

DOENÇA ÓSSEA INDUZIDA PELOS GLICOCORTICÓIDES: MECANISMOS E IMPORTÂNCIA NA PRÁTICA PEDIÁTRICA

Glucocorticoid-induced bone disease:
mechanisms and importance in pediatric practice

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho^a, Verônica Maria Pinho Pessoa Melo^{a,*}

RESUMO

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

Fontes de dados: 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 glicocorticóides, esteróides, fraturas, osteoporose, saúde óssea, crianças e adolescentes.

Síntese dos dados: A revisão 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; 3) glicocorticóides e doença óssea secundária, com a descrição dos mecanismos deletérios desse grupo de esteróides na estrutura óssea; 4) efeitos moleculares do excesso de glicocorticóides no osso, com o detalhamento dos mecanismos nocivos a nível molecular do tecido ósseo.

Conclusões: Os glicocorticóides em excesso determinam doença óssea precoce, favorecendo a ocorrência de fraturas. Dessa 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, aqueles com fratura, mesmo entrelaçada a um trauma, podem sinalizar fragilidade óssea subjacente e desconhecida, incluindo a secundária ao uso de glicocorticóides e à deficiência de vitamina D.

Palavras-chave: glicocorticóides; osteoporose; fraturas; crianças; adolescentes.

ABSTRACT

Objective: To describe mechanisms by which glucocorticoids cause osteoporosis, with fracture risk, combining this learning with a possible professional behavior change.

Data sources: A systematic search on SciELO, PubMed, Scopus, and Medline databases was carried out for consensus, review articles, including systematic reviews and meta-analysis, which were published in English, between 2000 and 2016. Keywords used on the search were the following: glucocorticoids, fractures, osteoporosis, bone health, vitamin D, children, and adolescents.

Data synthesis: The review was divided into four topics: 1) introduction, with a brief focus on pediatric fractures; 2) osteoporosis in children and adolescents, highlighting it as a silent cause of fractures; 3) glucocorticoids and secondary bone disease, describing deleterious mechanisms of this steroids group on bone structure; 4) molecular effects of glucocorticoids excess on bone, with details about the harmful mechanisms on bone molecular level.

Conclusions: Glucocorticoids excess determines early bone disease, favoring the occurrence of fractures. Thus, a child or an adolescent who uses glucocorticoids, especially systemically and chronically, but also repeats cycles at high cumulative doses of the medication, needs care and guidance related to bone health at the onset of treatment. On the other hand, the presence of fractures, even if related to trauma, can be a sign of underlying and unknown bone fragility, which may be secondary to the use of glucocorticoids and/or vitamin D deficiency.

Keywords: glucocorticoids; osteoporosis; fractures; children; adolescents.

*Autor correspondente. E-mail: veronicapinho@globo.com (V.M.P.P. Melo).

^aUniversidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil.

Recebido em 24 de maio de 2016; aprovado em 27 de setembro de 2016; disponível on-line em 15 de maio de 2017.

INTRODUÇÃO

Estudos europeus mostram que 30 a 50% dos jovens sofrerão pelo menos uma fratura até os 17 anos, com incidência anual em torno de 103–257/10.000 indivíduos, predomínio entre meninos (61–64%), pico na faixa de 13 e 14 anos para eles e de 11 e 12 anos para as meninas, e acometimento predominante dos ossos do antebraço.¹⁻⁵ As fraturas ocorreram em 12,1% dos acidentes em crianças brasileiras de 0 a 9 anos, a maioria após quedas no domicílio.⁶

Além da intensidade do trauma, uma rede de fatores intrínsecos e extrínsecos — formada por 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.⁷

OSTEOPOROSE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Uma fratura pode sinalizar fragilidade óssea subjacente, ou seja, 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”.⁸ É silenciosa, prevalente em todo o mundo e tem morbimortalidade relacionada às fraturas que determina.⁹

O osso, aparentemente inerte, tem função protetora, de sustentação, e participa ativamente do metabolismo mineral. Dessa forma, manter a integridade óssea é fundamental, até porque o osso estabelece comunicação com o sistema imune, sendo considerado também um órgão endócrino, já que produz hormônios, como o fator 23 de crescimento do fibroblasto (*fibroblast growth factor 23* — FGF 23) e a osteocalcina.^{10,11}

