

Effects of glucocorticoids on growth and bone mineralization

Os glicocorticoides e seus efeitos no crescimento e na mineralização óssea

Teresinha Lermen Donatti¹, Vera Hermina Kalika Koch²,
Lilium Takayama³, Rosa Maria Rodrigues Pereira⁴

Resumo

Objetivo: Revisar os mecanismos de ações dos glicocorticoides e sua capacidade de induzir osteoporose e déficits de crescimento.

Fontes dos dados: A revisão bibliográfica de artigos científicos foi realizada na base de dados MEDLINE e utilizou as palavras-chave agrupadas nas sintaxes "glicocorticoides", "mineralização óssea", "crescimento" e "efeitos colaterais", nos últimos 10 anos, e das referências destes nos reportamos para as publicações mais antigas, mas com os estudos fundamentais para a compreensão do assunto.

Síntese dos dados: Destacam-se ações dos glicocorticoides sobre hormônios e citocinas responsáveis pelo crescimento longitudinal. Os efeitos finais dos glicocorticoides sobre o esqueleto são determinados por ações sistêmicas no metabolismo ósseo e por ações diretas desses esteroides nas células ósseas, levando a mudanças no número e função das mesmas e favorecendo a perda óssea. Discutem-se os mecanismos indutores da recuperação dos canais de crescimento e recuperação da massa óssea após a descontinuação dos glicocorticoides; os métodos diagnósticos do metabolismo e mineralização óssea; assim como medidas terapêuticas e preventivas das alterações óssea induzidas pelos glicocorticoides.

Conclusão: A monitorização de cada paciente é essencial para identificação e potencial reversão dos danos associados ao uso crônico de glicocorticoides.

J Pediatr (Rio J). 2011;87(1):4-12: Glicocorticoides, esteroides, crescimento, mineralização óssea, retardo do crescimento, crescimento puberal, crianças, adolescentes, densitometria, densidade mineral óssea, marcadores de mineralização óssea, osso.

Abstract

Objective: To review the various mechanisms of glucocorticoid action and the ability of these agents to induce osteoporosis and growth deficits.

Sources: A review of the scientific literature was conducted on the basis of a MEDLINE search using the keywords and descriptors "glucocorticoids," "bone mineralization," "growth," and "side effects" and limited to articles published in the last decade. The references cited by these articles were used to identify relevant older publications, with an emphasis on landmark studies essential to an understanding of the topic.

Summary of the findings: Emphasis was placed on the actions of glucocorticoids on the hormones and cytokines that modulate linear growth. The end effects of glucocorticoids on the skeletal system are the result of systemic effects on bone metabolism and of direct actions on bone cells, which alter bone cell counts and predispose to bone loss. The mechanisms underlying catch-up growth and bone mass recovery after discontinuation of glucocorticoid treatment are discussed, followed by a review of diagnostic methods available for assessment of bone metabolism and mineralization and of measures for prevention and management of glucocorticoid-induced bone changes.

Conclusion: Patient monitoring on a case-by-case basis plays an essential role in detection and, potentially, reversal of the damage associated with chronic glucocorticoid therapy.

J Pediatr (Rio J). 2011;87(1):4-12: Glucocorticoids, steroids, growth, bone mineralization, growth retardation, child growth, children, adolescents, densitometry, bone mineral density, bone mineralization markers, bone.

1. Doutora, Ciências. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. Médica, Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Mato Grosso (UFMT), Cuiabá, MT.
2. Médica, Professora livre docente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP. Médica, Unidade de Nefrologia Pediátrica, Instituto da Criança, HC, USP, São Paulo, SP.
3. Bióloga. Disciplina de Reumatologia, Laboratório de Metabolismo Ósseo, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP.
4. Médica. Professora livre docente, Disciplina de Reumatologia, Laboratório de Metabolismo Ósseo, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Donatti TL, Koch VH, Takayama L, Pereira RM. Effects of glucocorticoids on growth and bone mineralization. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(1):4-12.

Artigo submetido em 13.07.10, aceito em 06.10.10.

doi:10.2223/JPED.2052

Introdução

Os glicocorticoides (GC) são produzidos e secretados pelo córtex adrenal e exercem um papel importante em vários órgãos e sistemas, participando da regulação fisiológica e da adaptação às situações de estresse, como também modulando a amplitude das respostas defensivas. A sua concentração circulante é regulada através do ajuste do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA), influenciado por fatores como o ritmo circadiano, o estresse e o *feedback* negativo; este último fator é exercido pelo próprio hormônio GC, agindo sobre os receptores GC (GR), presentes no hipotálamo e na hipófise¹.

As conexões entre o sistema neuroendócrino e o sistema imune proveem um sistema regulador estreitamente afinado, muito importante para a saúde do indivíduo. Perturbações em qualquer nível do eixo HPA ou na ação dos GC levam a um desequilíbrio desse sistema e aumento da suscetibilidade a infecções e doenças inflamatórias ou autoimunes².

Um mecanismo importante pelo qual a ativação do eixo de HPA regula essas respostas imunes e a gravidade de expressão da doença resultante é pelos efeitos dos GC no nível molecular através do GR¹.

O ponto final da ação tecidual dos GC é mediado por GR (NR3C1). Este é um membro da superfamília dos receptores dos hormônios esteroides e tireóideos. Assim como os receptores da progesterona, androgênio e mineralocorticoides, o GR é um fator essencialmente de transcrição, dependente de ligação.

Os GC circulam no plasma associados com globulinas transportadoras de GC ou com a albumina. Os GC entram na célula por difusão passiva e, menos importante, por transporte ativo da célula³.

O cortisol e uma variedade de agonistas sintéticos do GC podem controlar o metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídios, além de regularem funções imunes, metabólicas ósseas e cardiovasculares⁴.

