

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMÕES FERREIRA

**AVALIAÇÃO DA SAÚDE ÓSSEA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DOENÇA
INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

Recife

2019

PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMÕES FERREIRA

**AVALIAÇÃO DA SAÚDE ÓSSEA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DOENÇA
INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

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

Área de Concentração: Abordagens
Quantitativas em Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Giselia Alves Pontes da Silva

Coorientador: Prof. Dr. André de Souza Cavalcanti

Recife

2019

Catálogo na Fonte

Bibliotecária: Mônica Uchôa - CRB4-1010

F383a Ferreira, Paloma Velez de Andrade Lima Simões.
Avaliação da saúde óssea em pacientes pediátricos com doença
inflamatória intestinal / Paloma Velez de Andrade Lima Simões Ferreira. –
2019.

98 f.: il.; tab.; quad.; 30 cm.

Orientadora: Giselia Alves Pontes da Silva.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente.
Recife, 2019.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Doenças inflamatórias intestinais. 2. Doença de Crohn. 3. Retocolite
ulcerativa. 4. Densidade mineral óssea. 5. Adolescentes. I. Silva, Giselia
Alves Pontes da (Orientadora). ii. título.

618.92

CDD (20.ed.)

UFPE (CCS2019-183)

PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMÕES FERREIRA

AVALIAÇÃO DA SAÚDE ÓSSEA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DOENÇA
INFLAMATÓRIA INTESTINAL

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

Aprovado em: 21/02/2019

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Kátia Galeão Brandt (Examinadora interna)

Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Profa. Dra. Michela Cynthia da Rocha Marmo (Examinadora externa)

Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS

Prof. Dr. Hélcio de Sousa Maranhão (Examinador externo)

Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

A Deus, à minha família e aos mestres que me guiaram até aqui.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Dra. Giselia Alves Pontes da Silva pelos seus ensinamentos, cuidado, paciência e generosidade. Tenho imenso orgulho em ter sido sua aluna na graduação de medicina e sua orientanda no mestrado. Obrigada por todo o apoio neste período, por ser a minha “Ariadne” neste labirinto. A senhora é uma verdadeira inspiração.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. André de Souza Cavalcanti por sua dedicação e disponibilidade. Sua presença neste processo foi enriquecedora e trouxe o olhar de outra especialidade, a Reumatologia Pediátrica, para que eu pudesse compreender melhor a osteoimunologia e os fenômenos estudados neste trabalho.

Ao grupo da Gastroenterologia Pediátrica de Pernambuco, do qual tenho grande orgulho e felicidade de fazer parte. Vocês despertam o desejo de ser melhor a cada dia, na busca por mais conhecimento, no cuidado com os pacientes e na generosidade com os colegas.

À querida equipe de Gastroenterologia Pediátrica do IMIP, em especial à minha chefe, ex-preceptora e agora amiga e companheira no Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais, Michela Marmo. Você é a responsável pela primeira faísca em meu coração pelas doenças inflamatórias. Sua dedicação e amor pelo que faz são contagiantes. Obrigada pelas portas abertas, pelo apoio, amizade e companheirismo.

Às minhas amigas e também companheiras de ambulatório Manuela Torres, Mara Alves, Georgia Paula e Carolina Toscano. Obrigada por toda torcida e suporte nos meus períodos de ausência, pela amizade, parceria e por tornarem as dificuldades do dia a dia do SUS mais leves. E às minhas residentes queridas por entenderem minha ausência durante as atividades do mestrado e em especial a Jéssika Santos e Michele Nóbrega pela ajuda na coleta de dados. Vocês me fazem querer ser uma preceptora cada vez melhor.

À nutricionista Eliziane Costa pela ajuda e colaboração na análise dos diários alimentares e avaliação nutricional dos pacientes da pesquisa.

Aos meus pacientes com doença inflamatória intestinal e aos seus familiares que concordaram em participar da pesquisa. Desejo que este estudo possa contribuir com a melhora na assistência de cada um.

Ao Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), por autorizar a realização desta pesquisa e por fazer parte da minha formação como Gastropediatra.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente (PPGSCA) por todos os ensinamentos. E aos meus amigos da turma 32 do mestrado pelos momentos vividos, pela troca de experiências e por serem a melhor turma em que eu poderia estar.

À minha mãe, Marilda, por sempre acreditar, me apoiar, incentivar e rezar por mim. A sua força e fé são grande exemplo em minha vida. Que eu possa levar um pouco de sua bondade, caridade e compaixão no meu trabalho e nos cuidados com meus pequenos pacientes.

Ao eu pai que, mesmo não estando presente fisicamente, sei que está orgulhoso do caminho que percorri e das minhas conquistas.

À minha irmã, Polyana, por ser minha grande amiga e companheira de todas as horas. Desculpe ter estado tão ausente em momentos que eu sei que você precisava de mim nesses dois últimos anos.