Identificam-se dois tipos de osso no ser humano: o cortical ou o 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.^{12,13} 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 de pico de massa óssea (PMO), que será determinante para a massa óssea ao longo de toda a vida.¹⁴

Estima-se que um incremento de 10% no PMO pode retardar a osteoporose senil em 13 anos.¹⁵ De 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.^{15,16} Mesmo sem intensificação da perda óssea, um indivíduo adulto pode desenvolver osteoporose por não ter atingido o seu PMO na infância e na adolescência.¹⁷ Conforme já mencionado, a herança genética responde por 75% de variância no PMO.^{7,18}

A densidade mineral óssea representa a quantidade de massa mineral por área ou por volume ósseo.¹⁸ O conceito de saúde óssea, entretanto, é mais abrangente e não está ligado apenas à massa óssea. Esta última é tida como o parâmetro mais importante e mais facilmente mensurável.¹⁷ 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.¹⁹

Três métodos principais são utilizados para avaliar a densitometria óssea: a absorptometria de radiação X de dupla energia (*dual-energy X-ray absorptiometry* — DXA), a tomografia computadorizada quantitativa (QCT) e a ultrassonografia quantitativa.²⁰ A DXA, cujos resultados são expressos em gramas/cm², usa feixes de radiação paralelos que atravessam as partes moles e o osso e são captados por um sensor opostamente localizado.²¹ Dessa forma, ela 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 sadios da mesma idade, sexo e etnia, analisados por equipamento e *software* semelhantes.²²

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.^{22,23}

A ultrassonografia quantitativa é um exame rápido, barato, de fácil execução e traz informações sobre a elasticidade e a estrutura óssea, porém a qualidade dos seus resultados, dependente do operador, não permite ainda que substitua a DXA,²⁰ entretanto o treinamento e o aprimoramento dos profissionais podem ser valiosos, tendo em vista as vantagens desse exame.

A osteoporose possui peculiaridades diagnósticas entre crianças e adolescentes. Ou seja, os marcadores bioquímicos de *turnover* ósseo podem ser alterados por vários fatores, além de existirem dificuldades na interpretação da densitometria relacionadas ao crescimento e à puberdade, impossibilitando o uso isolado dessa ferramenta para a definição diagnóstica.^{20,22} Dessa forma, especialistas reunidos em um consenso mundial estabeleceram o diagnóstico de osteoporose em pediatria, além das indicações, da interpretação e do uso da densitometria óssea nessa faixa de idade.^{22,24} 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 para o gênero) de densidade mineral óssea igual ou abaixo de -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 abaixo dos 19 anos) são diagnósticos de osteoporose nessa faixa etária.^{22,25}

As verdadeiras incidência e prevalência da osteoporose na faixa pediátrica não estão bem definidas, 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).^{10,26} Anticonvulsivantes, antineoplásicos (metotrexato, especialmente), inibidores da calcineurina, anticoagulantes e glicocorticoides (GC) são drogas associadas ao desenvolvimento de osteoporose,¹⁰ com destaque para as últimas, bastante utilizadas 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, seja contínuo. Reconhecidos pela expressiva atividade anti-inflamatória e imunomoduladora, com demanda no controle da patogenia de autoimunidade e/ou de inflamação em uma gama de doenças, têm sido cada vez mais utilizados na faixa etária pediátrica.²⁷ 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 maioria para tratamento de crises de asma.²⁸

Esse 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 gravidade e na resposta ao tratamento, que é geralmente ancorado ao uso de GC.²⁹ A Iniciativa Global contra a 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 grave) é estabelecida com base na resposta ao tratamento e pode mudar ao longo do tempo.³⁰ 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 a 2 mg/kg/dia de prednisolona por três a cinco dias) e do tratamento contínuo dos casos mais graves.³⁰

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.³¹⁻³³ 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.^{31,33} Entretanto, ensaios clínicos com voluntários evidenciaram que há a ação direta do corticoide na diminuição da formação óssea, desvinculado da inflamação.³⁴ De qualquer maneira, a soma das ações nocivas da doença e da terapia esteroide converge para comprometer a saúde óssea.