A resposta de uma célula exposta a um GC advém de diversos fatores moduladores, tais como a concentração do hormônio livre, a potência relativa do hormônio e a habilidade da célula em receber e traduzir o sinal hormonal. Os principais moduladores são os próprios GC, que promovem uma redução na concentração de GR, conhecida como processo de *down regulation* homólogo; esse processo diminui a sensibilidade, oferecendo proteção parcial aos efeitos excessivos dos GC¹.

Ações dos glicocorticoides no sistema imune

Entre as importantes ações dos GC nos tecidos do organismo, são as relacionadas ao sistema imune que os tornam uma importante arma terapêutica nas doenças autoimunes.

Os GC regulam uma grande variedade de funções de células imunes e a expressão de moléculas imunes através de seus mecanismos moleculares. Assim, modulam a expressão de citocinas e de moléculas de adesão; o tráfico, maturação

e diferenciação de células imunológicas; a expressão de substâncias de adesão molecular e a migração das células; assim como a produção de mediadores inflamatórios e outras moléculas inflamatórias. Atuam, preferencialmente, sobre certos subgrupos de linfócitos T, suprimem a função do linfócito T *helper* tipo I e estimulam a apoptose de eosinófilos^{3,5,6}. Ao diminuírem o fator de transcrição apolipoproteína-1, promovem o bloqueio da produção da proteína que dissolve a enzima colagenase, que, por sua vez, é a enzima número um para a desestruturação do tecido conectivo na artrite reumatoide⁶; e, ao inibir o NF-kappaB (NF-κB), provocam alterações na produção de citocinas importantes no processo inflamatório⁷.

Um importante efeito dos GC é a sua habilidade anti-proliferativa e ações apoptóticas, tanto *in vitro*, em cultura de célula, quanto *in vivo*. A indução da apoptose pelo GC é um fenômeno ativo, dependente de trifosfato de adenosina (ATP) caracterizado por alterações das membranas celular e mitocondrial e alterações na distribuição comportamental de cálcio e potássio. A programação da morte celular depende da ativação de proteases nucleares, gerando fragmentação de proteínas, DNA e RNA, instabilidade genômica e falência de reparo do DNA. As ações antiproliferativas e apoptóticas dos GC medeiam os seus efeitos terapêuticos nas várias doenças autoimunes e linfoproliferativas⁴.

Sabe-se que a utilização de corticosteroides pode levar a múltiplos efeitos colaterais, entre eles estrias, hipertricose, fácies cushingoide, obesidade, convulsões, pseudotumor cerebral, hipertensão arterial, maior propensão a infecções, tromboembolismo, pancreatite, osteocondrite, necrose avascular, osteoporose, alterações do crescimento e graus variados de insuficiência adrenal, que justificam a necessidade de retirada gradativa da dose para restabelecer a atividade do eixo HPA ao término do tratamento⁸⁻¹⁰. Os efeitos colaterais dos GC estão relacionados com o tipo de preparação, horário, dose, duração, via e esquema de administração, idade e sexo, doença de base, associação com medicamentos que interferem na sua ação e o perfil individual de sensibilidade. Os efeitos adversos de uma mesma dose de GC são heterogêneos entre diferentes indivíduos, provavelmente devido à cinética, a diferentes concentrações plasmáticas das proteínas transportadoras desses medicamentos e a alterações de sua depuração^{8,11}.

Em nossa revisão, abordamos efeitos dos GC que são capazes de interferir no crescimento e mineralização óssea.

Relação dos glicocorticoides com os fatores de crescimento e metabolismo ósseo

Glicocorticoide e hormônio de crescimento

Em condições fisiológicas, ocorre correlação positiva entre os parâmetros que expressam a quantidade de cortisol e de hormônio de crescimento (GH) secretada ao longo de 24 horas, sugerindo que essas secreções, em condições fisiológicas, estão intimamente relacionadas¹².

Na pituitária, os GC modulam a expressão dos genes do GH e a resposta somatotrófica a diferentes secretagogos do GH, com diferentes efeitos estimulatórios ou inibitórios, dependendo das espécies animais, duração do tratamento e condições experimentais (*in vitro* ou *in vivo*)¹³. Os GC aumentam a síntese e liberação do GH das células pituitárias *in vitro*, ativando o gene de transcrição do GH e aumentando o número de receptores do hormônio liberador do GH¹⁴. Em contraste, administração crônica de GC *in vivo* inibe secreção de GH¹⁵. Curiosamente, em experimentos *in vitro*, a exposição prolongada de células somatotróficas de ratos transfectadas com o gene do GH murino à dexametasona em presença de T3 levou à estimulação da transcrição desse gene¹⁶. Esses efeitos heterogêneos da ação do GC na liberação de GH foram demonstrados por Soliman et al.¹⁷

Glicocorticoides e os fatores de crescimento insulina-símile

A terapia com GC promove redução da bioatividade de fatores de crescimento insulina-símile 1 (IGF-1)¹⁸ sem diminuição da concentração sérica da mesma¹⁹. Sugere-se que os GC atuem também inibindo a produção autócrina/parácrina de IGF-1, por bloqueio de transcrição via redução do mRNA de IGF-1^{20,21}. Verificou-se também ação inibitória do GC no crescimento ósseo através da diminuição da expressão do gene do IGF-1, mas não do IGF-2 na placa de crescimento^{22,23}.

O GC tem participação na regulação de ponto mais distal do eixo GH-IGF, modulando a expressão ou a sinalização intracelular do receptor tipo 1 dos IGF²⁴.