Aos meus sogros, Lucia e Pedro, aos meus cunhados Paulo e Tiago e a todos os meus familiares e amigos, obrigada pela torcida, pelas orações, por compreenderem minha ausência sem cobranças e por vibrarem comigo em cada conquista.

Ao meu amor e companheiro de vida, Pedro, agradeço por me ajudar nas dúvidas da avaliação com as densitometrias ósseas e na revisão ortográfica e gramatical do trabalho. Obrigada por estar sempre do meu lado, pelo carinho e cuidado, por entender os sacrifícios e a importância disso tudo e sempre apoiar meus projetos pessoais.

RESUMO

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) caracterizam-se por inflamação crônica no trato gastrointestinal e são representadas pelas Retocolite Ulcerativa (RCU), Doença de Crohn (DC) e Colite Indeterminada (CI). Embora sejam diagnosticadas em qualquer idade, a maioria dos diagnósticos ocorre na adolescência e no início da idade adulta. Em 25% dos casos, os sintomas iniciam na faixa etária pediátrica. Um problema frequente em pacientes pediátricos com DII é a diminuição da densidade mineral óssea (DMO), cujo mecanismo ainda é pouco compreendido. Este comprometimento da saúde óssea em idade jovem pode ter impacto ao longo da vida com osteopenia e osteoporose precoces. Objetivo: avaliar a saúde óssea de pacientes pediátricos com DII e a frequência de atividade da doença, déficits alimentares, falhas no crescimento e de corticoterapia em dose elevada nos pacientes com baixa DMO. Métodos: foi realizada revisão de prontuários de 83 pacientes com diagnóstico de DII e que aceitaram participar da pesquisa. Foi solicitada densitometria óssea (DXA) para todos os pacientes, dos quais 59 realizaram o exame e foram cadastrados na pesquisa. As informações sobre o diagnóstico e o fenótipo da DII e a idade de início dos sintomas de cada paciente foram coletadas a partir de dados do prontuários, assim como dados antropométricos (peso, altura e cálculo do IMC) e registros relativos ao uso de corticoterapia. Foi calculada a dose cumulativa de corticosteroide com a soma das doses recebidas no último ano dividida pela quantidade de dias e foi considerada elevada quando maior que 10mg/dia. O cálculo da velocidade de crescimento (VC) foi realizado através da diferença das alturas no intervalo de um ano e expressa em centímetros por ano (cm/ano). A avaliação da ingestão calórica proteica e dos micronutrientes cálcio, fósforo e vitamina D foi realizada por nutricionista através do registro de informações em diário alimentar de 3 dias preenchido por cada paciente ou seu responsável. Resultados: nos 59 pacientes avaliados, 25,4% (15/59) apresentavam DMO baixa com maior frequência naqueles com diagnóstico de DC; 44% (26/59) apresentaram atividade da doença no último ano e 42,4% (25/59) estavam em uso de corticoterapia com dose cumulativa elevada. Foi observado que 62,5% (5/8) dos pacientes com DC que apresentavam DMO baixa estavam em uso de dose cumulativa elevada de corticosteroide ($p = 0,01$) e 62,5% (5/8) apresentavam baixa estatura para idade ($p = 0,005$). Nos pacientes com RCU, houve maior frequência de VC baixa (71,4%; 5/7) naqueles que tinham DMO baixa ($p = 0,09$). Houve maior frequência de baixa ingestão de cálcio e vitamina D nos pacientes com DMO baixa, baixa estatura e VC baixa. Conclusão: a maior frequência de DMO baixa foi

encontrada em pacientes com DC em uso de corticoterapia em dose elevada. Baixa estatura foi mais frequente em pacientes com DC e DMO baixa. Os pacientes com RCU e DMO baixa apresentaram maior frequência de VC baixa.

Palavras-chave: Doenças Inflamatórias Intestinais. Doença de Crohn. Retocolite Ulcerativa. Densidade Mineral Óssea. Crianças. Adolescentes.