Os GC, utilizados de forma crônica, são considerados a principal causa de osteoporose secundária e iatrogênica.^{27,35} Todavia, a potencialidade para fraturas muitas vezes é desvalorizada pelo profissional que prescreve o GC e ignorada pelo paciente e pelos 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, porém valores diários baixos de 2,5 mg de prednisolona, em ciclos intermitentes, repetidos, podem ter efeito cumulativo também nocivo.³⁶ O risco é maior nos três primeiros meses de terapia contínua e diminui lentamente após o término, mas parece não retornar à normalidade.³⁷ Adicionalmente, essa 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.³⁵ Então, a ausência de alterações na densitometria óssea não descarta a existência de osteoporose induzida pelos GC.

Amplio estudo de coorte britânico, abrangendo indivíduos de 4 a 17 anos, observou que o uso anual de mais de quatro ciclos de GC sistêmico oral aumentou o risco de fraturas, enquanto outro estudo de coorte, na mesma faixa etária e no mesmo país, relacionou o maior risco de fratura à gravidade da asma, e não ao uso de esteroide inalatório.^{28,38}

A doença óssea induzida pelos GC acomete sobretudo o osso trabecular, justificando o maior encontro de fraturas vertebrais e de costelas.⁴⁰ Estudo britânico, no entanto, observou que o úmero foi o osso mais fraturado em crianças que usaram quatro ou mais ciclos curtos de corticoide oral.²⁸ As pesquisas experimental, molecular e genética têm elucidado os mecanismos de ação do excesso de GC no osso. Esses esteroides possuem efeito catabólico sobre o músculo e sobre a vitamina D, que compromete a mineralização óssea.^{41,42} 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.^{43,44}

A diminuição da absorção intestinal de cálcio, o aumento da eliminação do cálcio urinário, a redução na secreção do hormônio do crescimento (GH) e as alterações no metabolismo dos esteroides sexuais e da pulsatilidade do hormônio da paratireoide (PTH) são outros efeitos negativos indiretos dos GC na saúde óssea.⁴⁰ Entretanto, o próprio tecido ósseo é alvo para os GC. As pesquisas têm evidenciado que a ação direta desses esteroides sobre as células ósseas é o principal mecanismo na gênese da osteoporose resultante.^{37,40} A Figura 1 resume a patogenia da fratura secundária ao excesso de GC.

EFEITOS MOLECULARES DO EXCESSO DE GLICOCORTICOIDES NO OSSO

Os GC exercem os seus efeitos haja vista quatro mecanismos: o genômico clássico (o mais importante), que envolve os receptores citosólicos dos GCs (cGCR) e se divide em dois processos, a transrepressão e transativação; o não genômico secundário, também iniciado com os 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).⁴⁵⁻⁴⁷ As ações anti-inflamatórias e imunomoduladoras surgem daí, mas também os efeitos adversos, que são determinados por um ou mais desses quatro mecanismos.

O polimorfismo dos genes relacionados a esses receptores pode contribuir para as diferenças na intensidade da doença óssea e das fraturas induzidas pelo uso dos GC.⁴⁷ A observação clínica e os estudos do metabolismo celular dos GC também identificaram sensibilidades diversas a esses hormônios, relacionadas ao sistema enzimático intracelular 11β-hidroxiesteroide desidrogenase (11β-HSD), especificamente ao tipo 1 (11β-HSD1), que converte formas inativas de corticoide (cortisona e prednisona) em formas ativas (cortisol e prednisolona).^{27,48} Estudos imuno-histoquímicos e de hibridização *in situ* mostraram expressão da 11β-HSD1 nos osteoblastos, crescente com a idade, que favorece a maior concentração de GC nessas células e que pode sofrer modulação por citocinas, fator de crescimento e outras enzimas.³⁶

O aumento da expressão da enzima 11β-HSD1 é considerado fator de risco para a osteoporose induzida pelos GC.¹²

