

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

**CRESCIMENTO, DESENVOLVIMENTO PUBERAL E DENSIDADE  
MINERAL ÓSSEA EM PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE  
AUTO-IMUNE NA FAIXA ETÁRIA PEDIÁTRICA.**

Marise Helena Cardoso Tófoli

Orientador: Prof. Dr. Gabriel Hessel

2005

**AUTOR:** MARISE HELENA CARDOSO TÓFOLI

**TÍTULO:** Crescimento, desenvolvimento puberal e densidade mineral óssea em pacientes portadores de hepatite auto-imune na faixa etária pediátrica.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, com área de concentração em Pediatria, da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do Título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente.

**ORIENTADOR:** GABRIEL HESSEL

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNIVERSIDADE ESTADUAL  
DE CAMPINAS.

CAMPINAS-SP, 2005.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP  
Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

T571c Tófoli, Marise Helena Cardoso  
Crescimento, desenvolvimento puberal e densidade mineral óssea em pacientes portadores de hepatite auto-imune na faixa etária pediátrica / Marise Helena Cardoso Tófoli. Campinas, SP : [s.n.], 2005.

Orientador: Gabriel Hessel  
Dissertação ( Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Criança<sup>s</sup>- Desenvolvimento. 2. Densidade óssea. 3. Hepatite auto - imune. 4. Pediatria. I. Hessel, Gabriel. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

(slp/fcm)

UNIVERSIDADE BC  
CHAMADA UNICAMP  
T571c  
EX  
PRO BC/ 64542  
16-P.00086-05  
R\$  
CO 11,00  
A 07/07/05  
CPD

Bibid 359204

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE MESTRADO

---

**Orientador:**

**Prof. Dr. GABRIEL HESSEL**

**Membros titulares:**

- 1. Prof. Dr. EDGARD FERRO COLLARES**
- 2. Profa. Dra. GILDA PORTA**

**Membros suplentes:**

- 1. Prof. Dr. Antonio Fernando Ribeiro**
- 2. Profa. Dra. Irene Kazue Miura**

**Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.**

**Data: 28/02/2005**

## DEDICATÓRIA

### **A DEUS**

Pela minha família e pela vida, com suas realizações e aprendizados.

### **A meu marido Gustavo**

Amigo, companheiro, incentivador, exemplo de amor, paciência, determinação e respeito.

### **As minhas filhas, Leticia e Gabriela**

Companheiras incondicionais e por serem minha eterna motivação.

### **Aos meus pais, meus segundos pais e toda família**

Pelo exemplo de honestidade e perseverança, sacrifício, apoio, incentivo, orientação e amor em mim depositados.

### **A toda família Tofoli e Radomille**

Pelo acolhimento, carinho, atenção, amizade, apoio, exemplo de amor e união.

## AGRADECIMENTOS

A DEUS, mais uma vez, pela minha vida, família, amigos, pela minha profissão e por mais esta realização.

AO PROF. DR. GABRIEL HESSEL, pela oportunidade, orientação, incentivo, apoio, paciência e ensinamentos, exemplo de professor, médico e pessoa; minha eterna gratidão e admiração.

A DRA. ADRIANA MARIA ALVES DE TOMMASO, pela orientação nas fases iniciais deste trabalho e sempre, pelo incentivo, amizade e colaboração.

A MINHA CUNHADA GIOVANA, pela amizade, carinho, apoio, auxílio com as dificuldades “técnicas,” pelo companheirismo, muito obrigada.

AO MEU SOBRINHO GUILHERME, pelo amor e companheirismo.

A PROF<sup>A</sup>. DRA. SOFIA HELENA VALENTE DE LEMOS MARINI, pela colaboração, e incentivo no desenvolvimento desse trabalho.

AO PROF. DR. GIL GUERRA JUNIOR, pelo atenção e auxílio no desenvolvimento desse trabalho.

AO PROF. DR. ANDRE MORENO MORCILLO, pela colaboração, e disponibilidade, sempre solícito em auxiliar na determinação das idades ósseas, meus sinceros agradecimentos.

A CARLA RAQUEL M. SANSANA, funcionária do serviço de Medicina Nuclear, pelo valioso auxílio, na determinação da densitometria mineral óssea.

AOS PROFESSORES DO SERVIÇO DE GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA PEDIATRICA DA FCM-UNICAMP, pelos ensinamentos, apoio, incentivo, exemplo profissional, minha sincera admiração.

AOS PROFESSORES E FUNCIONARIOS DO DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DA FCM-UNICAMP, pelo incentivo, amizade e colaboração.

A PROF<sup>A</sup> LUCIA PAIVA, pelo auxílio nas fases finais deste trabalho.

A COMISSÃO DE PESQUISA - ESTATISTICA - FCM – UNICAMP, pela colaboração e empenho na realização da análise estatística..

A SIMONE CRISTINA FERREIRA, secretária da pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, pela amizade, auxílio, apoio nas horas difíceis, minha eterna gratidão.

AOS PROFESSORES E FUNCIONARIOS DA POS-GRADUAÇÃO EM SAUDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE DA FCM-UNICAMP, pelo estímulo e colaboração.

AO SERVIÇO DE ARQUIVOS MEDICOS – SAME, pela auxílio na coleta dos dados.

AOS PACIENTES, cuja existência estimula a busca ao conhecimento.

*“ Eu dormia e sonhava que a vida era alegria.  
Acordei, e vi que a vida é serviço.  
Servi, e vi que o serviço é alegria.  
O trabalho só tem sentido enquanto for  
um serviço para o bem da humanidade.  
Só DEUS é o caminho, mas você pode indica-lo aos outros.  
Só DEUS é a luz, mas você pode  
fazê-la brilhar aos olhos de seu irmão.  
Só DEUS é a vida, mas você pode  
restituir aos outros o desejo de viver.  
Só DEUS basta a si mesmo,  
mas ELE preferiu contar com você.”*

*Autor desconhecido*

## SUMÁRIO

Resumo	xii
Abstract	xiv
Introdução	16
Objetivos	26
Casuística e métodos	27
Resultados	32
Discussão	40
Conclusões	46
Referências bibliográficas	47
Anexos	55
Apêndices	69

## LISTA DE TABELAS, ANEXOS E APÊNDICES.

Tabela 1- Categorias de diagnóstico para osteoporose baseadas nos critérios da OMS.....	p.24
Tabela 2 - Descrição de peso, estatura, z-escore peso/idade, z-escore estatura/idade e IMC iniciais .....	p. 33
Tabela 3 - Descrição de peso, estatura, z-escore peso/idade, z-escore estatura/idade e IMC finais.....	p. 33
Tabela 4 – Comparação entre z-escore estatura/idade inicial e final.....	p. 34
Tabela 5 - Coeficientes de correlação linear de Spearman para o z-escore estatura/idade final com: o tempo de corticoterapia em doses consideradas altas, a dose (mg/kg/dia e mg/m <sup>2</sup> /dia) de corticóide na ocasião da DMO e com a dose média (mg/kg/dia e mg/m <sup>2</sup> /dia) de corticoterapia nas 3 últimas consultas anteriores à realização da DMO.....	p. 35
Tabela 6 – Comparação entre: z-escore peso/idade inicial e final e o IMC inicial e final.....	p. 36
Tabela 7 – Distribuição de frequência de osteopenia e osteoporose por meio da Densitometria Mineral Óssea (DMO) em relação à idade cronológica (IC), idade óssea (IO) e idade estatura (IE).....	p. 36
Tabela 8 – Concordância entre resultados da DMO por IC e IO (coeficiente de Kappa).....	p. 37
Tabela 9 - Concordância entre resultados da DMO por IC e IE (coeficiente de Kappa).....	p. 37
Tabela 10 - Concordância entre resultados da DMO por IO e IE (coeficiente de Kappa).....	p. 37
Tabela 11 - Comparação da dose média de corticóide nas 3 últimas consultas anteriores à DMO (em mg/kg e mg/m <sup>2</sup> ); da dose na ocasião da DMO (em mg/kg e mg/m <sup>2</sup> ), do tempo de uso de corticóide em doses consideradas altas e do tempo total de corticoterapia entre pacientes com DMO por idade cronológica normal e alterada.....	p. 38
Anexo 1 – Ficha de estudo para coleta de dados.....	p. 55

Anexo 2 - Dados referentes à evolução da HAI.....	p. 57
Anexo 3 - Valores individuais de peso, estatura, z-escore de peso, estatura, IMC, localização no canal de crescimento e idade na época do diagnóstico, assim como sexo, data de nascimento e o tipo de HAI na ocasião do diagnóstico da HAI.....	p. 58
Anexo 4 - Valores individuais na ocasião da realização da DMO das variáveis estatura, z-escore estatura/idade, peso, z-escore peso/idade, índice de massa corpórea, canal de crescimento, desenvolvimento puberal e idade cronológica (IC), idade óssea (IO) e idade estatura (IE).....	p. 60
Anexo 5 – Tempo total de uso de GC em doses altas, doses individuais de GC em mg/kg e mg/m <sup>2</sup> , a posição no canal de crescimento na ocasião do diagnóstico de HAI.....	p. 62
Anexo 6 – Dados individuais de dose de GC em mg/kg e mg/m <sup>2</sup> na época da DMO, dose média de GC nas 3 consultas anteriores a DMO em mg/kg (DOSMKG) e mg/m <sup>2</sup> (DOSMSC), tempo total de corticoterapia (total de GC).....	p. 63
Anexo 7 – Valores individuais da densidade mineral óssea em z-escore da coluna lombar (L2-L4) em relação à idade cronológica, idade óssea e idade estatura, níveis séricos de cálcio total, fósforo e fosfatase alcalina na ocasião da realização da DMO.....	p.64
Anexo 8 – Pontuação dos pacientes de acordo com a classificação de Child-Pugh modificada.....	p. 65
Anexo 9 – Valores individuais da densidade mineral óssea em g/cm <sup>2</sup> dos pacientes com HAI e do grupo controle .....	p. 66
Anexo 10 – Divisão dos pacientes de acordo com o tempo de uso de GC em doses altas.....	p. 67
Anexo 11 - Divisão dos pacientes de acordo com o tempo total de corticoterapia.....	p. 68
Apêndice 1 - Classificação de Child-Pugh modificada.....	p. 70
Apêndice 2 - Classificação de Tanner.....	p. 71

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HAI – Hepatite Auto-imune

GH – Hormônio de crescimento

IGF-I – Fator de crescimento *insulina-like*

IGFBPs – Proteínas carreadoras dos fatores de crescimento *insulina-like*

GC – Glicocorticóides

PMO – Pico de massa óssea

DMO – Densidade Mineral Óssea

WHO – *World Health Organization*

DEXA – *Dual Energy X-ray Absorptiometry*

OMS – Organização Mundial de Saúde

FCM – Faculdade de Ciências Médicas

IMC – Índice de Massa Corporal

SC – Superfície Corporal

IC – Idade Cronológica

IE – Idade Estatura

IO – Idade Óssea

DP – Desvio Padrão

kg – Kilogramas

cm – Centímetros

p – Probabilidade

mg – Miligramas

OH – Osteodistrofia Hepática

## RESUMO

A hepatite auto-imune (HAI) é uma doença inflamatória crônica de etiologia desconhecida que causa destruição progressiva do parênquima hepático com possível evolução para cirrose hepática. O tratamento geralmente é baseado na imunossupressão com esteróide associado à azatioprina. Dentre os efeitos colaterais da corticoterapia estão alterações no crescimento, desenvolvimento puberal e na densidade mineral óssea. Além disso, doenças hepáticas crônicas podem causar alterações no metabolismo ósseo chamado de osteodistrofia hepática. O objetivo desse estudo foi analisar os efeitos da corticoterapia e da evolução clínica da doença no crescimento, desenvolvimento e na densidade mineral óssea (DMO) de pacientes portadores de HAI na faixa etária pediátrica. Foram estudados 17 pacientes atendidos no ambulatório de Hepatologia Pediátrica no Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, sendo coletado os seguintes dados: sexo, data de nascimento, data do diagnóstico de HAI, peso e estatura a cada consulta, dose de glicocorticóide (GC) prescrita, estatura dos pais e desenvolvimento puberal. Foram calculados os z-escores de peso/idade, estatura /idade, e o índice de massa corpórea (IMC) no diagnóstico e na ocasião da determinação da DMO. Os resultados da DMO foram analisados de acordo com a idade cronológica (IC), idade estatura (IE) e idade óssea (IO) e comparados com um grupo controle pareado por sexo e idade cronológica. Em cada uma das análises da DMO, os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com a classificação proposta pela OMS. Os resultados da DMO foram correlacionados com a dose de GC, o tempo total de corticoterapia, o tempo de uso de GC em doses altas e com a classificação de Child-Pugh. Nos 17 pacientes, a idade variou entre 7 e 19 anos, sendo 6 (35,3%) do sexo masculino e 11 (64,7%) do sexo feminino. Apenas 1 (5,9%) paciente apresentou atraso significativo (abaixo de 2 DP) na IO e IE concomitantemente e não foi encontrado atraso do desenvolvimento puberal. O z-escore estatura/idade inicial variou de -1,49 a + 3,10 com média de 0,47 e na época da DMO de -2,19 a 2,38 com média de -0,03, sendo significativa a diferença. A frequência de alterações na DMO encontrada nas análises por IC, IE e IO foi de 47%, 41,1% e 53% respectivamente. A comparação entre os resultados da DMO dos pacientes e do grupo controle apresentou diferença estatisticamente significativa. Conclusões: Houve comprometimento do desenvolvimento estatural dos

pacientes durante o tratamento com GC, tendo sido observado diminuição do índice z-escore estatura/idade; houve aumento do IMC com a corticoterapia; não foram observadas alterações no desenvolvimento puberal, a densidade mineral óssea esteve alterada em cerca de 50% dos pacientes independentemente da análise utilizada: DMOxIC, DMOxIE e DMOxIO. Não foi possível estabelecer relação entre as alterações ósseas com o tempo e a dose de GC administrada e não houve correlação entre as alterações ósseas encontradas com a pontuação da classificação de Child-Pugh.