Glicocorticoides e as proteínas transportadoras dos fatores de crescimento insulina-símile

As proteínas transportadoras dos IGF-1 (IGFBP-1) apresentam variação ao longo das 24 horas que se sobrepõem quase perfeitamente ao ritmo circadiano do cortisol²⁵. O cortisol aumenta a produção de IGFBP-1 por mecanismo que envolve aumento da transcrição²⁶.

Há uma correlação negativa entre as concentrações matinais de IGFBP-2 e a secreção noturna de cortisol, e, embora o cortisol não influencie diretamente a secreção de IGFBP-3, esse esteroide parece exercer ação estimuladora sobre a proteólise da IGFBP-3²⁵.

Colocados em conjunto, o aumento das concentrações de IGFBP-1, o aumento de fragmentos resultantes da proteólise da IGFBP-3 e a diminuição das concentrações de IGFBP-2, consequência de concentrações mais elevadas de GC, poderiam ser responsáveis pela diminuição da biodisponibilidade ou mesmo da bioatividade dos IGF. Essa diminuição de ação dos IGF, por sua vez, ao reduzir a retroalimentação negativa em nível hipotalâmico-hipofisário, estimularia o aumento da secreção de GH, fazendo com que as secreções de cortisol e de GH apresentem variações concordantes²⁴.

Portanto, a diminuição da bioatividade dos IGF parece ser o evento determinante dessa regulação, que levaria ao

aumento da secreção de GH e consequente elevação das concentrações dos peptídeos cuja secreção é estimulada pelo GH, ou seja, do IGF-1, da IGFBP-3 e, possivelmente, da IGFBP-5 e da subunidade ácido-lábil²⁴.

Glicocorticoides, gonadotrofinas e puberdade

Pacientes em uso prolongado de GC têm queda nos pulsos das gonadotrofinas, e essas alterações se refletem clinicamente em retardo nos caracteres sexuais secundários na adolescência²⁷.

O tratamento com GC ou aumento do cortisol plasmático induzido pelo estresse pode provocar redução das concentrações de testosterona circulantes em homens. Ao reduzir o ACTH pela adeno-hipófise, o aumento dos GC também causa redução da síntese e secreção dos andrógenos pelas adrenais²⁸.

Os pacientes em uso de GC durante a puberdade podem ter as características puberais e o estirão do crescimento extremamente atrasados. Além disso, a contribuição dos esteroides sexuais na massa óssea é crítica, com 40-50% da massa óssea total para a vida acumulada durante a puberdade em mulheres e um pouco menos nos homens.

O estradiol e a testosterona têm efeitos adicionais aos do GH e IGF na mineralização. Portanto, o retardo do estirão da puberdade ou a falta da progressão puberal reduzem a qualidade óssea, cujos limites variam muito dependendo do estado de saúde desses pacientes²⁹.

Glicocorticoides e o metabolismo do cálcio

Os efeitos sistêmicos dos GC em outros órgãos envolvidos no metabolismo do cálcio são importantes para explicar seus efeitos na mineralização óssea. Os GC inibem a reabsorção de cálcio no túbulo renal e também a absorção de cálcio do intestino por um mecanismo independente de vitamina D, diminuindo o transporte ativo transcelular e a captação normal de cálcio por vesículas na borda em escova, causando também diminuição da síntese de proteínas ligadoras de cálcio^{28,30}.

Glicocorticoides e o metabolismo do paratormônio

Bonadonna et al.³¹ demonstraram recentemente que o tratamento crônico com GC induz uma redistribuição na dinâmica secretora de paratormônio (PTH) espontâneo, reduzindo a quantidade do hormônio liberada de modo tônico e aumentando a liberada em pulsos. Essa alteração poderia ter efeitos primários ou secundários no metabolismo ósseo dos pacientes em uso de GC.

Ação direta dos glicocorticoides nas células ósseas

Os GC inibem a replicação das células da linhagem osteoblástica, diminuem a produção de pré-osteoblastos, osteoblastos e induzem apoptose de osteoblastos maduros e osteócitos. Além disso, os GC prejudicam a diferenciação das células do estroma para a linhagem de osteoblastos e

diminuem a diferenciação terminal dos osteoblastos, com isso, provocando uma diminuição no número de osteoblastos maduros^{28,32}.

Os GC também induzem a diferenciação de células estromais da medula óssea para a linhagem adipocítica, favorecendo a adipogênese, ao invés da osteoblastogênese³².

Os GC inibem a atividade da fosfatase alcalina, produção do colágeno tipo I e a síntese de outras proteínas ósseas, como a osteocalcina, que são marcadores da função dos osteoblastos. Adicionalmente, aumentam a osteoclastogênese, aumentando a expressão do ligante do ativador do receptor do NF- κ B (RANK-L) e diminuindo a expressão de seu receptor solúvel, a osteoprotegerina, nas células osteoblásticas. Também aumentam a expressão do fator estimulador de colônias 1, que, na presença de RANK-L, induz osteoclastogênese^{15,33,34}.

Assim, em vigência de uso crônico de GC, a diminuição do remodelamento ósseo que se desenvolve é devida principalmente a uma ação direta dos GC nos osteoblastos^{32,35}.

Glicocorticoide e o eixo GH-IGF-IGFBP locais na placa de crescimento

Além da inibição do GH na pituitária, os GC reduzem a expressão de GHR e de GHBP, IGF-1 e o mRNA de IGF-1 na placa de crescimento³⁶ e diminuem a expressão do gene do IGFI, mas não do IGF II nesse local²², além de reduzirem a bioatividade dos IGF²³.

A IGF-1 tem seus níveis diminuídos no esqueleto pelos GC³². A via de sinalização de IGF-1 tem uma função central, modulando o crescimento do osso endocondral, e regula vários processos fisiológicos fundamentais dos condrócitos, como a proliferação celular, diferenciação e sobrevivência.