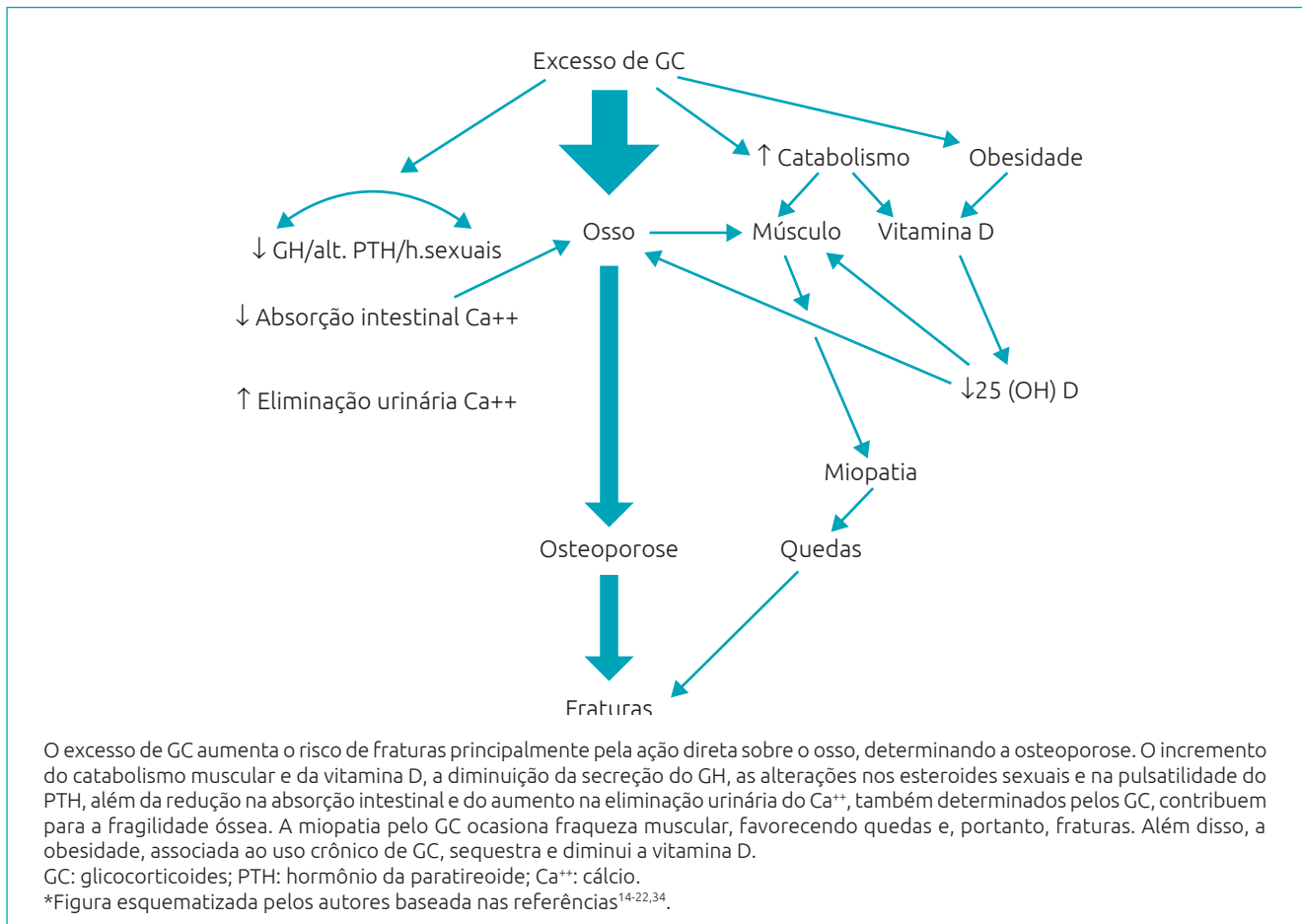


Figura 1 Patogenia das fraturas relacionadas ao excesso de glicocorticoides (GC).

Em sua forma ativa, o GC acopla-se a um receptor ($GR\alpha$ ou $GR\beta$), membro da superfamília dos receptores nucleares,⁴⁹ e migra do citoplasma ao núcleo, em que pode se ligar aos elementos de resposta do glicocorticoide (GREs) e a outros fatores de transcrição (fator ativador da proteína 1 [AP1], fator nuclear κB [NF- κB], transdutor de sinal e ativador de transcrição 5 [STAT5]), resultando em uma transativação ou em uma transrepressão.^{36,49} Portanto, as ações dos GC a nível do genoma, modificando a expressão gênica, vão 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 essa enzima é variável, e a dexametasona, por possuir um átomo de flúor na posição 9α do anel B com bloqueio do local da HSD2, é o esteroide mais resistente a essa inativação e, assim, é o que causa mais osteoporose.³⁵ A Figura 2 esquematiza o sistema enzimático 11β -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.

