delineamento do estudo, descrever a população estudada e os métodos de seleção, defi nir os procedimentos empregados, detalhar o método estatístico. É obrigatória a declaração da aprovação dos procedimentos pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição); Resultados (claros e objetivos; o autor não deve repetir as informações contidas em tabelas e gráfi cos no corpo de texto); Discussão (interpretar os

Artigos de revisão: não obedecem a um esquema rígido de seções, mas sugere-se que tenham uma introdução para enfatizar a importância do tema, a revisão propriamente dita, seguida por comentários e, quando pertinente, por recomendações.

Relatos de casos: divididos em Introdução (sucinta com 3 a 5 parágrafos, para ressaltar o que é conhecido da doença ou do procedimento em questão); Descrição do caso propriamente dito (não colocar dados que possam identi fi car o paciente) e Discussão (na qual é feita a comparação com outros casos da literatura e a perspectiva inovadora ou relevante do caso em questão).

### **TABELAS, GRÁFICOS E ILUSTRAÇÕES**

É permitido no máximo 6 ilustrações por artigo, entre tabelas, fi guras e gráfi cos. Devem ser submetidas no mesmo arquivo do artigo. Em caso de aprovação, serão solicitadas fi guras e gráfi cos com melhor resolução.

#### **Tabelas**

Para evitar o uso de tabelas na horizontal, a Revista Paulista de Pediatria recomenda que os autores usem no máximo 100 caracteres em cada linha de tabela. No entanto, se a tabela tiver duas ou mais colunas, o autor deve retirar 5 caracteres por linha. Ex: Se tiver duas colunas, o autor deve usar no máximo 95, se tiver três, 90 e assim por diante. É permitido até 4 tabelas por artigo, sendo

respeitado os limites de um lauda para cada uma. As explicações devem estar no rodapé da tabela e não no título. Não usar qualquer espaço do lado do símbolo  $\pm$ . Digitar as tabelas no processador de textos Word, usando linhas e colunas - não separar colunas como marcas de tabulação. Não importar tabelas do Excel ou do Powerpoint.

### Gráfi cos

Numerar os gráfi cos de acordo com a ordem de aparecimento no texto e colocar um título abaixo do mesmo. Os gráfi cos devem ter duas dimensões, em branco/preto (não usar cores) e feitos em PowerPoint. Mandar em arquivo ppt separado do texto: não importar os gráfi cos para o texto. A **Revista Paulista de Pediatria** não aceita gráfi cos digitalizados.

### Figuras

As figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento do texto. As explicações devem constar na legenda (mandar legenda junto com o arquivo de texto do manuscrito, em página separada). Figuras reproduzidas de outras fontes devem indicar esta condição na legenda e devem ter a permissão por escrita da fonte para sua reprodução. A obtenção da permissão para reprodução das imagens é de inteira responsabilidade do autor. Para fotos de pacientes, estas não devem permitir a identificação do indivíduo - caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória carta de consentimento assinada pelo indivíduo fotografado ou de seu responsável, liberando a divulgação do material. Imagens geradas em computador devem ser anexadas nos formatos .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi. A **Revista Paulista de Pediatria** não aceita figuras digitalizadas.

### FINANCIAMENTO

Sempre antes da Declaração de Confl itos de Interesse. Em apoios da CAPES, CNPq e outras instituições devem conter o nome por extenso e o país. Não repetir o apoio nos agradecimentos. Se

não houve, deixar: O estudo não recebeu financiamento.

### DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Descrever qualquer ligação dos autores com empresas e companhias que possam ter qualquer interesse na divulgação do manuscrito submetido à publicação. Se não houver nenhum confl ito de interesse, escrever: Os autores declaram não haver confl itos de interesse. Essa declaração deverá constar ao fi nal do artigo, após o fi nanciamento.

### AGRADECIMENTOS

Agradecer de forma sucinta a pessoas ou instituições que contribuíram para o estudo, mas que não são autores. Os agradecimentos devem ser colocados no envio da segunda versão do artigo, para evitar confl itos de interesse com os revisores. Não repetir nos agradecimentos a instituição que apoiou o projeto fi nanceiramente. Apenas destacar no apoio.

### REFERÊNCIAS

No corpo do texto: Devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto. As referências no corpo do texto devem ser identi fi cadas por algarismos arábicos sem parênteses sobrescritos, após a pontuação.