## ABSTRACT

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic inflammatory disease with unknown etiology; it causes a progressive destruction of the liver parenchyma, with progression to cirrhosis. Usually, the treatment is based in corticotherapy associated with Azathioprine. Among the side effects of the corticotherapy are osteoporosis, growth and development failure. Moreover, chronic liver diseases could cause metabolic bone disturbs, called hepatic osteodistrophy. The aim of this study was evaluate the corticotherapy effects and the liver disease effects on development, growth and bone mineral density (BMD) in pediatric patients with AIH. Were studied 17 patients of the hepatology's pediatric ambulatory in the Clinical Hospital of Medical College of UNICAMP. Were collected the following data: sex, birth date, diagnostic date, weight, height, dose of corticosteroid, parents height, puberal development. Corporal mass index, z score weight/age and height/age were established at the diagnosis and at the bone densitometry (BD) occasion. Bone age and BD were realized subsequently. The results of the BD were compared to chronological age (CA), height age (HA) and bone age (BA) and were compared with a control group matched by sex and chronological age. In witch BD analysis the patients were divided in 3 groups according to WHO classification. The results were related with corticosteroids dose, time of corticotherapy, time of use of high doses corticosteroids and to the Child-Pugh classification. The age ranged from 7 to 19 years, 6 (35,3%) males and 11 (64,7%) females. Only one (5,9%) patient had delay at bone age and height age but there was no puberal development delay. The initial z score height per age ranged from -1,49 to + 3,10 and the mean was 0,47 and the z score height per age at the time of BD ranged from -2,19 to 2,38 and the mean was -0,03; being significative the difference. The frequency of the alterations on BD in the analysis with CA, HA, BA was 47%, 41,1% and 53% respectively. The BD results of the patients in comparison of the control were significantly different. Conclusions: Growth disturbs were evident by the reduction of the z score height per age during the corticotherapy. There was an increase of body mass index during the corticotherapy. There was no interference on puberal development The BD was altered at about 50% of the patients. Bone disturbs had no correlation with corticosteroids doses and

period of administration. There was no relation within the results of BD and the pontuation of the Child-Pugh classification.

## INTRODUÇÃO

A hepatite auto-imune (HAI), uma doença inflamatória crônica de etiologia desconhecida, causa destruição progressiva do parênquima hepático com possível evolução para cirrose hepática e apresenta alta mortalidade quando não tratada corretamente (ARASU *et al.*, 1979; JOHNSON *et al.*, 1993; ALVAREZ, 2002).

A HAI ocorre mais freqüentemente no sexo feminino e apresenta dois picos de incidência: o primeiro entre 10 e 20 anos e o segundo entre 45 e 70 anos de idade (HOMBERG *et al.*, 1987). Essa doença corresponde a 5 - 10% dos pacientes com doença hepática crônica na faixa etária pediátrica, no Brasil (SILVA *et al.*, 1986).

Atualmente, a HAI é classificada de acordo com a presença de auto-anticorpos circulantes e dividida em 2 grupos: tipo 1 – com presença de anticorpos antinúcleo e/ou antimúsculo liso, e tipo 2 – com presença de anticorpos antimicrosomal fígado/rim, sendo descrito como mais freqüente na infância (HOMBERG *et al.*, 1987; PORTA, 2000).

A HAI pode se manifestar de várias formas. Os sintomas iniciais podem ser semelhantes à hepatite aguda. Os pacientes podem apresentar febre, anorexia, náuseas, vômitos, aumento de volume e dor abdominal, icterícia, colúria e acolia fecal. A forma fulminante pode ocorrer em aproximadamente 11% dos casos, sendo mais freqüente na HAI tipo 2 (HOMBERG *et al.*, 1987; PORTA *et al.*, 1990; MIELI-VERGANI e VERGANI, 1998). Em outros casos, os sintomas somente aparecem com a doença em estágio avançado, e os pacientes podem apresentar hipertensão portal com varizes esofágicas e esplenomegalia (HOMBERG *et al.*, 1987; ROY, 1995; ALVAREZ, 2002).

Histologicamente, a HAI é caracterizada por denso infiltrado de células linfomononucleares no espaço porta com predomínio de plasmócitos, hepatite de interface, presença de rosetas, alargamento de espaço porta devido à fibrose, desarranjo da arquitetura lobular e alterações nos hepatócitos com: balonização, retração, fragmentação e necrose (BIANCHI, 1983; GREGORIO *et al.*, 1997; MIELI-VERGANI e VERGANI, 1998).

O diagnóstico de HAI é estabelecido por meio de um sistema de escore, elaborado em junho de 1992, em Brighton-Inglaterra (JOHNSON *et al.*, 1993) e revisado posteriormente em 1998 em Chicago-Estados Unidos (ALVAREZ *et al.*, 1999). Esse escore é baseado nos seguintes parâmetros: sexo, relação de fosfatase alcalina e

aminotransferases, níveis séricos de globulinas (imunoglobulina G ou gamaglobulina), presença de auto-anticorpos (Fator antinúcleo - FAN, anticorpo antimúsculo liso, antimicrosomal fígado-rim), presença de marcadores virais (hepatites A, B e C, citomegalovírus e Epstein-Barr vírus), história de uso de medicação, uso de álcool, alterações histológicas no tecido hepático, presença de outras doenças auto-imune (antecedentes pessoais e familiares), positividade a outros auto-anticorpos (pANCA, anti-LC1, anti-SLA, anti-ASGPR, anti-LP e antisulfatide) e resposta à terapia. Para cada um desses parâmetros confere-se uma pontuação, sendo que se a soma dos pontos situar entre 10 e 15 o diagnóstico da doença é provável e acima de 15 pontos o diagnóstico é definitivo.

O diagnóstico definitivo é estabelecido com a exclusão de doença hepática induzida por drogas, vírus, álcool e de etiologia hereditária (BEM-ARI e CZAJA, 2001). A partir da suspeita diagnóstica, e a exclusão de outras doenças, é indicado o tratamento para HAI, com posterior avaliação da resposta ao tratamento.

O objetivo do tratamento na HAI é a imunossupressão na tentativa de induzir a remissão da doença. O início do tratamento é baseado na corticoterapia (prednisona com doses de até 2mg/kg/dia, sem exceder 60mg/dia) com posterior associação de azatioprina (dose 1,5 a 2,0 mg/kg/dia, máximo de 100mg/dia) (SOLOWAY *et al.*, 1972; MURRAY-LYON *et al.*, 1973; ARASU *et al.*, 1979; ALAGILLE, 1995; ALVAREZ *et al.*, 1999).

Outra opção de tratamento utilizado menos freqüentemente é a ciclosporina. A dose deve ser ajustada com monitoramento dos níveis sanguíneos da droga que deve se manter entre 250 e 300ng/ml (DEBRAY *et al.*, 1995; ALVAREZ *et al.*, 1999).

No tratamento com glicocorticoide, altas doses são necessárias para obter a remissão do processo inflamatório. Quando não tratada, a doença tem evolução grave culminando em insuficiência hepática e morte. Por outro lado, os pacientes tratados precocemente com terapia imunossupressora têm melhor evolução, com normalização dos testes de lesão e função hepática e desaparecimento da esplenomegalia (ARASU *et al.*, 1979; ROY, 1995).

Após controle inicial da doença, preconiza-se a diminuição lenta e gradual da dose do corticoide de acordo com a resposta ao tratamento (ALVAREZ *et al.*, 1999).

Existem várias complicações descritas devido ao uso prolongado e/ou de altas doses dos corticosteróides, dentre elas estão: intolerância a glicose, fácies cushingóide, ganho de

peso excessivo, estrias, hipertensão arterial sistêmica, catarata, distúrbios psiquiátricos, alterações no crescimento e osteoporose (MURRAY-LYON *et al.*, 1973; ALVAREZ *et al.*, 1999; DE TOMMASO *et al.*, 2003).

O crescimento estatural depende diretamente do crescimento linear dos ossos longos, principalmente na região da cartilagem de crescimento. As células da cartilagem de crescimento se proliferam formando colunas num eixo longitudinal, chamada zona hipertrófica. Nela ocorrem vacuolização e calcificação celular, que resulta na adição de novas camadas celulares à metáfise. Esse crescimento se mantém até a fusão da epífise à metáfise óssea (ROBSON *et al.*, 2002).

A velocidade de multiplicação da cartilagem de crescimento depende de fatores parácrinos e autócrinos. Dentre os diversos substratos, são necessárias concentrações ideais de minerais (cálcio, fósforo, zinco e magnésio), de aminoácidos para a síntese da matriz protéica (colágeno tipo I), de hemoglobina e de oxigênio, bem como a manutenção de um pH adequado para a atividade enzimática óssea (LONGUI, 1992). Da mesma forma, fatores ambientais, nutricionais, psicossociais e a atividade física interferem no crescimento (MARCONDES, 2000).

Os principais reguladores do desenvolvimento e crescimento são: o hormônio de crescimento (GH), o fator de crescimento *insulina-like* (IGF-1), os glicocorticóides e o hormônio tireoidiano. Os esteróides sexuais são responsáveis pelo estirão do crescimento e pela fusão das epífises (ROBSON *et al.*, 2002). O GH e seus metabólitos apresentam efeitos diretos no crescimento linear, porém sua ação principal é promover a síntese hepática de IGF-1, que é transportado pelas proteínas carreadoras (IGFBPs) até seu local de ação. A ação do IGF-1 é modulada pela inibição do mRNA e pelas IGFBP-1, IGFBP-2 e IGFBP-5 liberadas pelos condrócitos em proliferação. O recrutamento de células da cartilagem de crescimento ocorre a partir do estímulo direto do GH e a multiplicação e diferenciação destas células depende da ação de IGFs, como o IGF hepático e os IGFs do próprio tecido ósseo (LONGUI, 1992; HOCHBERG, 2002; ROBSON *et al.*, 2002).

O corticóide, em altas doses e/ou utilizado em longo prazo, interfere no crescimento por alterar a liberação do GH e a ação desse hormônio por diminuição do número de seus receptores. No hipotálamo, o excesso de glicocorticóides (GC) aumenta a liberação e a ação da somatostatina e na hipófise ocorre diminuição da resposta ao hormônio hipotalâmico

liberador do hormônio do crescimento (GNRH). O GC afeta o eixo GH-IGF-1 por inibição da produção de IGF-1 no fígado e nos ossos. Além disso, altera a transcrição dos genes, a proliferação e a mineralização dos condrócitos, além de aumentar a apoptose celular na zona hipertrófica. O GC inibe a expressão das IGFBP-1, IGFBP-3 e IGFBP-5. Como as IGFBP-3 e IGFBP-5 aumentam a atividade do IGF-1, esta inibição diminui a ação do IGF-1 inibindo a formação óssea. Além disso, o excesso de GC diminui a sensibilidade dos receptores de IGF-1 (HOCHBERG, 2002; ROBSON *et al.*, 2002; SMINK *et al.*, 2002). Esses efeitos ocorrem principalmente no início do tratamento e melhoram com a suspensão da corticoterapia. A redução desses efeitos pode ser obtida através da diminuição da dose do corticóide ou com seu uso em dias alternados (HOCHBERG, 2002).

Um estudo realizado por GIRGIS e WINTER (1997), com 32 crianças portadoras de hiperplasia adrenal congênita com necessidade de uso crônico de GC, evidenciou que essas crianças apresentavam baixa estatura, com início ao redor dos 2 anos de idade, possivelmente secundária ao hipercortisolismo na primeira infância.

No metabolismo ósseo normal, há constante remodelação óssea, com absorção óssea, por ação dos osteoclastos e a formação óssea pelos osteoblastos. Anualmente, cerca de 10% da massa óssea corporal sofre remodelação e este processo é vital para a manutenção da integridade óssea. Durante o crescimento a formação óssea é predominante, principalmente em sítios diferentes da absorção óssea, resultando no aumento de massa óssea e mudança na forma óssea (LEONARD e ZEMEL, 2002).

Paralelamente ao crescimento físico há o ganho de massa óssea, processo dinâmico que ocorre durante o desenvolvimento fetal, a infância e adolescência e até atingir o pico de massa óssea (PMO) ao redor dos 21 anos de idade (CARRASCOSA *et al.*, 1995; VARGAS *et al.*, 2003). O conteúdo ósseo de cálcio aumenta de 30 gramas no período neonatal para 1200 gramas no adulto e a quantidade de fósforo varia de 17 gramas para 700 gramas (CARRASCOSA *et al.*, 1995). A densidade mineral óssea dobra seu valor dos 2 anos até os 15 anos de idade, quando corresponde a 86% do valor a ser atingido na idade adulta (GLASTRE *et al.*, 1990). Em relação ao desenvolvimento puberal, há dois períodos em que o ganho de massa óssea se destaca: o período entre os estádios III e IV de Tanner e o período entre o estádio IV e a idade adulta (DEL RIO *et al.*, 1994; CARRASCOSA *et al.*, 1995).

Assim como no crescimento, vários fatores interferem na aquisição de massa óssea e conseqüentemente no PMO, entre eles estão: sexo, o desenvolvimento puberal, aporte nutricional adequado, atividade física, potencial genético e etnia (CARRASCOSA *et al.*, 1995; MOLGAARD *et al.*, 1998; LEONARD e ZEMEL, 2002).

Na infância, há moderada correlação entre a densidade mineral óssea (DMO) e a idade cronológica, com diferenças entre os sexos e principalmente devido a diferenças de estatura (SCHONAU, 2004). Na adolescência, há diminuição da correlação entre a DMO e a idade cronológica devido à influência da estatura, do sexo e do estadio puberal no ganho de massa óssea. Em adolescentes com a mesma idade cronológica, a DMO é maior naquelas que já atingiram o estadio V de Tanner. Entre os sexos, o PMO é semelhante, porém, no sexo feminino, o período de maior acréscimo de massa óssea é mais precoce, explicado pelo início anterior da puberdade (GLASTRE *et al.*, 1990; SOYKA *et al.*, 2000).

Muitos hormônios participam na regulação da mineralização da matriz óssea. Os metabólitos da vitamina D, o hormônio da paratireóide e a calcitonina regulam o metabolismo do cálcio e fósforo. A insulina, o GH, hormônios tireoidianos, metabólitos da vitamina D, esteróides, associados aos IGFs promovem a neoformação óssea. Por outro lado, o hormônio da paratireóide tem ação oposta promovendo a reabsorção óssea, da mesma forma que altos níveis de hormônios tireoidianos, linfocinas, prostaglandinas, endotelinas e glicocorticóides. (CANALIS *et al.*, 1994; CARRASCOSA *et al.*, 1995; SWOLIN *et al.*, 1996). É conhecido que o GH, assim como os hormônios sexuais, são importantes para a mineralização óssea durante a infância e adolescência, e que a puberdade atrasada está associada com massa óssea reduzida de acordo com os z-escores para idade. Porém, ainda não está claro se essa redução na massa óssea é devido à diminuição do esqueleto como um todo ou a diminuição do conteúdo mineral ósseo (MOLGAARD *et al.*, 1998).