Os GC também diminuem a expressão local da IGFBP-5, o mediador da atividade mitogênica da IGF-1. Ao mesmo tempo, aumentam a produção local de IGFBP-3, um inibidor do crescimento. Esses dados sugerem que a regulação diferencial das IGFBP possa ser uma das grandes causas das alterações provocadas pelos GC na placa óssea de crescimento³⁶.

Os GC também são capazes de modular a ação do hormônio tireóideo na placa de crescimento³⁶.

Ações catabólicas dos glicocorticoides

Durante o tratamento com corticoides, ocorre mínima retenção nitrogenada e nenhuma retenção de fósforo³⁷; como consequência, os pacientes em uso de GC podem apresentar uma miopatia clássica, com fraqueza muscular, que é muito frequente na cintura pélvica até a musculatura distal. Essa séria complicação pode levar a quedas e contribuir para as fraturas. Também é postulado que a miopatia e a fraqueza muscular podem contribuir para perda óssea pela diminuição da atividade física, que é estimulante para formação de massa óssea através de contração muscular^{38,39}.

Esses efeitos catabólicos ou antianabólicos dos GC podem ser alguns dos fatores responsáveis pela sua interferência na taxa de crescimento.

Catch-up e recuperação da massa óssea após suspensão do uso do glicocorticoide ou cura do hipercortisolismo

Alterações do crescimento e mineralização óssea induzidas pelos GC são reversíveis após a suspensão dos mesmos⁹, desde que os pacientes sejam colocados em condições favoráveis para que a mineralização ocorra.

A suspensão do tratamento com GC é seguida por um crescimento compensatório⁴⁰, causado, pelo menos em parte, por um mecanismo intrínseco da placa de crescimento⁴¹. O crescimento compensatório acontece porque a proliferação celular diminuída durante o tratamento com os GC conserva a capacidade proliferativa dos condrócitos, reduzindo a velocidade de envelhecimento da placa de crescimento. Após o término do tratamento, a placa de crescimento está menos "envelhecida" que o normal para a idade e, conseqüentemente, poderá haver uma maior taxa de crescimento. O crescimento pode durar um período mais prolongado que o esperado para idade, resultando na recuperação do crescimento ou *catch-up*⁴¹.

Da mesma forma, as alterações da mineralização óssea induzidas pelos GC são reversíveis⁹.

Pacientes com síndrome de Cushing tiveram restauração da atividade dos osteoblastos, avaliada pela elevação dos níveis séricos de osteocalcina, depois de 6 meses da cura da doença⁴². Nesses pacientes, a avaliação em longo prazo, após a normalização dos níveis de cortisol, demonstra melhoria notável da densidade mineral óssea (DMO) em quase todos os pacientes^{9,38,42-44}.

Um dos efeitos principais dos GC no osso é diminuir a taxa de formação óssea; esse efeito é reversível, segundo dados obtidos em pacientes após cura de síndrome de Cushing em acompanhamento de longo prazo, através de exames seriados de densitometria por emissão dupla de raio X (DXA)⁴³. Essa recuperação ocorre devido à preservação da arquitetura trabecular, mantendo-se, assim, intacto o vigaamento no qual os osteoblastos podem sintetizar osso novo, após a suspensão dos GC. Esse achado contrasta com a perda trabecular que acontece em outras formas de osteoporose^{9,38}. Retirados os fatores adversos, a recuperação da perda óssea será gradual, levando aproximadamente 10 anos para se completar⁴⁴.

Avaliação do metabolismo e da mineralização óssea

Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo

Informações sobre a atividade metabólica do tecido ósseo são obtidas através da determinação, no sangue e na urina, dos produtos derivados da atividade das células ósseas. A habilidade de determinar o remodelamento ósseo com mar-

cadadores bioquímicos tem sido muito considerada nos últimos anos em diversos experimentos, na busca de marcadores mais sensíveis e específicos. Variações nesses marcadores podem demonstrar alterações recentes do metabolismo do osso, constituindo-se em um método não invasivo que pode ser repetido com frequência, favorecendo uma intervenção precoce, antes ou mesmo sem que alterações da DMO, avaliadas pela densitometria óssea, tenham ocorrido⁴⁵.

Os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo podem ser classificados de acordo com o processo a partir do qual foram gerados. Entre os marcadores de formação óssea, gerados pela atividade dos osteoblastos, podemos citar: fosfatase alcalina óssea, osteocalcina, pró-colágeno I N-terminal pró-peptídeos e pró-colágeno I C-terminal pró-peptídeos. Entre os marcadores da reabsorção óssea, gerados pela atividade dos osteoclastos, podemos citar: fosfatase ácida tartarato resistente, piridinolina, telopéptido carboxiterminal e telopéptido aminoterminal do colágeno tipo 1 (CTX-I e NTX-I). A técnica para a determinação dos marcadores da mineralização no sangue é realizada por imunoenaios, que são cada vez mais sensíveis e específicos e já estão sendo disponibilizados para uso comercial^{45,46}.

Métodos de imagem na avaliação da mineralização óssea

O método mais utilizado para a mensuração da DMO é a DXA. A DXA mede a DMO tanto no esqueleto axial como no apendicular, sendo, portanto, capaz de avaliar o osso trabecular e cortical⁴⁷.

O método DXA é considerado o método de escolha para medir a massa óssea, pois é rápido (5 a 20 minutos), preciso e de baixa exposição à radiação (< 10 mrem)⁴⁸. A densitometria óssea detecta perdas de massa óssea inferiores a 5%, enquanto que o raio X detecta perdas a partir de 30 a 50%. Devido às alterações no tamanho e na geometria do osso durante o crescimento e desenvolvimento infantil, a interpretação da DXA em crianças é um desafio. A interpretação apropriada dos dados deve considerar a maturidade esquelética, o desenvolvimento puberal, a etnia, o peso e a altura do paciente⁴⁷.