No fi nal do texto (lista de referências): Devem seguir o estilo preconizado no International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements, e disponível em [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), conforme os exemplos a seguir.

#### 1. Artigos em Periódicos

Até 6 autores: listar todos os autores:

Jih WK, Lett SM, des Vignes FN, Garrison KM, Sipe PL, Marchant CD. The increasing incidence of pertussis in Massachusetts

adolescents and adults, 1989-1998. *Infect Dis.* 2000;182:1409-16.

Mais do que 6 autores:

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935:40-6.

Grupos de pesquisa:

a. Sem autor defi nido:

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension.* 2002;40:679-86. b. Com autor defi nido:

Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ; Alf-One Study Group. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol.* 2003;169:2257-61.

Sem autores:

Autoria não referida. 21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ.* 2002;325:184.

Volume com suplemento:

Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache.* 2002;42 Suppl 2:S93-9.

Artigo publicado eletronicamente, antes da versão impressa: Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood*; Epub 5 de Julho de 2002.

Artigos aceitos para a publicação ainda no prelo:

Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in *Arabidopsis*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* No prelo 2002.

Artigos em português:

Seguir o estilo acima na língua portuguesa.

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP. *Operative obstetrics.* 2a ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

## **2. Livros e Outras Monografias**

Livros:



**REVISTA PAULISTA DE  
PEDIATRIA**



Obs: se for 1ª edição, não é necessário citar a edição.

#### Capítulos de livros:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM.

Chromosome alterations in human solid tumors. Em: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. 2ª ed. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Obs: se for a 1ª edição, não é necessário citar a edição.

#### Conferência publicada em anais de Congressos:

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 3-5 abril 2002; Kinsdale, Irlanda. p. 182-91.

#### Resumos publicados em anais de Congressos:

Blank D, Grassi PR, Schlindwein RS, Melo JL, Eckhart GE. The growing threat of injury and violence against youths in southern Brazil: a ten year analysis. Abstracts of the Second World Conference on Injury Control; 20-23 maio 1993 Atlanta, EUA. p. 137-8.

#### Teses de mestrado ou doutorado:

Afiune JY. Avaliação ecocardiográfica evolutiva de recém-nascidos pré-termo, do nascimento até o termo [tese de mestrado]. São Paulo (SP): USP; 2000.

### **3. Outros materiais publicados**

Artigos em jornais, boletins e outros meios de divulgação escrita: Tynan T. Medical improvements lower homicide rate: study sees drop in assault rate. The Washington Post 12 agosto 2002. p.1.

#### Leis, portarias e recomendações:

Brasil - Ministério da Saúde. Recursos humanos e material mínimo para assistência ao RN na sala de parto. Portaria SAS/MS 96; 1994.

Brasil - Ministério da Saúde. Secretaria de políticas de saúde - área técnica de saúde da mulher. Parto, aborto e puerpério: assistência humanizada à mulher. Brasília: Ministério da Saúde; 2001. Brasil - Presidência da República.

Decreto nº 6.871, de 4 de junho de 2009, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Regulamenta a Lei nº 8.918, de 14 de julho de 1994, que dispõe sobre a padronização, a classificação, o registro, a

inspeção, a produção e a fiscalização de bebidas. Brasília: Diário Oficial da União; 2009.

Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2007-](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2009/Decreto/D6871.htm)

[2010/2009/Decreto/D6871.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2009/Decreto/D6871.htm) Obs: se o material for disponível na internet, colocar Disponível em: <http://www....>

### **4. Material Eletrônico**

#### Artigo de periódico eletrônico:

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [página na Internet]. 2002;102(6) [acessado em 12 de agosto de 2002]. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawat ch.htm>

Monografia na internet ou livro eletrônico:

Foley KM, Gelband H. Improving palliative care for cancer. Washington: National Academy Press; 2001 [acessado em 9 de julho de 2002]. Disponível em: [http://www.nap.edu/books/0309074029/html/Homepage/web site:](http://www.nap.edu/books/0309074029/html/Homepage/web site/)

Cancer-Pain.org [página na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [acessado em 9 de Julho de 2002].

Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

#### Parte de uma homepage ou de um site:

American Medical Association [página na Internet]. AMA Office of Group Practice Liaison [acessado em 12 agosto de 2002]. Disponível em: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

Brasil - Ministério da Saúde - DATASUS [página na Internet]. Informações de Saúde- Estatísticas Vitais- Mortalidade e Nascidos Vivos: nascidos vivos desde 1994 [acessado em 10 fevereiro de 2007]. Disponível em:

<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>

Observação: Comunicações pessoais não devem ser citadas como referências.