O aporte nutricional adequado também é fundamental, pois além da necessidade de um aporte adequado de cálcio e fósforo, a má-nutrição leva a diminuição dos níveis de IGF I e da secreção de esteróides (SANDLER, 1985; CARRASCOSA *et al.*, 1995).

Algumas doenças interferem no ganho de massa óssea como o diabetes mellitus, anorexia nervosa, artrite reumatóide, hiperparatireoidismo, insuficiência renal crônica, fenilcetonúria, asma crônica, doença inflamatória intestinal, doenças colestáticas, entre

outras (COWELL *et al.*, 1995; SAMBROOK *et al.*, 2001; AUDI *et al.*, 2002; VARGAS *et al.*, 2003; AHMED *et al.*, 2004). Nessas doenças, o processo de mineralização óssea é interrompido por meio de vários mecanismos, ou seja, pelo atraso no crescimento e desenvolvimento, alteração na composição corporal, atividade física limitada, ingestão inadequada de nutrientes, má-absorção intestinal, processo inflamatório crônico e devido ao uso de medicações, como o corticóide (LEONARD e ZEMEL, 2002).

A dose exata diária de corticóide na qual há perda de massa óssea é questionada. Alguns trabalhos demonstraram perda óssea com doses de 5 mg/dia, porém doses maiores ou iguais a 7,5 mg/dia levam mais frequentemente a perda óssea (REID *et al.*, 1990). ALLEN e colaboradores (2000) estudaram a DMO de crianças portadoras de asma em uso de beclometasona ou budesonida inalatórios e evidenciaram uma diminuição na aquisição da massa óssea com o uso de dose média de 0.67 mg/m<sup>2</sup>/dia.

Um estudo sobre os efeitos da prednisolona na densidade mineral óssea de ratos demonstrou que a dose de 0,5 mg/kg/dia não causou alterações na densidade mineral óssea, porém a administração de doses de 0,7mg/kg/dia levava a sua diminuição, devido à diminuição das trabéculas ósseas. Esse estudo evidenciou, também, uma diminuição da taxa de deposição mineral dose dependente, diminuição de 22% em doses de 0,7 mg/kg/dia e de 40% em doses de 2,1 mg/kg/dia. Além disso, encontrou uma taxa de formação óssea 53% menor no grupo em uso de altas doses de prednisolona (WEINSTEIN *et al.*, 1998). A administração de corticóide em dias alternados não previne a perda óssea, apesar de manter o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (GLUCK. *et al.*, 1981).

Entre as complicações da administração crônica de GC está a osteoporose. A osteoporose é definida como um distúrbio do sistema esquelético caracterizado por baixa massa óssea e deterioração da microestrutura do tecido ósseo, com um conseqüente aumento da fragilidade óssea e da suscetibilidade ao risco de fraturas (MELTON III *et al.*, 1990; CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE, 1993; WHO, 1994; CARRASCOSA *et al.*, 1995).

Clinicamente, a osteoporose é reconhecida quando ocorrem fraturas secundárias a traumas de baixo impacto e a forças como da gravidade e das contrações musculares (WALKER-BONE *et al.*, 2001).

São descritos dois mecanismos básicos no desenvolvimento da osteoporose: a redução da formação óssea e o aumento da reabsorção óssea.

Há redução da formação óssea através da apoptose dos osteoblastos e diminuição da sua atividade. Também, ocorre diminuição dos níveis de osteocalcina e alteração da transcrição de diferentes genes, levando à alteração da síntese de várias proteínas, dentre elas a do colágeno tipo I (EASTELL *et al.*, 1998; WEINSTEIN *et al.*, 1998; LANE, 2001). Observa-se alteração da modulação da síntese e da atividade de vários fatores, que agem localmente como: citocinas, interleucinas 1 e 6, fatores de crescimento (IGF-1/ IGF-2) e das proteínas ligadoras do IGF (IGFBP 3 e IGFBP 4 e 5) (SWOLIN *et al.*, 1996; EASTELL *et al.*, 1998; LANE, 2001).

O metabolismo ósseo também pode estar alterado em consequência do aumento da reabsorção óssea, com maior atividade dos osteoclastos. Outros mecanismos que também poderiam contribuir para levar à osteoporose seriam: 1) O hiperparatireoidismo secundário a medicação devido à diminuição da absorção intestinal de cálcio e ao aumento da excreção de cálcio urinário levando a hipocalcemia e consequente reabsorção óssea; 2) a diminuição do nível de testosterona que resulta em alteração da remodelação óssea normal (EASTELL *et al.*, 1998; LANE, 2001). O GC diminui a geração da matriz colágena e inibe sua mineralização (HOCHBERG, 2002).

Com estas alterações, o GC pode levar a osteopenia e osteoporose, por diminuir o número e a espessura das trabéculas ósseas, como também diminui a espessura da camada cortical (LANE, 2001; LEONARD e ZEMEL, 2002).

Doenças hepáticas crônicas podem causar alterações no metabolismo ósseo conhecido como osteodistrofia hepática que é caracterizada por osteopenia e/ ou osteoporose (LESLIE *et al.*, 2003). Sua primeira descrição foi em 1939 em uma paciente de 69 anos de idade com colestase crônica e osteoporose na coluna vertebral. Desde então, vários relatos surgiram inclusive em crianças. Um estudo realizado por D'ANTIGA e colaboradores (2002) demonstrou melhora importante da DMO em crianças com doença colestática crônica após um ano da realização de transplante hepático. CHONGRISAWAT e colaboradores (2001) estudaram crianças com atresia biliar, compararam os resultados da DMO dos pacientes ictericos e não ictericos e verificaram maior frequência de alterações ósseas nos pacientes ictericos (80%). No entanto, o mecanismo pelo qual a doença hepática

leva a osteodistrofia não está bem esclarecido e parece ser multifatorial. Estudos indicam que os marcadores da formação óssea estão reduzidos tanto em doenças colestáticas como nas não colestáticas (FLOREANI *et al.*, 1991). Têm-se associado níveis aumentados de bilirrubina indireta à diminuição da capacidade proliferativa dos osteoblastos (JANES *et al.*, 1995). Na cirrose hepática, há redução da espessura do osteóide, da superfície osteoblástica e da taxa de formação óssea, assim como, há atraso na mineralização e redução dos níveis de osteocalcina (LESLIE *et al.*, 2003). Por outro lado, um estudo realizado com pacientes cirróticos encontrou osteoporose em cerca de 20% dos pacientes, porém não foi encontrada correlação entre as alterações na DMO e os níveis de osteocalcina e com a gravidade clínica da cirrose (CHEN *et al.*, 1996).

Pacientes cirróticos e portadores de doença colestática crônica apresentam redução dos níveis de IGF-1 que tem um importante papel no processo de remodelação óssea (LESLIE *et al.*, 2003; YOSHIDA *et al.*, 2003). Alguns estudos associam a osteodistrofia hepática a alterações na absorção e metabolismo da vitamina D em pacientes com doença colestática (HEUBI *et al.*, 1989), porém o mesmo não foi comprovado em outros estudos (JUNG, 1979; HAY, 1995). Além disso, a necessidade de uso de corticoterapia como na colangite esclerosante primária, colangite auto-imune e no pós-transplante hepático, também tem sido associada a alterações ósseas (ORMARSDOTTIR *et al.*, 1999). Um estudo realizado por STELLON e colaboradores (1988) avaliou a histomorfometria óssea em pacientes adultos portadores de HAI em uso de GC e encontrou uma diminuição da taxa de formação óssea, bem como da espessura das trabéculas ósseas e aumento da superfície de reabsorção óssea.

Para o diagnóstico e prevenção da osteoporose e suas complicações, bem como para aferição da DMO e determinação do PMO são utilizados métodos não invasivos para a avaliação da massa óssea, dentre eles a densitometria óssea de radiografia de dupla energia (DEXA – *Dual Energy X-Ray Absorptiometry*), expressa em  $g/m^2$ , é calculada a partir da divisão do conteúdo mineral ósseo (BMC) (g/cm) pela área óssea em avaliação. Desta forma, a DEXA não é a verdadeira medida de densidade, pois não considera a espessura óssea em seu cálculo (MOLGAARD *et al.*, 1998).

Entre as vantagens da realização da DEXA estão: o rápido escaneamento ósseo com grande precisão, a exposição do paciente a baixas doses de radiação, o que permite sua

ampla utilização em crianças e sua capacidade para avaliar o risco de fraturas (MELTON III *et al.*, 1990; PRENTICE *et al.*, 1994; MOLGAARD *et al.*, 1999).

Em 1994, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu critérios de diagnóstico das alterações ósseas dividindo em 4 categorias de acordo com o resultado da DEXA (tabela 1) (WALKER-BONE *et al.*, 2001).

**Tabela 1: Categorias de diagnóstico para osteoporose baseadas nos critérios da OMS**

<b>CATEGORIA</b>	<b>RESULTADO DA DENSITOMETRIA</b>
NORMAL	Até 1 DP abaixo da média
OSTEOPENIA	Entre 1 e 2,5 DP abaixo da média
OSTEOPOROSE	Mais de 2,5 DP abaixo da média
OSTEOPOROSE GRAVE	Mais de 2,5 DP abaixo da média, na presença uma ou mais fraturas.

Mais recentemente, a NIH – *National Institute of Health* (2000) definiu osteoporose como um distúrbio ósseo caracterizado por comprometimento da força óssea predispondo a um maior risco de fraturas.

Em adultos, os resultados obtidos na densitometria óssea são comparados pelo z-score de indivíduos saudáveis da mesma idade e pelo t score, que utiliza como referência a média do PMO de jovens saudáveis (FAULKNER *et al.*, 1999; PRICE, *et al.*, 1999; GAFNI e BARON, 2004).

Porém, em crianças o conceito de t score não pode ser utilizado uma vez que não atingiram o PMO. A utilização dos parâmetros idade, sexo e raça para comparação dos resultados da DEXA não são suficientes para firmar o diagnóstico de alterações na DMO, pois devido ao crescimento, o tamanho ósseo e seu conteúdo mineral sofrem grandes variações (MAZESS e CAMERON, 1971; SCHONAU, 1998; FONSECA *et al.*, 2001). Desta forma, a DMO em crianças do mesmo sexo e idade é subestimada em crianças menores que a média da população e superestimada nas crianças mais altas que a média da população (PRENTICE *et al.*, 1994; AHMED *et al.*, 2004; GAFNI e BARON, 2004).

Com a finalidade de corrigir erros de interpretação da DMO devido às diferenças de estatura em crianças, alguns estudos utilizam: a idade estatura, a idade óssea, o

desenvolvimento puberal para comparação dos valores da DMO (HERZOG *et al.*, 1998; BACHRACH, 2000; GAFNI e BARON, 2004) e a DMO volumétrica expressa em g/cm<sup>3</sup> (COWELL *et al.*, 1995; BERTELLONI, *et al.*, 1998). Por outro lado, ELLIS e colaboradores (2001) desenvolveram um modelo baseado em dados antropométricos, étnicos e idade cronológica para calcular a DMO em crianças.

Vários estudos consideram que a aquisição de um PMO ideal está associada ao menor risco de osteoporose na idade adulta e, portanto, a boa aquisição do PMO é fundamental para a diminuição do risco de fraturas patológicas (GLASTRE *et al.*, 1990). Atualmente, existem trabalhos na literatura questionando se realmente um PMO ideal previne a osteoporose no futuro, uma vez que o tecido ósseo é metabolicamente ativo e sofre constante remodelação; principalmente em crianças e adolescentes nos quais o tecido ósseo alterado não é só remodelado como substituído devido ao crescimento linear (GAFNI *et al.*, 2002; SCHONAU, 2004).

De qualquer forma, a determinação da DMO em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento de osteoporose é fundamental para a prevenção de morbidades futuras. Estima-se que a diminuição do conteúdo mineral ósseo em 1 desvio padrão pode aumentar em 30% o risco de fraturas nos ossos longos e vértebras com conseqüente aumento na morbidade e mortalidade (WALKER-BONE *et al.*, 2001). Portanto, a avaliação da densidade mineral óssea em pacientes portadores de HAI é necessária, uma vez que esses pacientes fazem uso crônico de GC e são considerados pacientes de risco para o desenvolvimento da osteoporose.

Deste modo, o presente estudo teve como objetivo analisar os efeitos da corticoterapia e da evolução clínica da doença no crescimento, desenvolvimento e na DMO de pacientes portadores de HAI na faixa etária pediátrica.

## **OBJETIVOS**

### **Geral:**

Avaliar o desenvolvimento estatural, puberal e a densidade mineral óssea dos pacientes portadores de hepatite auto-imune, em corticoterapia, acompanhados no ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

### **Específicos:**

1. Avaliar a estatura do paciente de acordo com o índice z-escore estatura/idade e canal de crescimento, no início e durante a corticoterapia.
2. Estabelecer a frequência de osteopenia e osteoporose nos pacientes e relacionar com a dose e o tempo de uso do glicocorticoide em doses consideradas altas.
3. Correlacionar os resultados alterados da densitometria óssea com idade cronológica, idade óssea e idade estatura.
4. Relacionar as alterações na densidade mineral óssea com a evolução da hepatite auto-imune de acordo com a classificação de Child-Pugh.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado com pacientes portadores de Hepatite Auto-imune atendidos no ambulatório de Hepatologia Pediátrica no Hospital de Clínicas (HC) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM – UNICAMP, os pacientes foram selecionados.

Os critérios de inclusão dos pacientes foram:

1. Diagnóstico definitivo de HAI de acordo com os critérios do sistema de escore elaborado em 1999 por Alvarez e colaboradores.
2. Idade acima de 7 anos tendo em vista a dificuldade de cooperação para a realização da densitometria mineral óssea;
3. Idade abaixo de 20 anos de idade;
4. Uso de corticóides associados ou não a azatioprina para o controle da doença.

Os critérios de exclusão foram:

1. O uso de ciclosporina devido a sua interferência na densidade mineral óssea (ERBEN *et al.*, 1998);
2. A associação de outras patologias que poderiam atuar como fator de confundimento na avaliação do crescimento e/ou do desenvolvimento puberal, como diabetes mellitus tipo 1, hipotireoidismo;
3. Falta de adesão ao tratamento;
4. Evolução para transplante hepático;
5. Mudança de local de acompanhamento.

Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 17 pacientes de um total de 36. os pacientes assinaram o termo de consentimento para participarem do estudo e, após isso, iniciou-se a coleta de dados. Para esse fim, foi elaborada uma ficha de estudo padronizada (anexo 1) com as seguintes informações: número de identificação (HC), sexo, cor, data de nascimento, data do diagnóstico de HAI, tipo de HAI, peso (kg) e estatura (cm) inicial e a cada consulta até a data da DMO, dose de corticóide prescrita inicialmente e a cada consulta, estatura dos pais, desenvolvimento puberal na ocasião da realização da DMO de acordo com os critérios de TANNER (1969 e

1970), dosagens séricas de T4 livre, TSH, cálcio total, fósforo e fosfatase alcalina. Foram coletados, também, dados referentes à evolução da HAI, como: presença de encefalopatia, ascite, níveis séricos de: bilirrubina total (mg/dl), albumina (g/dl), tempo de protrombina (segundos) e RNI (Anexo 2). Esses dados foram utilizados posteriormente para pontuar os pacientes de acordo com a classificação de Child-Pugh modificada (Apêndice 1).

Após a seleção, os pacientes foram submetidos à realização de exame de raios-x para avaliação de idade óssea e realização de um único exame de DMO.

**IDENTIFICAÇÃO** – Cada paciente foi identificado por um número, garantindo sua privacidade.

**DATA DE NASCIMENTO** – Para cálculo da idade em anos na ocasião do diagnóstico e na ocasião da realização da DMO.

**TIPO DE HAI** – Os pacientes foram separados em três grupos de acordo com seu diagnóstico clínico-laboratorial: tipo 1, tipo 2, e um terceiro grupo para os pacientes ainda sem classificação, mas que preenchiam os critérios diagnósticos para HAI.

**DADOS ANTROPOMÉTRICOS** – Foram anotados todos os dados de peso (em kilogramas (kg)) e estatura (em centímetros (cm)) desde a primeira consulta até a ocasião da realização da DMO, com a finalidade de calcular o índice de massa corporal (IMC), z-escore de peso e estatura, a superfície corporal (SC) de cada paciente. Foram denominados como **iniciais** o IMC, z-escore de peso e estatura calculados na época do diagnóstico de HAI, e denominados como  **finais** aqueles calculados na ocasião da DMO. O IMC, z-escore de peso e estatura iniciais e finais foram calculados por meio do programa SISCRE (MORCILLO, MARINI e GUIMAREY, 1998) que utiliza os valores da curva do NCHS (1977) como referência. O cálculo da SC foi realizado através da fórmula de Mosteller:

$$SC (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Estatura (cm)} \times \text{Peso (kg)}}{3600}}$$

Na qual a área de superfície corporal em metros quadrados é calculada a partir da raiz quadrada do produto da estatura (em centímetros) pelo peso (em kilogramas) dividido por 3600 (NICHOLSON e PESCE, 1997).

Devido à omissão da estatura na ocasião do diagnóstico em 1 paciente, não foi possível calcular o z-escore inicial, bem como o IMC inicial desse paciente.

DOSE DE PREDNISONA – Na fase inicial de tratamento, os pacientes fizeram uso de GC em dose única matinal diária até diminuição das aminotransferases de pelo menos metade dos níveis iniciais. Posteriormente, os pacientes faziam uso de prednisona em dose única matinal e em dias alternados. Com a finalidade de padronização foi calculada a dose diária de GC administrada ao dividir por 2 a dose utilizada em dias alternados. Desta forma, foram anotadas as doses de prednisona, em mg/dia, prescritas a cada consulta e calculadas as doses mg/kg/dia e mg/m<sup>2</sup>/dia. Foram consideradas doses altas aquelas acima de 0,5 mg/kg/dia, que equivalem a dose de 3 a 4 mg/m<sup>2</sup>/dia e doses baixas iguais ou menores a estes valores (WEINSTEIN *et al.*, 1998) e posteriormente, foi calculado o tempo de uso de corticóide nestas doses. Foi calculada a dose média de corticóide administrada nas três consultas anteriores a realização da DMO; e determinado o tempo total de utilização do corticóide.

ESTATURA DOS PAIS – Foi utilizada para cálculo do canal de crescimento, por meio da fórmula em que a estatura alvo para meninas é determinada pela estatura do pai em centímetros menos 13 somada a estatura da mãe (em centímetros) e dividido este valor por 2; para os meninos, a estatura alvo é determinada a partir da soma da estatura da mãe em centímetros mais 13 com a estatura do pai em centímetros e dividido este valor por 2. Em ambos os sexos, o canal de crescimento é obtido somando-se e subtraindo-se 5 centímetros à estatura-alvo calculada previamente (LONGUI, 1992). As fórmulas são as seguintes:

$$\text{Estatura alvo (meninas)} = \frac{(\text{estatura da mãe}) + (\text{estatura do pai} - 13)}{2}$$

$$\text{Estatura alvo (meninos)} = \frac{(\text{estatura do pai}) + (\text{estatura da mãe} + 13)}{2}$$

A determinação do canal de crescimento foi realizada para somente 8 pacientes devido à falta de informação a respeito da estatura do pai e/ou mãe, por motivo de não comparecimento de pelo menos um dos pais às consultas e conseqüente não aferição da estatura, ou ainda, por falecimento, ou adoção.

DESENVOLVIMENTO PUBERAL – Os pacientes foram classificados de acordo com os critérios de MARSHALL e TANNER (1969 e 1970) (Apêndice 2), na consulta mais próxima a realização da DMO, e divididos em 3 grupos: pré-pubere, puberdade em desenvolvimento (até estadió grau III de Tanner) e puberdade completa (estadió de Tanner graus IV e V, ou menarca nos pacientes de sexo feminino).

EXAMES LABORATORIAIS – Foram avaliados os resultados das dosagens séricas de T4 livre, TSH pela técnica de eletroquimioluminescência no aparelho Elecsys 2010 da Roche; cálcio sérico total, fósforo e fosfatase alcalina pelo método colorimétrico no aparelho Itashi 917, realizados no Laboratório de Patologia Clínica do HC – UNICAMP. Os resultados foram separados em 2 categorias, aqueles com resultados normais e os com resultados alterados. Para isso foram considerados os valores de referência adotados pelo Laboratório de Patologia Clínica do HC – UNICAMP. T4 livre normal de 0,9 – 1,8ng%, TSH normal entre 0,35 – 4,2UI/ml, cálcio total sérico de 8,6 – 10,0mg/dl; fósforo sérico 2,7 – 4,5mg/dl e fosfatase alcalina até 12 anos normal até 719U/l; de 13 a 17 anos níveis normais até 935U/L no sexo masculino, e no sexo feminino até 447U/l; acima de 18 anos no sexo masculino até 269U/l e no sexo feminino até 239U/l.

IDADE ÓSSEA (IO) – Foi calculada pelo Prof. Dr. André Moreno Morcillo do Departamento de Pediatria da FCM – UNICAMP por meio do método do TW2 com análise de 20 ossos (TANNER, WHITEHOUSE e CAMERON, 1983). Os pacientes foram divididos em 3 grupos de acordo com os resultados obtidos: Normais – quando a IO se situava entre -2 DP e +2 DP, Atrasados - quando a IO se situava abaixo do 2º desvio padrão e Avançados – quando a IO se situava acima do 2º desvio padrão.

IDADE ESTATURA (IE) – Foi calculada a idade estatura de cada paciente na última consulta anterior a realização da DMO. O valor da IE foi obtido a partir da curva de estatura do NCHS, com a observação do ponto em que a estatura do paciente corresponde à mediana da população anotando a idade cronológica correspondente a este ponto.

DENSITOMETRIA ÓSSEA - Os pacientes foram submetidos à realização de apenas um exame de DMO no Serviço de Medicina Nuclear do HC – UNICAMP, com a utilização do aparelho de dupla emissão com fonte de raios X (DEXA), Lunnar DPX; interessando a coluna lombar, segmento L2 – L4. Os resultados obtidos na DMO areal são expressos em g/cm<sup>2</sup> e foram comparados ao z-escore em relação à idade cronológica. O

resultado obtido em  $\text{g/cm}^2$  foi posteriormente comparado a IE e a IO para cada paciente, da mesma forma que habitualmente é comparado a IC. Em cada uma das análises (DMO por IC, IO e IE), os pacientes foram divididos em três grupos: aqueles com valores até  $-1,0$  DP, aqueles entre  $-1,0$  e  $-2,5$  DP, e aqueles com valores abaixo de  $-2,5$  DP.

ANÁLISE ESTATÍSTICA - As análises estatísticas dos dados obtidos, a elaboração e representações gráficas foram realizadas com auxílio dos programas SPSS for Windows versão 10.0, Statistical Analysis System for Window (SAS System) for Windows, versão 8.2 e Microsoft Excel, versão 2000.

Foi realizada análise descritiva por medidas de posição e dispersão para variáveis contínuas e tabelas de frequência para variáveis categóricas. Para comparação entre IC, IO e IE foi utilizado o teste de Friedman (SIEGEL, 1975).

Para comparação de medidas contínuas ou ordenáveis entre 2 grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney e entre 3 grupos o teste de Kruskal-Wallis. Para comparação de medidas avaliadas em 2 momentos na mesma unidade amostral foi aplicado o teste de Wilcoxon para amostras relacionadas. Para verificar associação linear entre 2 medidas foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. Este coeficiente varia de  $-1$  a  $1$ . Valores próximos de zero não indicam correlação (SIEGEL, 1975).

Como medida de concordância foi aplicado o coeficiente Kappa (SIEGEL, 1975). A interpretação de magnitude deste coeficiente é definida como: valores maiores ou iguais a  $0,75$  indicam excelente concordância, valores entre  $0,75$  e  $0,40$  indicam boa concordância e valores menores ou iguais a  $0,40$  não indicam concordância. Para todos os testes, o nível de significância adotado foi de  $5\%$ .

## RESULTADOS

Foram estudadas 17 crianças e adolescentes com HAI no período de abril de 2002 a dezembro de 2003. A idade dos pacientes por ocasião do diagnóstico variou de 3 a 14 anos, com mediana de 12 anos. Dos 17 pacientes, 6 (35,3%) eram do sexo masculino e 11 (64,7%) pacientes do sexo feminino. Quanto a classificação da HAI, 12 pacientes tiveram o diagnóstico de tipo 1, 3 pacientes tipo 2 e 2 pacientes não apresentavam o tipo de HAI determinado. Os valores individuais de peso, estatura, z-escore de peso, estatura, IMC, localização no canal de crescimento e idade na época do diagnóstico, assim como sexo, data de nascimento e o tipo de HAI estão descritos em tabela no Anexo 3.

Na ocasião do estudo, a idade variou de 7 a 19 anos, média de 14,29 e mediana de 15 anos. Com relação ao desenvolvimento puberal, 3 (17,6%) pacientes ainda não haviam iniciado seu desenvolvimento, 2 (11,8%) apresentavam desenvolvimento até o estadio III de Tanner e 12 (70,6%) pacientes apresentavam estadio IV ou maturação completa. Com a determinação das idades cronológica (IC), estatura (IE) e óssea (IO), apenas 1 (5,9%) paciente apresentou atraso significativo (abaixo de 2 DP) na maturação óssea e da idade estatura concomitantemente; 2 (11,8%) pacientes apresentaram avanço da idade estatura, e 1(5,9%) paciente apresentou somente atraso da idade estatura. Valores individuais da época da realização da DMO, das variáveis descritas acima, e de peso, estatura, z-escore de peso, estatura, IMC e localização no canal de crescimento estão descritos em tabela no Anexo 4.

Foi possível determinar o canal de crescimento em apenas 8 pacientes (47,1%). Desses, nenhum apresentava estatura inferior ao estabelecido pelo seu canal tanto na época do diagnóstico como na ocasião do estudo.

Para comparação entre as IC, IE, e IO foi utilizado o teste de Friedman, que não demonstrou diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,375$ ).

Os valores de médias, medianas, desvio-padrão, mínimo e máximo de peso, estatura, z-escore de peso/idade, z-escore de estatura/idade e IMC iniciais e finais são apresentados na tabela 2 e 3 respectivamente.

**Tabela 2 – Descrição de peso, estatura, z-escore peso/idade, z-escore estatura/idade e IMC iniciais.**

	N	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio padrão
Peso (kg)	17	15,9	83,1	42,96	45,8	16,39
Estatura (cm)	16	99,0	173,4	147,94	152,0	20,41
Z-escore peso/idade	17	-1,3	3,43	0,49	0,41	1,46
Z-escore estatura/idade	16	-1,49	3,1	0,47	0,40	1,37
IMC	16	14,98	27,64	19,41	19,19	3,63

**Tabela 3 - Descrição de peso, estatura, z-escore peso/idade, z-escore estatura/idade e IMC finais.**

	N	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio padrão
Peso (kg)	17	34,1	84,0	55,48	54,3	15,61
Estatura (cm)	17	126,5	175,5	156,61	160,0	14,91
Z-escore peso/idade	17	-1,65	4,26	0,55	0,28	1,57
Z-escore estatura/idade	17	-2,19	2,38	-0,03	-0,41	1,33
IMC	17	17,09	38,21	22,40	21,31	4,94

O z-escore estatura/idade inicial variou de  $-1,49$  a  $+3,10$  com média de  $0,47$  e na época da DMO de  $-2,19$  a  $2,38$  com média de  $-0,03$ . Observa-se que houve diminuição da média de z-escore estatura/idade e 1 paciente apresentou z-escore de estatura menor que  $-2$  na ocasião da DMO. O IMC inicial variou de  $14,98$  a  $27,64$  e o final variou de  $17,09$  a  $38,21$ .

O tempo total de uso de GC em doses altas, as doses individuais de GC em  $\text{mg/kg}$  e  $\text{mg/m}^2$ , a posição no canal de crescimento na ocasião do diagnóstico estão descritas em tabela no anexo 5.

Os dados individuais na época da realização da DMO como: dose de GC em  $\text{mg/kg}$

e  $\text{mg}/\text{m}^2$ , dose média de GC no período das 3 consultas anteriores à realização da DMO em  $\text{mg}/\text{kg}$  e  $\text{mg}/\text{m}^2$  e o tempo total de uso de GC estão descritos em tabela no anexo 6.

O tempo total de corticoterapia variou de 6 meses a 120 meses com mediana de 38 meses e média de 43,4 meses e o tempo de uso em doses consideradas altas variou de 2 a 12 meses com mediana de 4 meses e média de 5,23 meses.