A massa óssea é relatada em termos de conteúdo mineral ósseo, em gramas, e de DMO, em g/cm², sendo que ambos podem ser influenciados pelo tamanho do osso. No sentido de minimizar viés devido ao tamanho do osso, desenvolveram-se vários modelos matemáticos para estimar o seu volume. Para correção da DMO do corpo total em relação ao tamanho ósseo, sugere-se levar em consideração a altura do indivíduo e a área óssea. Apesar da ausência de consenso sobre o melhor método de ajuste, a idade esquelética e o estágio puberal devem ser considerados na interpretação de estudos densitométricos pediátricos⁴⁷.

A osteoporose é uma doença esquelética sistêmica, caracterizada por baixa massa óssea e aumento da suscetibilidade a fraturas. Historicamente, a osteoporose tem sido considerada uma doença que afeta adultos, mas baixa massa

óssea agora é cada vez mais reconhecida na infância. Considerando que mais de 90% da massa óssea está presente até os 18 anos, o acúmulo de massa óssea na infância e adolescência é o principal determinante do pico de massa óssea e risco de fratura⁴⁹.

Os valores de referência para adultos jovens e crianças, sugeridos pela Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD), em 2007⁵⁰, para definição de "redução de massa óssea e massa óssea normal", são:

- Redução de massa óssea: DMO abaixo de -2 desvios padrão (DP) em relação ao escore z para idade cronológica;
- Massa óssea normal: DMO igual ou acima de -2 DP em relação ao escore z para idade cronológica⁵⁰.

Outros métodos utilizados para medir a DMO incluem a tomografia computadorizada quantitativa (CTQ) e a ultrassonografia quantitativa (USQ). A CTQ mede a DMO volumétrica, porém o paciente é submetido a uma alta dose de radiação, a qual pode ser minimizada com a técnica de CTQ periférica (CTQp). A USQ é comumente utilizada para avaliar a DMO em calcâneo e falanges. Trata-se de um exame de fácil execução, baixo custo e isento de radiação; no entanto, na infância, a macroestrutura óssea dos locais avaliados muda constantemente, comprometendo a sensibilidade do exame⁴⁷.

Todas essas interações fazem com que pacientes em tratamento crônico com GC em doses supra-fisiológicas potencialmente apresentem, como sinal maior, a desaceleração da velocidade de crescimento, muitas vezes precedendo quadros clínicos mais exuberantes, com outras manifestações do hipercortisolismo. Além disso, ficam sob risco de fraturas ósseas devido à baixa massa óssea³⁸.

O pico de massa óssea é atingido por volta dos 20-30 anos. Em indivíduos saudáveis, a genética, atividade física, dieta, peso corporal e etnia são determinantes conhecidos⁵¹. Para a otimização do acúmulo de massa óssea, é necessária uma nutrição adequada, exercícios físicos (mobilidade normal), a evolução normal da puberdade, ossos em condições de resposta e um intacto eixo GH-IGF-1. Como vimos acima, a maioria destes é afetada ou limitada pela doença crônica e seu tratamento com GC. No entanto, manter esses princípios em mente pode ajudar em intervenções que serão úteis, se não para sanar, ao menos para minimizar os efeitos da doença e seu tratamento⁴⁹.

Para os adultos, já existem algumas normatizações⁵², mas os dados da literatura são insuficientes para produzir diretrizes baseadas em evidências para a prevenção e gestão de baixa massa óssea induzida pelos GC na infância. Nesse contexto, com o objetivo de minimizar os efeitos do uso dos GC no crescimento e mineralização óssea, iremos adaptar as propostas feitas em recente revisão⁴⁹ – a qual leva em conta questões relativas à avaliação da DMO em um esqueleto em crescimento – e olhar para os efeitos da doença crônica e do tratamento com GC associados a uma série de parâmetros, incluindo o esqueleto, o crescimento, a puberdade, a nutrição, atividade física e níveis de vitamina D.

Intervenções

Glicocorticosteroides

A menor dose eficaz de GC deve ser usada para controle da doença, objetivando sua retirada o mais rapidamente possível, tão logo a atividade da doença tenha desaparecido.

O uso de esteroides de atividade local pode ter algum efeito de preservação do osso, como, por exemplo, os corticoides inalados nas crianças com asma⁴⁹.

Nutrição

A influência da alimentação e do estado nutricional das crianças e adolescentes sobre a qualidade óssea do adulto foi recentemente revisada^{53,54}. Uma dieta equilibrada, com quantidades adequadas de calorias, vitaminas e proteínas, que muitas vezes está comprometida em doenças crônicas, deverá ser objetivada para evitar danos ao estado nutricional e, conseqüentemente, no crescimento e mineralização óssea.

Exercício e mobilidade

Crianças e adolescentes com doenças crônicas também são suscetíveis de ter mobilidade reduzida, resultando em pobre acúmulo mineral ósseo⁴⁹.

Considera-se qualquer tipo de atividade física como adequado, quando exercido, no mínimo, por 1 hora, três vezes por semana⁵⁵.

A atividade física adequada deve ser incentivada, sempre que possível, com o objetivo de proporcionar uma melhoria na integridade da mecânica óssea, capacitando ao paciente suportar os efeitos intermitentes e imprevisíveis do uso dos GC. Mesmo reconhecendo que os GC danificam o osso, haverá redução do risco de fratura em longo prazo, pois o dano será menor em uma estrutura mecanicamente mais forte.

Cálcio e vitamina D

Vários autores demonstraram que, quando os pacientes em uso prolongado de GC recebem suplementação de cálcio e vitamina D, os efeitos deletérios sobre o osso não ocorrem^{56,57} ou são minimizados^{58,59}.