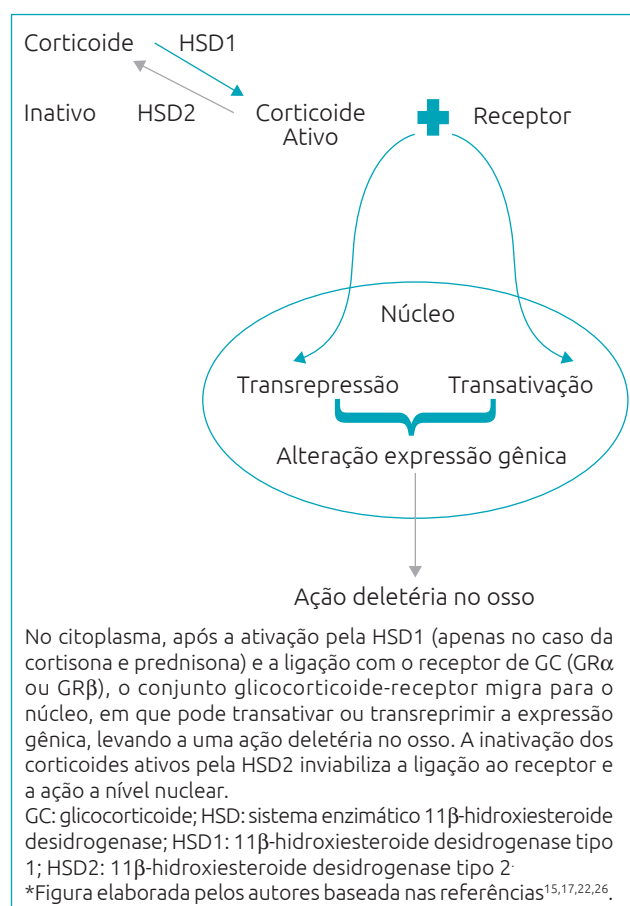


Figura 2 Mecanismo genômico de ação dos GC e o sistema enzimático hidroxisteroide desidrogenase (HSD).

Os GC interferem, a partir dessa ação nuclear, com a formação, diferenciação, destruição e sobrevivência das células ósseas. Exercem um comando metabólico pela 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- κB (RANK) —; o sistema ligante do receptor ativador do NF- κB (RANKL)/osteoprotegerina (OPG), a osteocalcina, a osteopontina (OPN); as proteínas pró e antiapoptóticas; além dos fatores de crescimento e das citocinas, os quais interferem de forma importante no metabolismo ósseo.⁴⁹

Os estudos experimentais têm revelado que importante via sinalizadora do osso, a via Wnt/ β -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 a Wnt/ β -catenina a primordial.⁵⁰ 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 β -catenina, que se acumula dentro da célula.^{50,51}

A β -catenina, acumulada e aglomerada no citoplasma celular, transloca-se para dentro do núcleo, em que 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, por meio do direcionamento da diferenciação das células mesenquimais em osteoblastos e da inibição da apoptose de osteoblastos e ostócitos.^{50,51} Além disso, ao promover a expressão da osteoprotegerina (OPG), competidora do ligante RANKL, inibe a osteoclastogênese.⁵¹ Dessa forma, essa via sinalizadora contribui para o acúmulo de massa óssea. A resposta óssea à sobrecarga mecânica também é influenciada pela via Wnt β -catenina.⁵⁰

Estudo experimental constatou que a dexametasona inibe toda a via Wnt β -catenina, desde a superfície celular até a translocação nuclear.⁵² Além disso, a experimentação animal evidenciou que o uso de GC, sobretudo por tempo prolongado, aumenta a expressão dos antagonistas da via Wnt β -catenina (a esclerostina e a proteína 1 da família de proteínas *Dickkopf* [Dkk1]), produzidos sobretudo pelos osteócitos.⁵¹ Esses achados revelam a complexidade das ações negativas desses esteroides sobre essa 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 como 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. Essa 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).^{31,37,47} 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.³⁷ O favorecimento da apoptose dos osteócitos, os quais são sensores de dano e suporte para o reparo, interfere