O tempo entre a antepenúltima consulta e a realização da DMO teve variação de 3 a 12 meses, com média de 7,5 meses e a dose média de corticóide administrada para os pacientes nesse período foi de 0,24  $\text{mg}/\text{kg}/\text{dia}$ .

Foi avaliada a diferença entre o z-escore estatura/idade inicial e final utilizando o teste de Wilcoxon, e constatou-se diferença estatística significativa ( $p=0,0054$ ) com 13 pacientes apresentando z-escore estatura/idade final (na ocasião da DMO) menor que o z-escore estatura/idade inicial (tabela 4).

**Tabela 4 – Comparação entre z-escore estatura/idade inicial e final.**

	N	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio padrão
Z-escore estatura/idade inicial	16	-1,49	3,1	0,47	0,40	1,37
Z-escore estatura /idade final	17	-2,19	2,38	-0,03	-0,41	1,33

Foi utilizado o coeficiente de correlação linear de Spearman, para avaliar a correlação entre o z-escore estatura/idade final com: o tempo de corticoterapia em doses consideradas altas, a dose ( $\text{mg}/\text{kg}/\text{dia}$  e  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$ ) de corticóide na ocasião da DMO e com a dose média ( $\text{mg}/\text{kg}/\text{dia}$  e  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$ ) de corticoterapia nas 3 últimas consultas anteriores a realização da DMO; não demonstrando correlação entre as variáveis utilizadas (tabela 5).

**Tabela 5 - Coeficientes de correlação linear de Spearman para o z-escore estatura/idade final com: o tempo de corticoterapia em doses consideradas altas, a dose (mg/kg/dia e mg/m<sup>2</sup>/dia) de corticóide na ocasião da DMO e com a dose média (mg/kg/dia e mg/m<sup>2</sup>/dia) de corticoterapia nas 3 últimas consultas anteriores a realização da DMO.**

Z-escore estatura					
/idade na DMO	DOSMEDKG	DOSMEDSC	DOSEATKG	DOSEATSC	TEMPDALT
Coeficiente de					
Spearman	0,284	0,305	0,426	0,375	-0,395
P valor	0,2687	0,2493	0,0877	0,1380	0,1165

DOSMEDKG = dose média de corticóide nas 3 últimas consultas anteriores à DMO em mg/kg; DOSMEDSC = dose média de corticóide nas 3 últimas consultas anteriores à DMO em mg/m<sup>2</sup>; DOSEATKG = dose na ocasião da DMO em mg/kg; DOSEATSC = dose na ocasião da DMO em mg/m<sup>2</sup>; TEMPDALT = tempo total de uso de corticóide em doses consideradas altas.

O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparar o z-escore peso/idade final e o inicial, assim como para comparar o IMC final e o inicial. Não houve diferença estatística significativa entre os dois momentos de aferição do z-escore peso/idade ( $p = 0,9356$ ); quanto ao IMC, houve diferença estatística significativa ( $p = 0,0011$ ), sendo que o IMC final foi maior que o inicial em 14 pacientes (tabela 6).

**Tabela 6 – Comparação entre: z-escore peso/idade inicial e final e o IMC inicial e final.**

	N	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio padrão	P valor
z-escore							
peso/idade inicial	17	-1,3	3,43	0,49	0,41	1,46	
z-escore							
peso/idade final	17	-1,65	4,26	0,55	0,28	1,57	0,9356
IMC inicial	16	14,98	27,64	19,41	19,19	3,63	
IMC final	17	17,09	38,21	22,40	21,31	4,94	0,0011

Com relação aos exames laboratoriais, os valores individuais de cálcio sérico total, fósforo e fosfatase alcalina estão descritos no anexo 7, juntamente com valores da densidade mineral óssea em z-escore da coluna lombar (L2-L4) em relação à idade cronológica, idade óssea e idade estatura. Todos os pacientes apresentaram valores normais de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina. As interpretações dos valores da densitometria óssea são apresentadas na tabela 7.

**Tabela 7 – Distribuição de frequência de osteopenia e osteoporose por meio da Densitometria Mineral Óssea (DMO) em relação à idade cronológica (IC), idade óssea (IO) e idade estatura (IE).**

	DMO x IC	DMO x IO	DMO x IE
Normal	9 (52,9 %)	10 (58,8 %)	8 (47,1 %)
Osteopenia	3 (17,6 %)	3 (17,6 %)	7 (41,2 %)
Osteoporose	5 (29,4 %)	4 (23,5 %)	2 (11,8 %)

Os pacientes que apresentaram osteopenia e osteoporose foram agrupados e nomeados como resultados alterados.

Para verificar a concordância entre os resultados da DMO por IC, IO e IE foi aplicado o coeficiente de Kappa, que demonstrou excelente concordância entre os resultados (tabelas 8, 9 e 10).

**Tabela 8 – Concordância entre resultados da DMO por IC e IO (coeficiente de Kappa).**

RESULTADOS	(DMOx IO)ALTERADOS	(DMOxIO) NORMAIS
(DMOx IC)ALTERADOS	7 (41,18%)	1 (5,88%)
(DMOx IC) NORMAIS	0	9 (52,94%)

Kappa = 0,8811

**Tabela 9 - Concordância entre resultados da DMO por IC e IE (coeficiente de Kappa).**

RESULTADOS	(DMOx IE)ALTERADOS	(DMOxIE) NORMAIS
(DMOx IC)ALTERADOS	8 (47,06%)	0
(DMOx IC) NORMAIS	1 (5,88%)	8 (47,06%)

Kappa = 0,8828

**Tabela 10 - Concordância entre resultados da DMO por IO e IE (coeficiente de Kappa).**

RESULTADOS	(DMOx IE)ALTERADOS	(DMOxIE) NORMAIS
(DMOx IO)ALTERADOS	7 (41,18%)	0
(DMOx IO) NORMAIS	2 (11,76%)	8 (47,06%)

Kappa = 0,7671

Para verificar se os resultados alterados da DMO tanto por IC, como por IO e IE tiveram alguma correlação com a dose de corticóide (mg/kg/dia e mg/m<sup>2</sup>/dia) na ocasião da DMO, a dose média (em mg/kg/dia e mg/m<sup>2</sup>/dia) de corticoterapia nas 3 últimas consultas anteriores a realização da DMO, com o tempo de corticoterapia em doses consideradas altas e o tempo total de uso de corticóide, foi aplicado o teste de Mann-Whitney. Somente foi observada diferença estatística significativa com relação à dose na ocasião da DMO (em mg/m<sup>2</sup>/dia). Os pacientes com DMO alterada tiveram dose média menor do que os pacientes com DMO normal, quando analisada a DMO por IC (Tabela 11). Nas demais análises não foram encontradas correlações.

**Tabela 11 - Comparação da dose média de corticóide nas 3 últimas consultas anteriores à DMO (em mg/kg e mg/m<sup>2</sup>); da dose na ocasião da DMO (em mg/kg e mg/m<sup>2</sup>), do tempo de uso de corticóide em doses consideradas altas e do tempo total de corticoterapia entre pacientes com DMO por idade cronológica normal e alterada.**

	Médias		P
	DMO (Normal)	DMO (Alterada)	Valor
DOSMEDKG	0,3	0,2	0,09
DOSMEDSC	10,8	5,8	0,08
DOSEATKG	0,3	0,1	0,14
DOSEATSC	9,3	4,5	0,03
TEMPDALT	5,2	5,3	1,00
TE MPCORT	46,0	40,5	1,00

DOSMEDKG = dose média de corticóide nas 3 últimas consultas anteriores à DMO em mg/kg; DOSMEDSC = dose média de corticóide nas 3 últimas consultas anteriores à DMO em mg/m<sup>2</sup>; DOSEATKG = dose na ocasião da DMO em mg/kg; DOSEATSC = dose na ocasião da DMO em mg/m<sup>2</sup>; TEMPDALT = tempo total de uso de corticóide em meses nas doses consideradas altas. TEMPCORT = tempo total de uso de corticóide.

Para avaliar a evolução da hepatite, foi utilizado a classificação de Child-Pugh modificada. Todos os pacientes foram classificados como Child A, 13 obtiveram 5 pontos e 4 pacientes tiveram 6 pontos (Anexo 8). Para verificar se os resultados alterados da DMO por IC tinham correlação com a pontuação da classificação de Child-Pugh modificada foi aplicado o teste de Mann-Whitney, que não mostrou correlação.

## DISCUSSÃO

A HAI é uma doença crônica progressiva que para seu controle e melhora da sobrevida dos pacientes é necessário o uso de corticosteróides cronicamente ou por longos períodos. A dose e o tempo de uso de corticóide necessários para a remissão da doença pode variar de paciente para paciente. Com isso, muitas vezes não é possível evitar alguns efeitos colaterais do GC, como as alterações no desenvolvimento sexual, pondero-estatural e na densidade mineral óssea.

Dos 17 pacientes, apenas 3 ainda não haviam iniciado sua maturação sexual, o que pode ser explicado pela idade desses pacientes, 10, 9 e 7 anos de idade; não sendo possível constatar atraso puberal. Em apenas 1 paciente foi encontrado atraso significativo da maturação óssea e da idade estatura concomitantemente, porém esse mesmo paciente apresentava desenvolvimento puberal normal e encontrava-se dentro de seu canal de crescimento. Desta forma pode-se atribuir o atraso da IE à baixa estatura constitucional e o atraso da IO a um possível erro de aferição da IO. Na literatura, não foram encontrados estudos a respeito da maturação sexual e desenvolvimento de estatura de pacientes com HAI para comparação com os resultados obtidos. Contudo, é sabido que o uso crônico de GC pode afetar o crescimento (HOCHBERG, 2002; ROBSON *et al.*, 2002; SMINK *et al.*, 2002).

No presente estudo, o z-escore estatura/idade final foi menor que o inicial em 12 pacientes e a análise estatística apresentou diferença significativa, o que sugere a influência negativa da corticoterapia no desenvolvimento da estatura.

A análise do canal de crescimento foi prejudicada devido à falta de informação dessa variável em muitos pacientes. Nos 8 pacientes (47,1%) nos quais a determinação do canal de crescimento foi realizada, não foi encontrado nenhum com estatura em posição inferior ao seu canal tanto no diagnóstico como na época da realização da DMO. Provavelmente, porque a alteração no crescimento causada pelo GC não foi suficiente para que o canal de crescimento fosse atingido.

HOCHBERG (2002) afirma que são nos meses iniciais da corticoterapia que ocorrem as principais alterações no crescimento e que a diminuição da dose do GC e a sua

administração em doses matutinas ou em dias alternados previnem essas alterações. Entretanto, nos pacientes desse estudo foi constatada alteração no crescimento apesar da administração do GC matutina e sempre que possível administrada em dias alternados.

Um estudo realizado por GIRGIS e WINTER (1997), sugeriu que a baixa estatura é secundária ao hipercortisolismo na primeira infância. No presente estudo, apenas 1 paciente foi exposto a doses de GC consideradas altas durante esse período do desenvolvimento, e este paciente foi o único que manteve seu z-escore estatura/idade. Desta forma, neste estudo, não foi possível atribuir o comprometimento estatural encontrado à fase do desenvolvimento em que o GC foi administrado em altas doses.

Da mesma forma, não foi possível correlacionar a alteração encontrada no z-escore estatura/idade à dose de GC utilizada próximo a DMO e ao tempo de uso de GC em doses consideradas altas.

A comparação entre o IMC final e o IMC inicial mostrou aumento significativo, comprovando a influência do GC no ganho de peso como um de seus efeitos colaterais.

Os níveis séricos de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina estavam normais em todos os pacientes, independentemente do resultado da DMO. O mesmo foi encontrado por VARGAS e colaboradores (2003) que estudaram a DMO em crianças portadoras de diabetes mellitus tipo 1.

No presente estudo, os resultados da DEXA foram inicialmente comparados ao z-escore da população da mesma faixa etária. Na tentativa de corrigir possíveis erros de interpretação da DEXA utilizando apenas a IC, os resultados da DEXA foram analisados, também, com relação à IE e IO, e posteriormente foi verificada a concordância entre esses resultados. Diferentemente, HERZOG e colaboradores (1998) avaliaram a DMO em pacientes com doença de Crohn e verificaram que ao substituir a IC pela IE e a IO, a frequência de resultados anormais passou de 44% para 26 e 30%. Essa diferença encontrada entre o presente estudo e o realizado por HERZOG e colaboradores (1998), provavelmente se deve ao fato do comprometimento estatural ser mais freqüente e mais grave nos pacientes portadores da doença de Crohn. É descrito que um terço dos pacientes com essa doença desenvolvem sintomas ainda na infância e nesses pacientes são encontradas alterações no crescimento antes do início dos sintomas da doença (KANOF *et al.*, 1988; BALLINGER *et al.*, 2001). Durante o curso da doença, 20 a 40% dos pacientes continuam

a ter retardo do crescimento linear, com estatura abaixo do terceiro percentil (HILDEBRAND *et al.*,1994).

A freqüência de alterações na DMO (osteoporose e osteopenia) encontrada nas análises por IC, IE e IO foi de 47%, 41,1% e 53% respectivamente; semelhante à freqüência de osteoporose descrita por LUKERT e RAIKS (1990), que afirmam que cerca de 50% dos pacientes submetidos a corticoterapia a longo prazo apresentam osteoporose.

Apesar dessa alta freqüência, viu-se a necessidade de comparar os resultados da DMO da população estudada com um grupo controle. Para tanto, foi necessário utilizar os resultados de um banco de dados pré-existente. Nesse banco, somente encontramos resultados que poderiam ser pareados com 10 de nossos pacientes.

O grupo controle foi composto por 17 adolescentes pareados por sexo e idade cronológica (+/- 1 ano), que haviam realizado o exame de DEXA no mesmo aparelho que os pacientes do presente estudo. Os valores individuais de DMO em  $g/cm^2$  dos pacientes e do grupo controle estão em tabela no Anexo 9. Para comparar os resultados da DEXA dos pacientes com HAI e do grupo controle, foi empregado o teste de Mann-Whitney sendo significativa a diferença ( $p= 0,013$ ), confirmando as alterações na DMO encontradas nos pacientes com HAI.