**ANEXO D – Submissão do Artigo de Revisão à Revista Paulista de Pediatria**

Dear

Dr.

Melo,

We have received your article "Ciclos de Corticoides em Asma e Risco de Fraturas - Revisão Integrativa a partir dos Mecanismos de Ação" for consideration for publication in Revista Paulista de Pediatria.

Your manuscript will be given a reference number once an editor has been assigned.

To track the status of your paper, please do the following:

1. Go to this URL: <http://ees.elsevier.com/rpped/>
2. Log in as an Author
3. Click [Submissions Being Processed]

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Elsevier Editorial System  
Revista Paulista de Pediatria

\*\*\*\*\*

Please note that the editorial process varies considerably from journal to journal. For more information about the submission-to-publication lifecycle, click here: [http://help.elsevier.com/app/answers/detail/p/7923/a\\_id/160](http://help.elsevier.com/app/answers/detail/p/7923/a_id/160)

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EES via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

Elsevier Editorial System(tm) for Revista  
Paulista de Pediatria  
Manuscript Draft  
Manuscript Number:

Title: Ciclos de Corticoides em Asma e Risco de Fraturas - Revisão Integrativa a partir dos Mecanismos de Ação

Article Type: Review Article

Keywords: Glicocorticoides; fraturas; crianças.

Corresponding Author: Dr. Veronica Maria Pinho Pessoa Melo, M.D.

Corresponding Author's Institution: UFPE Recife/BR

First Author: Veronica Maria Pinho Pessoa Melo, M.D.

Order of Authors: Veronica Maria Pinho Pessoa Melo, M.D.; Emanuel Sávio C

Sarinho, Professor Doutorado

Abstract: Resumo

Objetivos: Descrever os mecanismos pelos quais os glicocorticoides provocam osteoporose, com risco consequente de fraturas, integrando esse conhecimento para uma possível mudança de conduta dos profissionais de saúde.

Fontes/Métodos: Foi realizada pesquisa aprofundada nas bases de dados

(Scielo, Pubmed, Medline e Scopus), buscando consensos, artigos de revisão, incluindo revisões sistemáticas e meta-análises, publicados em

inglês, entre 2000 e 2016. As palavras-chaves utilizadas na busca foram

glicocorticoides, esteroides, fraturas, osteoporose, saúde óssea, crianças e adolescentes.

Síntese dos dados: a revisão integrativa foi dividida em quatro tópicos

principais: 1) Introdução, com breve enfoque nas fraturas em pediatria;

2) Osteoporose em crianças e adolescentes, destacando-a como causa silenciosa de fraturas, mesmo em crianças ; 3) Glicocorticoides e doença

óssea secundária, em que se descreve os mecanismos deletérios deste grupo

de esteroides na estrutura óssea; 4) Efeitos moleculares do excesso de

glicocorticoides no osso, onde se detalham os mecanismos nocivos a nível

molecular do tecido ósseo.

Conclusões: Os glicocorticoides em excesso determinam doença óssea precoce, favorecendo a ocorrência de fraturas. Desta forma, uma criança

ou adolescente que requer corticoterapia, sobretudo crônica e sistêmica,

mas também em ciclos repetidos com doses cumulativas altas, necessita de

cuidados e orientações relacionados à saúde óssea logo ao início do tratamento. Por outro lado, aquela com fratura, mesmo entrelaçada a um

trauma, pode sinalizar uma fragilidade óssea subjacente e desconhecida,

incluindo a secundária ao uso de glicocorticoides e a uma deficiência de

vitamina D.

Suggested Reviewers: Antônio Carlos Pastorini

USP

antonio.pastorino@hc.fm.usp.br

Professor de Pediatria com atuação na área de Alergia/imunologia.

Mário Cícero Falcão

USP

profmariofalcao@yahoo.com.br

Professor de Pediatria com atuação em Nutrologia.

Antônio Carlos Pastorino

USP

antonio.pastorino@hc.fm.usp.br

Professor de Alergologia/Imunologia Pediátrica

Mário Cícero Falcão

USP

profmariofalcao@yahoo.com.br

Professor de Pediatria com atuação em Nutrologia

Luis Eduardo P Calliari

FCMSCSP

caliari@uol.com.br

Professor de Endocrinologia Pediátrica

Opposed Reviewer