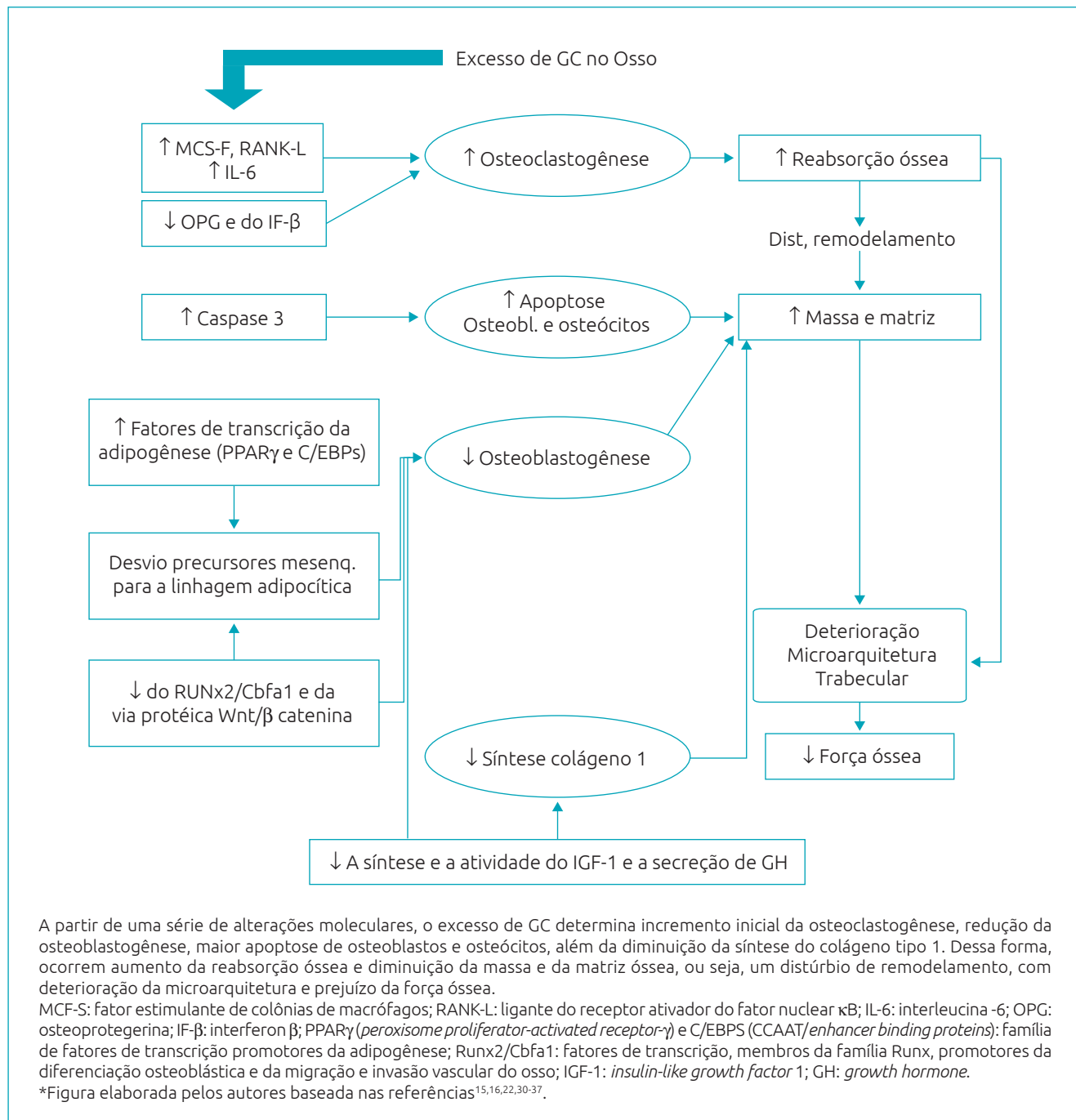


Figura 3 Síntese das principais ações deletérias do excesso de glicocorticoides no osso.

no remodelamento ósseo, com redução na reposição do osso escavado pelos osteoclastos.^{27,31,47,53,54} Um dado que chama a 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 RANKL, opostamente, inibe a angiogênese.⁵⁵ 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, o que 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.⁵⁶ O excesso de GC parece cercar o osso de todas as formas, em uma 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 a crianças e adolescentes com fraturas devem estar cientes da possibilidade dessa 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 (>1 g/ano), necessita de cuidados e orientações relacionados à saúde óssea logo ao iniciar o tratamento. A maneira correta de administração,

incluindo o horário, a duração e o modo de descontinuar o tratamento, deve ser esclarecida.