Os pacientes faziam uso de baixas doses de GC na ocasião do exame e no período das 3 últimas consultas anteriores ao exame de DMO, com média de 0,20 mg/kg/dia e 0,24 mg/kg/dia respectivamente. Desta forma, as alterações no metabolismo ósseo que levam a distúrbios na densidade mineral óssea parecem não depender somente da dose de GC utilizada. Assim como, a administração do GC em dias alternados não evita a diminuição do conteúdo mineral ósseo, como foi observado por GLUCK e colaboradores (1981) em estudo realizado com pacientes portadores de doenças reumáticas, no qual compararam a perda de massa óssea entre os pacientes submetidos a corticoterapia diária, e pacientes submetidos a corticoterapia em dias alternados. Outros possíveis influenciadores do desenvolvimento das alterações ósseas são o tempo de uso da GC em doses altas e o tempo total de uso de corticóide.

WEINSTEIN e colaboradores (1998) estudaram a densidade mineral óssea em ratos submetidos a corticoterapia e demonstraram que quanto maiores as doses administradas, mais freqüentes eram as alterações ósseas. No presente estudo foi tentado correlacionar a

dose de GC administrada e o tempo de uso de GC em doses altas com os resultados de DMO alterados, tendo sido encontrada uma relação inversamente proporcional entre a dose de GC administrada e as alterações na DMO. Esse achado foi observado em apenas uma análise (DMO por IC) e quando foi utilizada a dose na ocasião do exame em mg/m<sup>2</sup>/dia. Provavelmente isto se deve a pequena amostra e para sua confirmação seria necessário um estudo com maior amostragem. Não foi encontrada correlação entre o tempo de uso de GC em doses altas e as alterações na DMO, assim como não foi possível estabelecer correlação entre o tempo total de uso de GC e as alterações na DMO.

É relatado na literatura que doses acima de 0,5mg/kg/dia de dexametasona levam a osteoporose e a descontinuidade do uso leva a resolução completa dessas alterações, sugerindo que após a retirada do excesso de GC, a remodelação óssea e a formação óssea recuperam o tecido ósseo independente da massa óssea inicial ou do dano anteriormente causado (GAFNI *et. al.*, 2002). No presente estudo, não foi possível determinar a DMO na época de uso de GC em altas doses (acima de 0,5mg/kg/dia), pois estas doses foram administradas no início do tratamento ou no caso de reagudização da doença. O tempo médio de uso de GC em doses altas foi de 5,2 meses e a média do tempo total de corticoterapia foi de 43,4 meses, ou seja, na maior parte do tratamento os pacientes estão submetidos a baixas doses de GC, o que não evita o desenvolvimento ou não permite a recuperação das alterações ósseas causadas anteriormente. Por outro lado, a própria doença hepática pode favorecer o desenvolvimento da osteopenia e/ou da osteoporose, chamada osteodistrofia hepática (OH).

Alguns estudos associam a osteodistrofia hepática à níveis de bilirrubina e à gravidade da doença hepática, porém sua etiologia permanece não esclarecida. Um estudo realizado com pacientes ictericos observou a diminuição da proliferação dos osteoblastos *in vitro* (JANES *et.al.*, 1995). ORMARSDOTTIR e colaboradores (1999) estudaram a prevalência da OH em pacientes com diversos tipos de doenças hepáticas crônicas e não encontraram diferença da DMO entre os pacientes com doenças colestáticas e não colestáticas, e identificaram como fatores de risco para o desenvolvimento da OH o uso de GC, IMC baixo, idade avançada e sexo feminino.

Em outro estudo, também realizado por ORMARSDOTTIR e colaboradores (2002), os pesquisadores observaram maior perda óssea em pacientes Child-Pugh B e C em relação

aos pacientes Child-Pugh A. No presente estudo, não foi possível estabelecer tal relação, pois todos os pacientes foram classificados como Child-Pugh A. Mesmo assim, tentou-se correlacionar a pontuação alcançada por meio dessa classificação e as alterações ósseas, porém não foi encontrada correlação. Talvez seja necessária a avaliação de outros marcadores de função hepática, ou ainda seja necessário dosar rotineiramente a osteocalcina ou o IGF-1 nesses pacientes como método de triagem para o desenvolvimento de alterações ósseas, pois foram encontrados níveis séricos baixos, dessas substâncias, em hepatopatas com osteodistrofia hepática (LESLIE *et.al.*, 2003; YOSHIDA *et. al.*, 2003).

Foi possível observar que o período de uso de GC em doses altas variou de 2 meses a 12 meses. Na tentativa de visualizar se há influência desta variável na estatura e no resultado da DMO, os pacientes foram divididos em 2 grupos: os que fizeram uso de GC em doses consideradas altas por período maior ou igual a 6 meses e aqueles com período menor que 6 meses (Anexo 10). Seis pacientes fizeram uso de GC em doses altas por 6 meses ou mais, destes 3 apresentaram comprometimento da estatura, 1 paciente não foi avaliado pois não apresentava o z-escore estatura inicial; com relação a DMO, 3 pacientes apresentaram resultados alterados. Nos 11 pacientes que fizeram uso de GC em doses altas por menos de 6 meses, 9 pacientes tiveram comprometimento da estatura e 5 pacientes tiveram DMO alterada. Dessa forma, aparentemente não houve diferença, na presente casuística, entre o período de uso de glicocorticoide em doses altas e o comprometimento da estatura e alterações da DMO.

Como o período total de corticoterapia encontrado também foi heterogêneo, 6 a 120 meses, foi realizada nova divisão dos pacientes para avaliar a influência desta variável no desenvolvimento de estatura e no resultado da DMO. Os pacientes foram divididos em 3 grupos de acordo com o tempo total de corticoterapia: até 24 meses, de 24 até 59 meses e iguais ou acima de 60 meses (Anexo 11).

No primeiro grupo, com tempo total de corticoterapia até 24 meses estavam 5 pacientes, desses, 4 apresentaram comprometimento estatural e 1 paciente apresentou DMO alterada. No segundo grupo, dos 8 pacientes, 5 apresentaram diminuição do z-escore estatura e 6 pacientes apresentaram DMO alterada. Quatro pacientes pertenciam ao terceiro grupo, desses, 2 tiveram comprometimento de estatura, 1 não foi avaliado pois não apresentava o z-escore estatura inicial, quanto a DMO, apenas 1 paciente apresentou

resultado alterado. Aparentemente, esses resultados confirmam a análise global que não mostrou correlação entre a dose e o tempo de uso de glicocorticóide com as alterações da estatura e da DMO.

Dessa forma, na presente casuística de pacientes com HAI em tratamento com GC, houve comprometimento do desenvolvimento estatural e alteração da densidade mineral óssea. A patogênese dessas alterações não foi definida sendo necessário outros estudos com número maior de pacientes e metodologia laboratorial complementar para tentar elucidar essa questão.

## CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos, pode-se concluir que:

- Houve comprometimento do desenvolvimento estatural dos pacientes durante o tratamento com GC, tendo sido observado diminuição do índice z-escore estatura/idade.
- Houve aumento do IMC com a corticoterapia.
- Não foram observadas alterações no desenvolvimento puberal
- A densidade mineral óssea esteve alterada em cerca de 50% dos pacientes independentemente da análise utilizada: DMOxIC, DMOxIE e DMOxIO.
- Não foi possível estabelecer relação entre as alterações ósseas com o tempo e a dose de GC administrada.
- Não houve correlação entre as alterações ósseas encontradas com a pontuação da classificação de Child-Pugh.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHMED, S.F.; HORROCKS, I.A.; PATTERSON, T.; ZAIDI, S.; LING, S.C.; MCGROGAN, P. et al. Bone mineral assessment by dual energy X-ray absorptiometry in children with inflammatory bowel disease: evaluation by age or bone area. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, 38: 276-80, 2004.
- ALAGILLE, D. Chronic hepatitis In: ROY, C.C.; SILVERMAN, A.; ALAGILLE, D. **Pediatric Clinical Gastroenterology**. 4<sup>a</sup> ed. St. Louis, Mosby, 1995. p.712-20.
- ALLEN, H.D.; THONG, I.G.; CLIFTON-BLIG, H.P.; HOLMES, S.; NERY, L.; WILSON, K.B. Effects of high-dose inhaled corticosteroids on bone metabolism in prepubertal children with asthma. **Pediatr Pulmonol**, 29:188-93, 2000.
- ALVAREZ, F.; BERG, P.A.; BIANCHI, F. B.; BIANCHI, L.; BURROUGHS, A.K.; CANCADO, E.L. et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. **J Hepatol**, 31:929-38, 1999.
- ALVAREZ, F.; CIOCCA, M.; CAÑERO-VELASCO, C.; RAMONET, M.; DE DAVILA, M.T.; CUARTEROLO, M. et al. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. **J Hepatol**, 30:222-7, 1999.
- ALVAREZ, F. - Autoimmune hepatitis. Disponível em: <http://www.pedihepa.net>. Acesso em 06 de fev. 2002.
- ALVARIZ, F.G. Cirrose. In: DANI, R.; CASTRO, L.P. **Gastroenterologia Clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. p.1400-20.
- ARASU, T.S.; WYLLIE, R.; HATCH, T.F.; FITZGERALD, J.F. Management of chronic aggressive hepatitis in children and adolescents. **J Pediatr**, 95: 514-22, 1979.
- AUDI, L.; VARGAS, D.M.; GUSSINE, M.; YESTE, D.; MARTI, G.; CARRASCOSA, A. Clinical and biochemical determinants of bone metabolism and bone mass in adolescents female patients with anorexia nervosa. **Pediatr Res**, 51: 1-8, 2002.
- BACHRACH, L.K. Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) measurements of bone density and body composition: promise and pitfalls. **J Pediatr Endocrinol Metab**, 13: 983-8, 2000.
- BALLINGER, A.B.; CAMACHO-HÜBNER, C.; CROFT, N.M. Growth failure and intestinal inflammation. **Q J Med**, 94: 121-5, 2001.

- BEARN, A.G.; KUNKEL, H.G.; SLATER, R.J. The problem of chronic liver disease in young women. **Am J Med**, 21: 3-15, 1956.
- BEM-ARI, Z.; CZAJA, A.J. Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. **Gut**, 49: 589-94, 2001.
- BERTELLONI, S.; BARONCELLI, G.I.; FERDEGHINI, M.; PERRI, G.; SAGGESE, G. - Normal volumetric bone mineral density and bone turnover in young men with histories of constitutional delay of puberty. **J Clin Endocrinol Metab**, 83: 4280-3, 1998.
- BIANCHI, L. Liver biopsy interpretation in hepatitis. **Path Res Pract**, 178: 180-213, 1983.
- CANALIS, E. Skeletal growth factors and aging. **J Clin Endocrinol Metab**, 78: 1009-10, 1994.
- CARRASCOSA, A.; GUSSINYE, M.; YESTE, D.; DEL RIO, L.; AUDI, L. Bone mass acquisition during infancy, childhood and adolescence. **Acta Paediatr Suppl**, 411: 18-23, 1995.
- CHEN, C.C.; WANG, S.S.; JENG, F.S.; LEE, S.D. Metabolic bone disease of liver cirrhosis: is it parallel to the clinical severity of cirrhosis? **J Gastroenterol Hepatol**, 11: 417-21, 1996.
- CHONGSRISAWAT, V.; RUTTANAMONGKOL, P.; CHAIWATANARAT, T.; CHANDRAKAMOL, B.; POOVORAWAN, Y. Bone density and 25-hydroxyvitamin D level in extrahepatic biliary atresia. **Pediatr Surg Int**, 17: 604-8, 2001.
- COWELL, C.T.; LU, P.W.; LLOYD-JONES, S.A.; BRIODY, J.N.; ALLEN, J.R.; HUMPHRIES, I.R. et al. Volumetric bone mineral density--a potential role in paediatrics. **Acta Paediatr Suppl**, 411:12-6, 1995.
- D'ANTIGA, L.; MONIZ, C.; BUXTON-THOMAS, M.; CHEESEMAN, P.; GRAY, B.; ABRAHA, H. et al. Bone mineral density and height gain in children with chronic cholestatic liver disease undergoing transplantation. **Transplantation**, 73 (11):1788-93, 2002.
- DEBRAY, D.; MAGGIORE, G.; BERNARD, O. Cyclosporin treatment of autoimmune hepatitis (AIH) in children [Abstract]. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, 20: 470, 1995.
- DEL RIO, L.; CARRASCOSA, A.; PONS, F.; GUSINYE, M.; YESTE, D.; DOMENECH, F.M. Bone mineral density of the lumbar spine in white Mediterranean Spanish children and adolescents: changes related to age, sex, and puberty. **Pediatr Res**, 35: 362-6, 1994.

- DE TOMMASO, A.M.A.; SANTOS, D.S.M.; NOVAES, P.; ARIETA, C.E.L.; HESSEL, G. Steroid-induced cataracts in patients with autoimmune hepatitis. **A Ge La**, 33:93-7, 2003.
- EASTELL, R.; REID, D.M.; COMPSTON, J.; COOPER, C.; FOGELMAN, I.; FRANCIS, R.M. et al. A UK Consensus on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. **J Intern Med**, 244: 271-92, 1998.
- ELLIS, K.J.; SHYPAILO, R.J.; HARDIN, D.S.; PEREZ, M.D.; MOTIL, K.J.; WONG, W.W. et al. Z score prediction model for assessment of bone mineral content in pediatric diseases. **J Bone Miner Res**, 16: 1658-64, 2001.
- ERBEN, R.G.; STANGASSINGER, M.; GARTER, R. Skeletal effects of low-dose cyclosporin A in aged male rats: Lack of relationship to serum testosterone levels. **J Bone Miner Res**, 13: 79-87, 1998.
- FAULKER, K.G.; von STETTEN, E.; MILLER, P. Discordance in patient classification using T-scores. **J Clin Densitom**, 2: 343 -50, 1999.
- FLOREANI, A.; CHIARAMONTE, M.; GIANNINI, S.; MALVASI, L.; LODETTI, M.G.; CASTRIGNANO, R. et al. Longitudinal study on osteodystrophy in primary biliary cirrhosis (PBC) and a pilot study on calcitonin treatment. **J Hepatol**, 12(2): 217-23, 1991.
- FONSECA, A.S.M.; SZEJNFELD, V.L.; TERRERI, M.T.; GOLDENBERG, J.; FERRAZ, M.B.; HILARIO, M.O.E. Bone mineral density of the lumbar spine of brazilian children and adolescents aged 6 to 14 years. **Braz J Med Biol Res**, 34: 347-52, 2001.
- GAFNI, R.I.; MCCARTHY, E.F.; HATCHER, T.; MEYERS, J.L.; INOUE, N.; REDDY, C. et al. Recovery from osteoporosis through skeletal growth: early bone mass acquisition has little effect on adult bone density. **FASEB J**, 16:736-8, 2002.
- GAFNI, R.I.; BARON, J. Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA). **J Pediatr**, 144(2): 253-7, 2004.
- GIRGIS, R.; WINTER, J.S.D. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. **J Clin Endocrinol Metabol**, 82: 3926-9, 1997.
- GLASTRE, C.; BRAILLON, P.; DAVID, L.; COCHAT, P.; MEUNIER, P.J.; DELMAS, P.D. Measurement of bone mineral content of lumbar spine by dual energy x-ray

absorptiometry in normal children: correlations with growth parameters. **J Clin Endocrinol Metabol**, 70: 1330-3, 1990.