A suplementação precoce de cálcio e vitamina D para os pacientes tratados com GC por longos períodos é, portanto, sugerida como rotina, para evitar hiperparatireoidismo secundário e deficiência de vitamina D, respectivamente. As necessidades diárias recomendadas de vitamina D para crianças e adolescentes são de 200 UI/dia, e as de cálcio variam conforme a idade: 0 a 6 meses, 210 mg; 7 a 12 meses, 270 mg; 1 a 3 anos, 500 mg; 4 a 8 anos, 800 mg; 9 a 13 anos, 1.300 mg; e 14 a 18 anos, 1.300 mg⁵³. A concentração sérica de 25-hidroxi vitamina D [25(OH)D] suficiente ou desejável para crianças tem sido considerada

acima de 30 ng/mL⁶⁰. Faltam normatizações a respeito da dose de vitamina D e cálcio suplementada durante o uso de GC. A dose preconizada por Bak et al.⁵⁸ como capaz de minimizar de forma significativa as ações deletérias dos GC no osso foi de 400 UI de vitamina D e 1.000 mg de cálcio via oral ao dia.

Os benefícios do tratamento com calcitriol em relação à 25(OH)D não foram claramente estabelecidos⁶¹; no entanto, em situações de má absorção com insuficiência de armazenamento hepático, como, por exemplo, em doença inflamatória intestinal ou doença hepática, o tratamento com calcitriol pode ser preferível⁶².

Puberdade

O estadiamento puberal deve ser cuidadosamente monitorizado, devido ao risco conhecido de hipogonadismo^{27,28}.

Embora não haja nenhum grande estudo prospectivo em pacientes com hipercortisolismo, terapias adicionais, tais como reposição de hormônios sexuais em homens ou mulheres com hipogonadismo, podem ser benéficas^{9,38}.

A puberdade deve ser induzida ou mantida com os hormônios gonadais quando for constatado retardo no desenvolvimento puberal esperado para a idade. Com isso, vamos favorecer adequado pico de massa óssea e, conseqüentemente, adulto com massa óssea adequada. O uso de reposição hormonal intermitente após a puberdade deve ser considerado durante os períodos de uso de corticosteroide intermitente⁴⁹.

Para a doença inflamatória intestinal, o estrogênio transdérmico deve ser usado para assegurar a absorção consistente. Para os meninos, testosterona intramuscular, transdérmica ou subcutânea poderá ser usada quando necessário⁴⁹.

Novos dados com uso de terapias anabólicas (PTH e GH) na osteoporose induzida pelos GC são encorajadores, mas precisam se melhor normatizados^{38,63,64}.

Medidas específicas: o papel dos bisfosfonatos

Existem relatos de eficácia, segurança e boa tolerabilidade em alguns estudos com o uso dos bisfosfonatos para a prevenção⁶⁵ e tratamento⁶⁶ da baixa massa óssea provocada pelo uso dos GC nas crianças e adolescentes. Entretanto, o uso da terapia com bisfosfonatos em pacientes pediátricos ainda é controversa, considerando que seus efeitos são desconhecidos em longo prazo. Por essa razão, muitos especialistas recomendam limitar o uso desses agentes para as crianças com fraturas recorrentes de extremidades, colapso vertebral sintomático e importante redução da massa óssea, principalmente quando associados, como a imobilidade⁶⁷.

Os dados atuais são insuficientes para normatizar o seu uso para tratar a redução da massa óssea em crianças. Mais pesquisas são necessárias para definir indicações adequadas para a terapia com bisfosfonatos, assim como qual agente

dessa categoria seria o ideal, sua dose e tempo de tratamento em pacientes pediátricos⁶⁷.

Conclusões

As alterações no crescimento e mineralização óssea que ocorrem nos pacientes em uso prolongado de doses supra-fisiológicas de GC podem ser evitadas com a nutrição adequada, suplementação de cálcio e de vitamina D^{58,59}, exercícios físicos (mobilidade normal), favorecimento da evolução normal da puberdade e de um intacto eixo GH-IGF-1⁴⁹. Caso as alterações ocorram, tanto a alteração do crescimento longitudinal quanto a baixa massa óssea induzida pelos GC são reversíveis após suspensão do mesmo, com a recuperação gradual e completa da perda óssea em aproximadamente 10 anos^{9,38,40-44}. Durante o período de recuperação, os pacientes com massa óssea reduzida ficam expostos a um alto risco de fraturas. Nesses pacientes, seria prioridade adotar medidas que possam induzir uma melhoria mais rápida da DMO, bem como prevenir perda óssea adicional. É importante, portanto, que todos esses riscos sejam continuamente avaliados e identificados em cada paciente através de monitoramento clínico, levantamento nutricional e de atividade física e exames seriados de DXA^{9,38}.