O acompanhamento nutricional é fundamental, prevenindo a obesidade, mas garantindo também a ingestão adequada de cálcio (1.300 mg/dia entre os 9 e 18 anos) e proteínas, além da manutenção de níveis suficientes de vitamina D, com ingestão diária mínima de 600 UI após o primeiro ano de vida.²² 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 três a seis 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,⁵⁷ 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.²² A peculiaridade do acometimento vertebral realça a importância do acompanhamento clínico e da antropometria rotineira. O profissional que atende a 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.^{49,58}

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Clark EM. The epidemiology of fractures in otherwise healthy children. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12:272-8.
2. Cooper C, Dennison EM, Leufkens HG, Bishop N, Staa TP. Epidemiology of childhood fractures in Britain: a study using the general practice research database. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1976-81.
3. Chevalley T, Bonjour JP, Rietbergen B, Ferrari S, Rizzoli R. Fractures during childhood and adolescence in healthy boys: relation with bone mass, microstructure, and strength. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3134-42.
4. Hedström EM, Svensson O, Bergström U, Michno P. Epidemiology of fractures in children and adolescents. *Acta Orthop.* 2010;22(81):148-53.

5. Ryan LM. Forearm fractures in children and bone health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17:530-4.
6. Malta DC, Mascarenhas MD, Silva MM, Macário EM. Profile of unintentional injuries involving children under ten years of age in emergency departments--Brazil, 2006 to 2007. *Ciênc Saúde Colet.* 2009;14:1669-79.
7. McDevitt H, Ahmed SF. Establishing good bone health in children. *Paediatr Child Health (Oxford).* 2010;20:83-7.
8. Lorentzon M, Cummings SR. Osteoporosis: the evolution of a diagnosis. *J Intern Med.* 2015;277:650-61.
9. Sánchez-Riera L, Wilson N, Kamalaraj N, Nolla JM, Kok C, Li Y, et al. Osteoporosis and fragility fractures. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24:793-810.
10. Mäkitie O. Causes, mechanisms and management of paediatric osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:465-75.
11. Stubbs J, Liu S, Quarles LD. Role of fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and pathogenesis of disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2007;20:302-8.
12. Feng X, McDonald JM. Disorders of bone remodeling. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:121-45.
13. Rho JY, Kuhn-Spearing L, Zioupos P. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone. *Med Eng Phys.* 1998;20:92-102.
14. Boot AM, Ridder MA, Sluis IM, Slobbe I, Krenning EP, Keizer-Schrama SM. Peak bone mineral density, lean body mass and fractures. *Bone.* 2010;46:336-41.
15. Bonjour JP, Chevalley T. Pubertal timing, bone acquisition, and risk of fracture throughout life. *Endocr Rev.* 2014;35:820-47.
16. Golden NH, Abrams SA, Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics.* 2014;134:1229-43.
17. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Assessment of fracture risk. *Eur J Radiol.* 2009;71:392-7.
18. Sopher AB, Fennoy I, Oberfield SE. An update on childhood bone health: mineral accrual, assessment and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015;22:35-40.
19. Ma NS, Gordon CM. Pediatric osteoporosis: where are we now? *J Pediatr.* 2012;161:983-90.
20. Estrada A, Ramnitz MS, Gafni RI. Bone densitometry in children and adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26:339-46.
21. Chun KJ. Bone densitometry. *Semin Nucl Med.* 2011;41:220-8.
22. Bachrach LK. Diagnosis and treatment of pediatric osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21:454-60.
23. Roggen I, Roelants M, Sioen I, Vandewalle S, De Henauw S, Goemaere S, et al. Pediatric reference values for tibial trabecular bone mineral density and bone geometry parameters using peripheral quantitative computed tomography. *Calcif Tissue Int.* 2015;96:527-33.
24. Bianchi ML, Leonard MB, Bechtold S, Högl W, Mughal MZ, Schönau E, et al. Bone health in children and adolescents with chronic diseases that may affect the skeleton: the 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* 2014;17:281-94.
25. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS, International Society for Clinical Densitometry. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *J Clin Densitom.* 2014;17:219-24.
26. Titmuss AT, Biggin A, Korula S, Munns CF. Diagnosis and Management of Osteoporosis in Children. *Curr Pediatr Rep.* 2015;3:187-99.
27. Cooper MS. Glucocorticoids in bone and joint disease: the good, the bad and the uncertain. *Clin Med.* 2012;12:261-5.
28. Staa TP, Cooper C, Leufkens HG, Bishop N. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *J Bone Miner Res.* 2003;18:913-8.
29. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:S94-138.
30. Horak F, Doberer D, Eber E, Horak E, Pohl W, Riedler J, et al. Diagnosis and management of asthma – Statement on the 2015 GINA Guidelines. 2016;1-14.
31. Scheven E, Corbin KJ, Stagi S, Stefano S, Cimaz R. Glucocorticoid-associated osteoporosis in chronic inflammatory diseases: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12:289-99.
32. Tsampalieros A, Gupta P, Denburg MR, Shults J, Zemel BS, Mostoufi-Moab S, et al. Glucocorticoid effects on changes in bone mineral density and cortical structure in childhood nephrotic syndrome. *J Bone Miner Res.* 2013;28:480-8.
33. Burnham JM. Inflammatory diseases and bone health in children. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24:548-53.
34. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMDOpen.* 2015;1:e000014.
35. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41:595-611.
36. Seibel MJ, Cooper MS, Zhou H. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms, management, and future perspectives. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:59-70.
37. Buehring B, Viswanathan R, Binkley N, Busse W. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on effects and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:1019-30.
38. Staa TP, Bishop N, Leufkens HG, Cooper C. Are inhaled corticosteroids associated with an increased risk of fracture in children? *Osteoporos Int.* 2004;15:785-91.
39. Hansen KE, Kleker B, Safdar N, Bartels CM. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44:47-54.
40. Henneicke H, Gasparini SJ, Brennan-Speranza TC, Zhou H, Seibel MJ. Glucocorticoids and bone: local effects and systemic implications. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25:197-211.
41. Cianferotti L, Brandi ML. Muscle-bone interactions: basic and clinical aspects. *Endocrine.* 2014;45:165-77.
42. 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. *J Adolesc Health.* Society for Adolescent Health and Medicine. 2013;52:801-3.