GLUCK, O.S.; MURPHY, W.A.; HAHN, T.J.; HAHN, B. Bone loss in adults receiving alternate day glucocorticoid therapy. A comparison with daily therapy. **Arthritis Rheum**, 7: 892-8, 1981.

GREGÓRIO, G.V.; PORTMANN, B.; REID, F.; DONALDSON, P.T.; DOHERTY, D.G.; MCCARTNEY, M. et al. Autoimmune Hepatitis in Childhood: A 20-Year Experience. **Hepatology**, 25:541-7, 1997.

HAY, J.E. Bone disease in cholestatic liver disease. **Gastroenterology**, 108(1): 276-83, 1995.

HERZOG, D.; BISHOP, N.; GLORIEUX, F.; DEIDMAN, E.G. Interpretation of bone mineral density values in pediatric Crohn's disease. **Inflamm Bowel Dis**, 4: 261-7, 1998.

HEUBI, J.E.; HOLLIS, B.W.; SPECKER, B.; TSANG, R.C. Bone disease in chronic childhood cholestasis. I. Vitamin D absorption and metabolism. **Hepatology**, 9(2): 258-64, 1989.

HILDEBRAND, H.; KARLBERG, J.; KRISTIANSSON, B. Longitudinal growth in children and adolescents with inflammatory bowel disease. **J Paediatr Gastroenterol Nutr**, 18:165-73, 1994.

HOCHBERG, Z. Mechanisms of steroid impairment of growth. **Horm Res**, 58 suppl 1: 33-8, 2002.

JANES, C.H.; DICKSON, E.R.; OKAZAKI, R.; BONDE, S.; MCDONAGH, A.F.; RIGGS, B.L. Role of hyperbilirubinemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice. **J Clin Invest**, 95(6):2581-6, 1995.

JOHNSON, P.J.; Mc FARLANE, I.G. Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. **Hepatology**, 18:998-1005, 1993.

JUNG, R.T.; DAVIE, M.; SIKLOS, P.; CHALMERS, T.M.; HUNTER, J.O.; LAWSON, D.E. Vitamin D metabolism in acute and chronic cholestasis **Gut**, 20(10):840-7, 1979.

KANOF, M.E.; LAKE, A.M.; BAYLESS, T.M. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. **Gastroenterology**, 95:1523-7, 1988.

- LANE, N.E. An Update on Glucocorticoid-induced Osteoporosis. **Rheum Dis Clin of North Am**, 27: 235-53,2001.
- LEONARD, M.B.; ZEMEL B.S. Current concepts in pediatric bone disease. **Pediatr Clin North Am**, 49: 143-73, 2002.
- LESLIE, W.D.; BERNSTEIN, C.N.; LEBOFF, M.S. American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders **Gastroenterology**, 125(3):941-66, 2003.
- LONGUI, C.A. Crescimento Normal In: MONTE, O.; LONGUI, C.A. **Endocrinologia para o Pediatra**. Rio de Janeiro: Atheneu, 1992. p. 3-10.
- LUKERT, B.P.; RAISZ, L.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. **Ann Intern Med**, 112 (5): 352-64, 1990.
- MARCONDES, E. Crescimento In: SUCUPIRA, A.C.S.L.; BRICKS, L.F.; KOBINGER, M.E.B.A.; SAITO, M.S.; ZUCCOLOTTO, S.M.C. **Pediatria em consultório**. São Paulo: Sarvier, 2000. p.16-21.
- MARSHALL, W.A.; TANNER, J.M. Variations in pattern of puberal changes in boys. **Arch Dis Child**, 45: 13-23,1969 e 1970.
- MAZESS, R.B.; CAMERON, J.R. Skeletal growth in school children: maturation and bone mass. **Am J Phys Anthropol**, 35: 399-407, 1971.
- MELTON III, L.J.; EDDY, D.M.; JOHNSTON JR, C.C. Screening for osteoporosis. **Ann Intern Med**, 112: 516-28, 1990.
- MIELE-VERGANI, G.; VERGANI, D. Immunological liver diseases in children. **Semin Liver Dis**, 18:271-9,1998.
- MOLGAARD, C.; THOMSEN, B.L.; MICHAELSEN, K.F. Influence of weight, age and puberty on bone size and bone mineral content in healthy children and adolescents. **Acta Paediatr**, 87: 494-9, 1998.
- MOLGAARD, C.; THOMSEN, B.L.; MICHAELSEN, K.F. Whole body bone mineral accretion in healthy children and adolescents. **Arch Dis Child**, 81: 10-5, 1999.
- MORCILLO, A.M.; MARINI, S.H.L.; GUIMAREY, L.M. SISCRESS: Sistema para análise antropométrica, 1998.
- MURRAY-LYON, I.M.; STERN, R.B.; WILLIAMS, R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. **Lancet**, 1(7806): 735-7, 1973.

- NEELY, E.K.; MARCUS, R.; ROSENFELD, R.G.; BACHRACH, L.K. Turner syndrome adolescents receiving growth hormone are not osteopenic. **J Clin Endocrinol Metab**, 76: 861-6, 1993.
- NICHOLSON, J.F.; PESCE, M.A. medicina laboratorial e quadros de referência. In: NELSON, W. E. **Tratado de Pediatria**. 15<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. p. 2349-407.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy**. USA: NIH Consensus Statement. 2000, 27-9 p.
- ORMARSDOTTIR, S.; LJUNGGREN, O.; MALLMIN, H.; BRAHM, H.; LOOF, L. Low body mass index and use of corticosteroids, but not cholestasis, are risk factors for osteoporosis in patients with chronic liver disease. **J Hepatol**, 1: 84-90, 1999.
- ORMARSDOTTIR, S.; LJUNGGREN, O.; MALLMIN, H.; MICHAELSSON, K.; LOOF, L. Increased rate of bone loss at the femoral neck in patients with chronic liver disease. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, 14: 43-8, 2002.
- PORTA, G.; GAYOTTO, L.C.C.; ALVAREZ, F. Anti-liver-kidney micrososome antibody-positive autoimmune hepatitis presenting as fulminant liver failure. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, 11:138-40, 1990.
- PORTA, G. – Hepatite auto-imune. **J Pediatr**, 76 suppl. 2:181-6, 2000.
- PRENTICE, A.; PARSONS, T.J.; COLE, T.J. Uncritical use of bone mineral density in absorptiometry may lead to size related artifacts in the identification of bone mineral determinants. **Am J Clin Nutr**, 60: 837-42, 1994.
- PRICE, R.I.; RETALLACK, R.W.; WALTERS, M.J.; HENDERSON, N.K.; GUTERIDGE, D.H.; SIKORSKI, J.M. et al. Defining osteoporotic populations using bone densitometry: Impact of different T-score thresholds. **J Bone Miner Res**, 14: 201-4, 1999.
- REID, I.R.; HEAP, S.W. Determinants of vertebral mineral density in patient receiving long term glucocorticoid therapy. **Arch Intern Méd**, 150:2545-48, 1990.
- ROBSON, H.; SIEBLER, T.; SHALET, S.M.; WILLIAMS, G.R. Interactions between GH, IGF-I, glucocorticoids, and thyroid hormones during skeletal growth. **Pediatr Res**, 52:137-47, 2002.
- SAMBROOK, P.; RAJ, A.; HUNTER, D.; NAGANATHAN, V.; MASON, R.; ROBINSON, B. Osteoporosis with low dose corticostroids: contribution of underlying

disease effects and discriminatory ability of ultrasound versus bone densitometry. **J Rheumatol**, 28: 1063-67, 2001

SANDLER, R.B.; SLEMENDA, C.W.; LAPORTE, R.E. postmenopausal bone density and milk consumption in childhood and adolescence. **Am J Clin Nutr**, 42: 27-34, 1985.

SCHONAU, E. Problems of bone analysis in childhood and adolescence. **Pediatr Nephrol**, 12: 420-9, 1998.

SCHONAU, E. The peak bone mass concept: is it still relevant? **Pediatr Nephrol**, 8: 825-31, 2004.

SIEGEL, S. **Estatística não-paramétrica**. São Paulo: Makron Books do Brasil Editora, 1975. p.67-240.

SILVA, L.C.; CARRILHO, F.J.; DI PIETRO, A. – Chronic hepatitis in São Paulo, Brazil. General data and clinical forms. **Gastrointest Hepatol**, 9: 340-3, 1986.

SMINK, J.J.; KOEDAM, J.A.; KOSTER, J.G.; BULL-OFFERS, S.C. Dexamethasone-induced growth inhibition of porcine growth plate chondrocytes is accompanied by changes in levels of IGF axis components. **J Endocrinol**, 174: 343-52, 2002.

SOLOWAY, R.D.; SUMMERSKILL, W.H.J.; BAGGENSTOSS, A.H.; GEALL, M.G.; GITNICK, G.L.; ELVEBACK, L.R. et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. **Gastroenterology**, 63: 820-33, 1972.

SOYKA, L.A.; FAIRFIELD, W.P.; KLIBANSKI, A. Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. **J Clin Endocrinol Metab**, 85: 3951-63, 2000.

STELLON, A.J.; WEBB, A.; COMPSTON, J.E. Bone histomorphometry and structure in corticosteroid treated chronic active hepatitis. **Gut**, 29: 378-84, 1988.

SWOLIN, D.; BRANTSING, C.; MATEJKA, G.; OHLSSON, C. Cortisol decreases IGF-I mRNA levels in human osteoblast-like cells. **J Endocrinol**, 149: 397-403, 1996.

VARGAS, D.M.; RIGOTTI, T.; GÚTZ, C.N.R.M.; LOBE, M.C.S.; FERNADES, J.C. Mineralização óssea em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1. **J Pediatr**, 79: 253-8, 2003.

WALKER-BONE, K.; DENNISON, E.; COOPER, C. Epidemiology of osteoporosis. **Rheum Dis Clin of North Am**, 27:1-19, 2001.

WEINSTEIN, R.S.; JILKA, R.L.; PARFITT, A.M.; MANOLAGAS, S.C. Inhibition of

osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. **J Clin Invest**, 102: 274-82, 1998.

YOSHIDA. S.; NIO, M.; HAYASHI, Y.; OHI, R.; KAWAMURA, I.; GOTO, T. Serum insulin like growth factor-I in biliary atresia. **J Pediatr Surg**, 38 (2): 211- 5, 2003.

## ANEXO 1 – Ficha de estudo para coleta de dados

Nome: \_\_\_\_\_

HC: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_ COR: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Data do diagnóstico: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Tipo de HAI: ( ) 1 ( ) 2 ( ) indeterminado

Estatura do pai: \_\_\_ cm Estatura da mãe: \_\_\_ cm

Canal de crescimento: de \_\_\_ a \_\_\_ cm

### Dados da consulta anterior à DMO:

Desenvolvimento puberal: \_\_\_\_\_ IC: \_\_\_ anos IE: \_\_\_ anos IO: \_\_\_ anos

Data da DMO: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Valor ( $\text{g/cm}^2$ ) L2 – L4: \_\_\_\_\_

Resultado: DMO x IC: ( ) normal ( ) osteopenia ( ) osteoporose

DMO x IO: ( ) normal ( ) osteopenia ( ) osteoporose

DMO x IE: ( ) normal ( ) osteopenia ( ) osteoporose

### Exames laboratoriais:

Cálcio total sérico: \_\_\_\_\_ mg/dl Fósforo: \_\_\_\_\_ mg/dl

Fosfatase Alcalina: \_\_\_\_\_ U/l

T4 livre: \_\_\_\_\_ ng% TSH: \_\_\_\_\_ UI/ml



## ANEXO 2 - Dados referentes à evolução da HAI

		Data
Encefalopatia	( ) presente ( ) ausente	
Ascite	( ) presente ( ) ausente	
Bilirrubina total (mg/dl)		
Albumina sérica (g/dl)		
Tempo de protrombina (seg)		
RNI		

**ANEXO 3 – Valores individuais de peso, estatura, z-escore de peso, estatura, IMC, localização no canal de crescimento e idade na época do diagnóstico, assim como sexo, data de nascimento e o tipo de HAI na ocasião do diagnóstico da HAI.**

Paciente	HC	SEXO	Data de nascimento	Idade (anos)	TIPO de HAI	Peso (kg)	z-escore Peso	Estatura (cm)	Z-escore estatura	IMC
1	697623 3	M	05/04/87	12	1	35	-1,11	142,9	-1,35	17
2	697849 9	F	28/08/86	13	2	52,8	0,49	162,8	0,72	20
3	480969 0	M	28/03/92	3	2	15,9	0,41	99	0,52	16
4	734980 9	F	02/11/92	8	1	22,2	-0,78	121,2	-0,88	15
5	702245 9	M	20/10/86	13	1	43,4	-0,3	152	-0,63	19
6	630426 6	M	27/02/84	14	1	45,8	-0,8	152	-1,49	20
7	623853 6	M	15/06/87	10	1	26,9	-1,3	134	-1,07	15
8	606180 2	F	09/11/84	12	2	46,9	0,14	168,2	1,79	17
9	389606 4	F	07/04/80	12	Indeterminad o	55,5	0,63	164,9	0,9	20
10	332851 2	F	23/02/82	10	1	23,9	-0,96	-	-	-
11	666144 6	F	13/02/85	13	1	55,4	0,45	157,2	0,27	21
12	606254 9	F	13/02/85	12	1	83,1	3,43	173,4	2,76	28

13	775670 5	F	27/12/90	10	1	35	0,09	144	0,19	17
14	814939 3	F	02/08/91	11	Indeterminad o	50,3	1,31	167	3,1	18
15	801374 8	M	11/10/91	10	1	54,2	2,47	143	0,28	27
16	781406 2	F	30/06/95	6	1	33	3,42	123	1,11	22
17	576974 8	F	15/10/84	12	1	51	0,89	162,4	1,35	20