Referências

- Faria CD, Longui CA. Aspectos moleculares da sensibilidade aos glicocorticoides. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50:983-95.
- Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-associated immune modulation: relevance to viral infections and chronic fatigue syndrome. *Am J Med.* 1998;105:35S-42S.
- Webster JI, Tonelli L, Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu Rev Immunol.* 2002;20:125-63.
- Longui CA, Santos MC, Formiga CB, Oliveira DV, Rocha MN, Faria CD, et al. Antiproliferative and apoptotic potencies of glucocorticoids: nonconcordance with their antiinflammatory and immunosuppressive properties. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49:378-83.
- Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med.* 1995;332:1351-62.
- Marx J. How the glucocorticoids suppress immunity. *Science.* 1995;270:232-3.
- Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, Baldwin AS Jr. Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science.* 1995;270:283-6.
- Alves C, Robazzi TC, Mendonça M. Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84:192-202.
- Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5593-602.
- Stewart PM. The adrenal cortex. In: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, Larsen PR (eds). *Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology.* 11th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2008. p. 445-522.
- Frey FJ, Odermatt A, Frey BM. Glucocorticoid-mediated mineralocorticoid receptor activation and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004;13:451-8.
- Martinelli CE Jr, Moreira AC. Relation between growth hormone and cortisol spontaneous secretion in children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41:117-21.
- Thakore JH, Dinan TG. Growth hormone secretion: the role of glucocorticoids. *Life Sci.* 1994;55:1083-99.
- Señaris RM, Lago F, Coya R, Pineda J, Diéguez C. Regulation of hypothalamic somatostatin, growth hormone-releasing hormone, and growth hormone receptor messenger ribonucleic acid by glucocorticoids. *Endocrinology.* 1996;137:5236-41.
- Malerba M, Bossoni S, Radaeli A, Mori E, Bonadonna S, Giustina A, et al. Growth hormone response to growth hormone-releasing hormone is reduced in adult asthmatic patients receiving long-term inhaled corticosteroid treatment. *Chest.* 2005;127:515-21.
- Iwasaki Y, Morishita M, Asai M, Onishi A, Yoshida M, Oiso Y, et al. Effects of hormones targeting nuclear receptors on transcriptional regulation of the growth hormone gene in the MtT/S rat somatotrope cell line. *Neuroendocrinology.* 2004;79:229-36.
- Soliman AT, Madina EH, Abdel-Fattah M, el Zalanany MM, Asfour M, Morsi MR. Nocturnal growth hormone (GH) secretion and response to clonidine provocation in children before and after long-term prednisone therapy. *J Trop Pediatr.* 1995;41:344-7.
- Unterman TG, Phillips LS. Glucocorticoid effects on somatomedins and somatomedin inhibitors. *J Clin Endocrinol Met.* 1985;61:618-26.
- Gourmelen M, Girard F, Binoux M. Serum somatomedin/insulin-like growth factor (IGF) and IGF carrier levels in patients with Cushing's syndrome or receiving glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Met.* 1982;54:885-92.
- Adamo M, Werner H, Farnsworth W, Roberts CT Jr, Raizada M, LeRoith D. Dexamethasone reduces steady state insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid levels in rat neuronal and glial cells in primary culture. *Endocrinology.* 1988;123:2565-70.
- Luo J, Murphy LJ. Dexamethasone inhibits growth hormone induction of insulin-like growth factor-I (IGF-I) messenger ribonucleic acid (mRNA) in hypophysectomized rats and reduces IGF-I RNAm abundance in the intact rat. *Endocrinology.* 1989;125:165-71.
- Fernandez-Cancio M, Esteban C, Carrascosa A, Toran N, Andaluz P, Audi L. IGF-I and not IGF-II expression is regulated by glucocorticoids in human fetal epiphyseal chondrocytes. *Growth Horm IGF Res.* 2008;18:497-505.
- Macrae VE, Ahmed SF, Mushtaq T, Farquharson C. IGF-I signalling in bone growth: Inhibitory actions of dexamethasone and IL-1beta. *Growth Horm IGF Res.* 2007;17:435-9.
- Martinelli CE Jr, Palhares HM. Tratamento com hrGH da baixa estatura induzida pelo uso crônico de glicocorticoide em crianças. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52:809-17.
- Martinelli CE Jr, Yateman ME, Cotterill AM, Moreira AC, Camacho-Hubner C. Correlation between cortisol and insulin-like growth factor-binding proteins (IGFBP) under physiological conditions in children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50:767-74.
- Pereira RC, Blanquaert F, Canalis E. Cortisol enhances the expression of mac25/insulin-like growth factor-binding protein-related protein-1 in cultured osteoblasts. *Endocrinology.* 1999;140:228-32.