43. Çizmeçioğlu FM, Etiler N, Görmüş U, Hamzaoğlu O, Hatun Ş. Hypovitaminosis D in obese and overweight schoolchildren. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2008;1:89-96.
44. Wakayo T, Whiting SJ, Belachew T. Vitamin D Deficiency is Associated with overweight and/or obesity among schoolchildren in Central Ethiopia: A cross-sectional study. *Nutrients*. 2016;8:190.
45. Spies CM, Strehl C, Goes MC, Bijlsma JW, Buttgerit F. Glucocorticoids. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:891-900.
46. Stahn C, Löwenberg M, Hommes DW, Buttgerit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. *Mol Cell Endocrinol*. 2007;275:71-8.
47. Bouvard B, Audran M, Legrand E, Chappard D. Ultrastructural characteristics of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009;20:108-92.
48. Weinstein RS, Wan C, Liu Q, Wang Y, Almeida M, O'Brien CA, et al. Endogenous glucocorticoids decrease skeletal angiogenesis, vascularity, hydration, and strength in aged mice. *Aging Cell*. 2010;9:147-61.
49. Moutsatsou P, Kassi E, Papavassiliou AG. Glucocorticoid receptor signaling in bone cells. *Trends Mol Med*. 2012;18:348-59.
50. Johnson ML, Kamel MA. The Wnt signaling pathway and bone metabolism. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19:376-82.
51. Guañabens N, Gifre L, Peris P. The role of Wnt signaling and sclerostin in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2014;12:90-7.
52. Chen Z, Xue J, Shen T, Mu S, Fu Q. Curcumin alleviates glucocorticoid-induced osteoporosis through the regulation of the Wnt signaling pathway. *Int J Mol Med*. 2016;37:329-38.
53. Lian JB, Stein GS. Runx2/Cbfa1: a multifunctional regulator of bone formation. *Curr Pharm Des*. 2003;9:2677-85.
54. Ramji DP, Foka P. CCAAT/enhancer-binding proteins: structure, function and regulation. *Biochem J*. 2002;365:561-75.
55. McGonigle JS, Giachelli CM, Scatena M. Osteoprotegerin and RANKL differentially regulate angiogenesis and endothelial cell function. *Angiogenesis*. 2009;12:35-46.
56. Weinstein RS. Glucocorticoids, osteocytes, and skeletal fragility: the role of bone vascularity. *Bone*. 2010;46:564-70.
57. Clark EM, Ness AR, Tobias JH. 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. *J Bone Miner Res*. 2008;23:1012-22.
58. Kadmiel M, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34:518-30.