**ANEXO 4 - Valores individuais na ocasião da realização da DMO das variáveis estatura, z-escore estatura/idade, peso, z-escore peso/idade, índice de massa corpórea, canal de crescimento, desenvolvimento puberal e idade cronológica (IC), idade óssea (IO) e idade estatura (IE).**

Paciente	IC (anos)	IO	IE	Estatura (cm)	Z- escore Estatura	Peso (kg)	Z- escore peso	IMC	Canal de Crescimento	Desenvolvimento Puberal
1	15	15	14	160,00	-1,23	46,90	-1,26	18	não há dados	estadio IV-V
2	15	14	18	165,50	0,48	71,70	1,31	26	Dentro	estadio IV-V
3	10	9	11	142,50	0,52	34,70	0,28	17	Acima	pré-pubere
4	9	9	8	126,50	-1,19	34,10	0,57	21	não há dados	pré-pubere
5	15	15	14	160,00	-1,66	48,80	-1,37	19	não há dados	estadio IV-V
6	18	18	15	169,00	-1,02	70,00	0,17	25	Dentro	estadio IV-V
7	15	16	14	162,80	-1,00	49,50	-1,06	19	não há dados	estadio IV-V
8	17	16	18	174,00	1,73	61,40	0,38	20	não há dados	estadio IV-V
9	18	18	18	167,80	0,70	54,30	-0,36	19	Dentro	estadio IV-V
10	19	18	12	149,00	-2,19	45,90	-1,65	21	não há dados	estadio IV-V
11	17	13	13	158,20	-0,78	58,30	0,13	23	Dentro	estadio IV-V
12	17	16	18	175,50	1,96	84,00	2,20	27	não há dados	estadio IV-V
13	11	10	11	145,00	-0,45	40,60	0,14	19	não há dados	até estadio III
14	11	13	18	165,50	2,38	60,90	2,00	22	Dentro	estadio IV-V

15	11	11	11	145,50	-0,41	80,90	4,26	38	Dentro	até estadio III
16	7	6	8	127,50	0,81	35,00	2,63	22	Dentro	pré-pubere
17	18	18	18	168,00	0,78	66,20	0,95	23	não há dados	estadio IV-V

**ANEXO 5 – Tempo total de uso de GC em doses altas, doses individuais de GC em mg/kg e mg/m<sup>2</sup>, a posição no canal de crescimento na ocasião do diagnóstico de HAI.**

<b>Paciente</b>	<b>Dose GC (mg/kg)</b>	<b>Dose GC (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Canal de crescimento</b>	<b>Tempo de GC doses altas (meses)</b>
1	1,71	50,85	não há dados	9
2	1,14	38,96	dentro	2
3	1,57	37,88	acima	3
4	1,8	46,51	não há dados	7
5	1,38	44,44	não há dados	4
6	1,31	43,16	dentro	4
7	1,8	49,5	não há dados	6
8	0,96	30,4	não há dados	10
9	0,9	31,45	dentro	4
10	1,6	-	não há dados	12
11	1,08	37,97	dentro	3
12	0,72	30	não há dados	2
13	1,43	42,37	não há dados	4
14	1,19	39,21	dentro	2
15	1,11	40,81	dentro	5
16	1,21	37,73	dentro	7
17	1,16	39,21	não há dados	5

**ANEXO 6 – Dados individuais de dose de GC em mg/kg e mg/m<sup>2</sup> na época da DMO, dose média de GC nas 3 consultas anteriores a DMO em mg/kg (DOSMKG) e mg/m<sup>2</sup> (DOSMSC), tempo total de corticoterapia (total de GC).**

<b>Paciente</b>	<b>Dose de GC (mg/kg)</b>	<b>Dose de GC (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>DOSMKG</b>	<b>DOSMSC</b>	<b>Total de GC (meses)</b>
1	0,15	5,21	0,17	5,36	30
2	0,10	4,14	0,10	4,16	31
3	0,14	4,27	0,15	4,38	84
4	0,10	4,58	0,39	12,34	16
5	0,10	3,40	0,21	6,86	32
6	0,07	2,76	0,07	2,80	48
7	0,10	3,35	0,11	3,52	57
8	0,24	4,36	0,24	4,36	59
9	0,18	6,29	0,19	6,34	67
10	0,43	14,49	0,29	-	120
11	0,04	1,56	0,13	4,64	38
12	0,24	9,90	0,25	10,02	55
13	0,25	7,81	0,35	11,53	10
14	0,33	11,98	0,54	21,42	6
15	0,25	11,05	0,27	11,58	14
16	0,50	15,76	0,47	15,41	11
17	0,23	8,52	0,22	8,47	60

**ANEXO 7 – Valores individuais da densidade mineral óssea em z-escore da coluna lombar (L2-L4) em relação à idade cronológica, idade óssea e idade estatura, níveis séricos de cálcio total, fósforo e fosfatase alcalina na ocasião da realização da DMO.**

<b>Pacient e</b>	<b>DMO.I C z-escore</b>	<b>DMO.I O z-escore</b>	<b>DMO.I E z-escore</b>	<b>Cálcio total (mg/dl)</b>	<b>Fósforo sérico (mg/dl)</b>	<b>Fosfatase alcalina (U/L)</b>
1	-2,58	-2,58	-1,73	10,00	4,80	363,00
2	-1,59	-0,91	-2,27	9,20	4,30	412,00
3	-0,35	-0,08	-0,62	9,40	5,00	642,00
4	-0,76	-0,76	-0,56	9,20	4,90	712,00
5	-3,13	-3,13	-2,28	10,00	4,00	845,00
6	-0,39	-0,39	1,31	9,90	5,20	243,00
7	-3,95	-3,95	-3,10	10,00	5,00	728,00
8	-2,57	-2,57	-2,57	10,00	4,30	225,00
9	-2,92	-2,92	-2,92	9,60	4,80	235,00
10	-0,80	-0,80	1,92	9,10	3,50	165,00
11	-3,01	-0,97	-0,97	9,20	4,90	436,00
12	-0,20	-0,20	-0,20	9,40	3,60	167,00
13	-2,08	-1,40	-2,08	9,20	4,50	703,00
14	1,32	-0,04	-2,08	9,80	4,60	504,00
15	0,36	0,36	0,36	10,00	4,80	687,00
16	-0,16	0,04	-0,36	10,00	5,30	240,00
17	-0,40	-0,40	-0,40	9,60	4,90	264,00

**ANEXO 8 – Pontuação dos pacientes de acordo com a classificação de Child-Pugh modificada**

<b>Paciente</b>	<b>HC</b>	<b>Total de pontos na classificação de Child-Pugh modificada</b>
1	6976233	5
2	6978499	5
3	4809690	5
4	7349809	5
5	7022459	6
6	6304266	5
7	6238536	5
8	6061802	5
9	3896064	5
10	3328512	6
11	6661446	6
12	6062549	5
13	7756705	6
14	8149393	5
15	8013748	5
16	7814062	5
17	5769748	5

**ANEXO 9 – Valores individuais da densidade mineral óssea em g/cm<sup>2</sup> dos pacientes com HAI e do grupo controle**

<b>Paciente</b>	<b>DMO</b>	<b>Grupo controle</b>	<b>DMO</b>
1	0,992	1	1,194
2	1,120	2	1,090
3	0,899	3	1,125
4	1,180	4	1,132
5	0,652	5	1,160
6	0,943	6	1,220
7	0,687	7	1,275
8	0,973	8	1,120
9	0,947	9	1,203
10	1,175	10	1,119
		11	0,847
		12	1,424
		13	1,279
		14	1,082
		15	0,842
		16	1,159
		17	1,201

**ANEXO 10 – Divisão dos pacientes de acordo com o tempo de uso de GC em doses altas.**

**Grupo 1: Tempo de uso de GC em doses altas maior ou igual a 6 meses:**

Paciente	Tempo de GC dose alta (meses)	Z-escore estatura inicial	Z-escore estatura final	Diferença z-escore estatura final-inicial	Resultado DMO
1	9	-1,35	-1,23	+0,12	Alterada
4	7	-0,88	-1,19	-0,31	Normal
7	6	-1,07	-1,00	+0,07	Alterada
8	10	1,79	1,73	-0,03	Alterada
10	12	-	-2,19	-	Normal
16	7	1,11	0,81	-0,03	Normal

**Grupo 2: Tempo de uso de GC em doses altas menor do que 6 meses:**

Paciente	Tempo de GC dose alta (meses)	Z-escore estatura inicial	Z-escore estatura final	Diferença z-escore estatura final-inicial	Resultado DMO
2	2	0,72	0,48	-0,24	Alterada
3	3	0,52	0,52	0	Normal
5	4	-0,63	-1,66	-1,03	Alterada
6	4	-1,49	-1,02	+0,47	Normal
9	4	0,9	0,70	-0,2	Alterada
11	3	0,27	-0,78	-1,05	Alterada
12	2	2,76	1,96	-0,8	Normal
13	4	0,19	-0,45	-0,64	Alterada
14	2	3,1	2,38	-0,72	Normal
15	5	0,28	-0,41	-0,69	Normal
17	5	1,35	0,78	-0,57	Normal

**ANEXO 11 – Divisão dos pacientes de acordo com o tempo total de corticoterapia**

**Grupo 1: Até 24 meses de corticoterapia**

<b>Paciente</b>	<b>Tempo total de GC (meses)</b>	<b>Z-escore estatura inicial</b>	<b>Z-escore estatura final</b>	<b>Diferença z-escore estatura final-inicial</b>	<b>Resultado DMO</b>
4	16	-0,88	-1,19	-0,31	Normal
13	10	0,19	-0,45	-0,64	Alterada
14	6	3,1	2,38	-0,72	Normal
15	14	0,28	-0,41	-0,69	Normal
16	11	1,11	0,81	-0,03	Normal

**Grupo 2: De 24 a 59 meses de corticoterapia**

<b>Paciente</b>	<b>Tempo total de GC (meses)</b>	<b>Z-escore estatura inicial</b>	<b>Z-escore estatura final</b>	<b>Diferença z-escore estatura final-inicial</b>	<b>Resultado DMO</b>
1	30	-1,35	-1,23	+0,12	Alterada
2	31	0,72	0,48	-0,24	Alterada
5	32	-0,63	-1,66	-1,03	Alterada
6	48	-1,49	-1,02	+0,47	Normal
7	57	-1,07	-1,00	+0,07	Alterada
8	59	1,79	1,73	-0,03	Alterada
11	38	0,27	-0,78	-1,05	Alterada
12	55	2,76	1,96	-0,8	Normal

Grupo 3: A partir de 60 meses de corticoterapia

<b>Paciente</b>	<b>Tempo total de GC (meses)</b>	<b>Z-escoré estatura inicial</b>	<b>Z-escoré estatura final</b>	<b>Diferença z-escoré estatura final-inicial</b>	<b>Resultado DMO</b>
3	84	0,52	0,52	0	Normal
9	67	0,9	0,70	-0,2	Alterada
10	120	-	-2,19	-	Normal
17	60	1,35	0,78	-0,57	Normal

## APENDICE 1

### CLASSIFICAÇÃO DE CHILD-PUGH MODIFICADA\*

	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Encefalopatia	Ausente	Graus I e II	Graus III e IV
Ascite	Ausente	Leve	Moderada/ Tensa
Bilirrubina total (mg/dl)	< 2,0	2,0-3,0	>3,0
Albumina (g/dl)	>3,5	3,5-2,8	<2,8
Tempo de protrombina (seg> controle)	<4	4-10	>10

CHILD A: até 6 pontos.

CHILD B: de 7 a 9 pontos.

CHILD C: mais de 9 pontos.

\* ALVARIZ, 1993.

## APENDICE 2

### CLASSIFICAÇÃO DE MARSHALL e TANNER (1969 e 1970)

#### SEXO FEMININO:

##### Desenvolvimento mamário:

M1 - estágio de mamas pré-adolescentes. Há somente elevação da papila.

M2 - estágio de broto mamário, com pequena elevação da mama e papila e aumento do diâmetro da aréola. O tecido mamário aumentado tem localização subareolar.

M3 - crescimento da mama e aréola, parecendo uma pequena mama adulta. Não há separação dos contornos das mamas e da aréola. Aqui o tecido mamário extrapola os limites da aréola.

M4 - Crescimento e projeção da aréola e da papila formando uma elevação acima do corpo da mama.

M5 - Estágio adulto, com projeção apenas da papila.

##### Desenvolvimento da pilosidade pubiana:

P1 - Ausência de pêlos pubianos.

P2 - Crescimento esparsos de pêlos finos, curtos, discretamente pigmentados, lisos ou discretamente encaracolados ao longo dos grandes lábios.

P3 - Pêlos tornam-se mais escuros, mais espessos e mais encaracolados, estendendo-se à região pubiana.

P4 - Pêlos do tipo adulto, porém ainda em área de distribuição menor, não atingindo a superfície interna das coxas

P5 - Pêlos adultos em tipo e distribuição, atingindo a superfície interna das coxas e, eventualmente, desenvolvendo-se acima da região púbica, constituindo o estágio P6.

#### SEXO MASCULINO:

##### Desenvolvimento genital:

G1 - Pênis, testículos e escroto de aparência e tamanho infantis.

G2 – Início de aumento dos testículos e escroto, cuja pele se torna mais fina e avermelhada; não há aumento do pênis.

G3 – Continua o crescimento do escroto e o pênis aumenta principalmente em comprimento.

G4 - Continua o crescimento de testículos e escroto, este último com pele mais enrugada e escurecida. Há aumento do pênis em comprimento e diâmetro, tornando-se a glândula evidente.

G5 – genitais adultos em tamanho e forma.

#### Desenvolvimento da pilosidade pubiana:

P1 - Ausência de pêlos pubianos.

P2 – Crescimento esparsos de pêlos curtos, finos, discretamente pigmentados, lisos ou pouco encaracolados ao longo da base do pênis.

P3 - Pêlos tornam-se mais escuros, mais espessos e mais encaracolados, estendendo-se à região pubiana.

P4 – Pêlos com características adultas, porém ainda em área de distribuição menor, não atingindo a superfície interna das coxas.

P5 – Pêlos adultos em tipo e distribuição, atingindo a superfície interna das coxas e, eventualmente, desenvolvendo-se acima da região púbica, constituindo o estágio P6.