27. Rees L, Greene SA, Adlard P, Jones J, Haycock GB, Rigden SP, et al. [Growth and endocrine function in steroid sensitive nephrotic syndrome](#). Arch Dis Child. 1988;63:484-90.
28. Patschan D, Lodenkemper K, Buttgerief F. [Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis](#). Bone. 2001;29:498-505.
29. Seeman E. [Clinical review 137: Sexual dimorphism in skeletal size, density and strength](#). J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:4576-84
30. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. [Calcium absorption across epithelia](#). Physiol Rev. 2005;85:373-422.
31. Bonadonna S, Burattin A, Nuzzo M, Bugari G, Rosei EA, Valle D, et al. [Chronic glucocorticoid treatment alters spontaneous pulsatile parathyroid hormone secretory dynamics in human subjects](#). Eur J Endocrinol. 2005;152:199-205.
32. Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A, Giustina A. [Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis](#). Bone. 2004;34:593-8.
33. Canalis E, Giustina A. [Glucocorticoid-induced osteoporosis: summary of a workshop](#). J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:5681-5.
34. Francucci CM, Pantanetti P, Garrapa GG, Massi F, Arnaldi G, Mantero F. [Bone metabolism and mass in women with Cushing's syndrome and adrenal incidentaloma](#). Clin Endocrinol (Oxf). 2002;57:587-93.
35. Kim HJ, Zhao H, Kitaura H, Bhattacharyya S, Brewer JA, Muglia LJ, et al. [Glucocorticoids suppress bone formation via the osteoclast](#). J Clin Invest. 2006;116:2152-60.
36. van der Eerden BC, Karperien M, Wit JM. [Systemic and local regulation of the growth plate](#). Endocr Rev. 2003;24:782-801.
37. Morris HG, Jorgensen JR, Elrick H, Goldsmith RE. [Metabolic effects of human growth hormone in corticosteroid-treated children](#). J Clin Invest. 1968;47:436-51.
38. Mancini T, Doga M, Mazziotti G, Giustina A. [Cushing's syndrome and bone](#). Pituitary. 2004;7:249-52.
39. Kaltsas G, Manetti L, Grossman AB. [Osteoporosis in Cushing's syndrome](#). Front Horm Res. 2002;30:60-72.
40. Baron J, Klein KO, Colli MJ, Yanovski JA, Novosad JA, Bacher JD, et al. [Catch-up growth after glucocorticoid excess: a mechanism intrinsic to the growth plate](#). Endocrinology. 1994;135:1367-71.
41. Gafni RI, Weise M, Robrecht DT, Meyers JL, Barnes KM, De-Levi S, et al. [Catch-up growth is associated with delayed senescence of the growth plate in rabbits](#). Pediatr Res. 2001;50:618-23.
42. Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM, Huysmans DA, Pieters GF, Sweep CF, et al. [Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome](#). J Clin Endocrinol Metab. 1995;80:2859-65.
43. Manning PJ, Evans MC, Reid IR. [Normal bone mineral density following cure of Cushing's syndrome](#). Clin Endocrinol (Oxf). 1992;36:229-34.
44. Di Somma C, Colao A, Pivonello R, Klain M, Faggiano A, Tripodi FS, et al. [Effectiveness of chronic treatment with alendronate in the osteoporosis of Cushing's disease](#). Clin Endocrinol (Oxf). 1998;48:655-62.
45. Pagani F, Francucci CM, Moro L. [Markers of bone turnover: biochemical and clinical perspectives](#). J Endocrinol Invest. 2005;28:8-13.
46. Singer FR, Eyre DR. [Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice](#). Cleve Clin J Med. 2008;75:739-50.
47. Campos LM, Liphauts BL, Silva CA, Pereira RM. [Osteoporose na infância e na adolescência](#). J Pediatr (Rio J). 2003;79:481-8.
48. Bringham FR, Demay MB, Kronenberg HM. [Hormones and disorders of mineral metabolism](#). In: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, Larsen PR (eds). Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2008. p. 1203-68.
49. Brown JJ, Zacharin MR. [Proposals for prevention and management of steroid-induced osteoporosis in children and adolescents](#). J Paediatr Child Health. 2005;41:553-57.
50. International Society for Clinical Densitometry (ISCD). [Pediatric Official Positions](#); 2007. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, et al. [Peak bone mass](#). Osteoporos Int. 2000;11:985-1009.
51. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, et al. [Peak bone mass](#). Osteoporos Int. 2000;11:985-1009.
52. Newman ED, Matzko CK, Olenginski TP, Perruquet JL, Harrington TM, Maloney-Saxon G, et al. [Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Program \(GIOP\): a novel, comprehensive, and highly successful care program with improved outcomes at 1 year](#). Osteoporos Int. 2006;17:1428-34.
53. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. [The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know](#). J Clin Endocrinol Metab 2010 (ahead of print)
54. Prentice A. [Diet, nutrition and the prevention of osteoporosis](#). Public Health Nutr. 2004;7:227-43.
55. Carazzato JG. [A criança e a pratica de esportes](#). PRONAP-SBP. 2001;Ciclo V:63-86.
56. Morin D, Kotzky PO, Valehc H. [Measurement of bone mineral content by dual photon absorptiometry in children with nephrotic syndrome treated with corticosteroid therapy over a long period](#). Pediatr Nephrol. 1992;6:123-30.
57. Polito C, La Manna A, Todisco N, Cimmaruta E, Sessa G, Pirozzi M. [Bone mineral content in nephrotic children on long-term, alternate-day prednisone therapy](#). Clin Pediatr (Phila). 1995;34:234-6.
58. Bak M, Serdaroglu E, Guclu R. [Prophylactic calcium and vitamin D treatments in steroid-treated children with nephrotic syndrome](#). Pediatr Nephrol. 2006;21:350-4.
59. Gulati S, Sharma RK, Gulati K, Singh U, Srivastava A. [Longitudinal follow-up of bone mineral density in children with nephrotic syndrome and the role of calcium and vitamin D supplements](#). Nephrol Dial Transplant. 2005;20:1598-603.
60. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; [Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations](#). Pediatrics. 2008;122:398-417.
61. Sambrook PN, Kotowicz M, Nash P, Styles CB, Naganathan V, Henderson-Briffa KN, et al. [Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium](#). J Bone Miner Res. 2003;18:919-24.
62. Wu-Wong JR, Tian J, Goltzman D. [Vitamin D analogs as therapeutic agents: a clinical study update](#). Curr Opin Investig Drugs. 2004;5:320-6.
63. Manelli F, Carpinteri R, Bossoni S, Burattin A, Bonadonna S, Agabiti Rosei E, et al. [Growth hormone in glucocorticoid-induced osteoporosis](#). Front Horm Res. 2002;30:174-83.
64. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. [Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial](#). J Bone Miner Res. 2000;15:944-51.
65. Rudge S, Hailwood S, Horne A, Lucas J, Wu F, Cundy T. [Effects of once-weekly oral alendronate on bone in children on glucocorticoid treatment](#). Rheumatology (Oxford). 2005;44:813-8.

66. Unal E, Abaci A, Bober E, Büyükgebiz A. [Efficacy and safety of oral alendronate treatment in children and adolescents with osteoporosis](#). J Pediatr Endocrinol Metab. 2006;19:523-8.
67. Bachrach LK, Ward LM. [Clinical review 1: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis](#). J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:400-9.

Correspondência:
Vera Hermina Kalika Koch
Rua das Mangabeiras, 91/81
CEP 01233-010 – São Paulo, SP
Tel.: (11) 3825.0321
Fax: (11) 3824.9672
E-mail: vkoch@terra.com.br