ABSTRACT

Inflammatory bowel diseases (IBD) are characterized by chronic inflammation in the gastrointestinal tract and are represented by ulcerative colitis (UC), Crohn's disease (CD) and indeterminate colitis (IC). Although diagnosed at any age, most diagnoses occur in adolescence and early adulthood. In 25% of the cases, the symptoms begin at the pediatric age group. A common problem in pediatric patients with IBD is the decrease in bone mineral density (BMD), the mechanism of which is still poorly understood. This bone health impairment at a young age can have a lifelong impact with early osteopenia and osteoporosis. Objective: to evaluate the bone health of pediatric patients with IBD and the frequency of disease activity, food deficits, growth failure and high dose corticosteroid therapy in patients with low BMD. Methods: a review of medical records of 83 patients diagnosed with IBD and who accepted to participate in the study was performed. Bone densitometry (DXA) was requested for all patients, 59 of whom underwent the examination and were enrolled in the study. Information on the diagnosis and phenotype of IBD and the age of onset of symptoms of each patient were collected from data from the medical records, as well as anthropometric data (weight, height and BMI calculation) and records related to the use of corticosteroids. The cumulative corticosteroid dose was calculated with the sum of doses received in the last year divided by the number of days and was considered elevated when greater than 10mg / day. The calculation of the growth velocity (GV) was performed through the difference of heights in the interval of one year and expressed in centimeters per year (cm / year). The caloric intake of protein and calcium, phosphorus and vitamin D intake was carried out by a nutritionist through the registration of information in a 3-day food diary filled out by each patient or their caregiver. Results: in the 59 patients evaluated, 25.4% (15/59) presented lower BMD with a higher frequency in those diagnosed with CD; 44% (26/59) had disease activity in the last year and 42.4% (25/59) were on corticosteroid therapy with a high cumulative dose. It was observed that 62.5% (5/8) of patients with CD presenting low BMD were using a high cumulative dose of corticosteroid ($p = 0.01$) and 62.5% (5/8) presented low stature for age ($p = 0.005$). In patients with UC, there was a higher frequency of low GV (71.4%; 5/7) in those with low BMD ($p = 0.09$). There was a higher frequency of low calcium intake of vitamin D in patients with low BMD, short stature and low GV. Conclusion: the higher frequency of low BMD was found in patients with CD using high-dose corticosteroid therapy. Low stature was

more frequent in patients with CD and low BMD. Patients with UC and low BMD had a higher frequency of low GV.

Key words: Inflammatory Bowel Diseases. Crohn's Disease. Ulcerative Colitis. Bone Mineral Density. Children. Adolescents.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Esquema da ossificação endocondral	26
Figura 2 –	Eixo GH-IGF-1	28
Figura 3 –	Esquema da ação do RANKL, RANK e OPG	29
Figura 4 –	Gráficos de velocidade de crescimento	35
Figura 5 –	Recrutamento da amostra	40
Gráfico 1 –	Distribuição das idades dos pacientes	48
Gráfico 2 –	Distribuição das idades dos pacientes ao início dos sintomas	48
Gráfico 3 –	Densidade mineral óssea nos pacientes com Doença de Crohn	50
Gráfico 4 –	Densidade mineral óssea nos pacientes com Retocolite Ulcerativa	50
Quadro 1 –	Pacientes com Doença de Crohn	78
Quadro 2 –	Pacientes com Retocolite Ulcerativa	79
Quadro 3 –	Registro do diário alimentar de pacientes com Doença de Crohn	82
Quadro 4 –	Registro do diário alimentar de pacientes com Retocolite Ulcerativa	83
Tabela 1 –	Caracterização da amostra: variáveis biológicas e características clínicas	49
Tabela 2 –	Avaliação da DMO na Doença de Crohn	51
Tabela 3 –	Avaliação da DMO na Retocolite Ulcerativa	51
Tabela 4 –	Avaliação da ingestão dietética em relação a DMO baixa	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A/I	Índice altura para idade
CI	Colite indeterminada
CMO	Conteúdo mineral ósseo
DC	Doença de Crohn
DEA	Disfunção entérica ambiental
DII	Doenças inflamatórias intestinais
DMO	Densidade mineral óssea
DMOv	Densidade mineral óssea volumétrica
DP	Desvios padrões
DRI	Do inglês dietary reference intakes - consumo dietético de referência
DXA	Densitometria óssea
GC	Glicocorticoides
GH	Do inglês growth hormone – hormônio do crescimento
IGF-1	Do inglês insulin-like growth factor - fator de crescimento insulina símile
IGFBP	Do inglês insulin-like growth factor binding protein: proteína de ligação do IGF
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corporal
IMC/I	Índice IMC por idade
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPG	Osteoprotegerina
PCR	Proteína C reativa
RANK	Receptor ativador nuclear kappa beta
RANKL	Ligante do receptor ativador nuclear kappa beta
RCU	Retocolite ulcerativa
rhGH	Hormônio do crescimento humano recombinante
SUS	Sistema único de saúde
TGF- β	Fator de crescimento transformador beta
TGI	Trato gastrointestinal
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
VC	Velocidade de crescimento

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1	Introdução	18
2.2	A insuficiência do crescimento nas DII.....	19
2.3	O crescimento ósseo.....	25
2.4	DII e metabolismo ósseo.....	28
2.5	Efeitos colaterais da terapia com glicocorticoides	31
2.6	Métodos de avaliação do crescimento linear e do metabolismo ósseo	32
2.6.1	Índices Antropométricos.....	33
2.6.1.1	Altura para idade (A/I)	33
2.6.1.2	Velocidade de Crescimento	34
2.6.2	Densitometria óssea	35
2.6.3	Biomarcadores	36
2.7	Considerações finais	37
3	MÉTODOS	39
3.1	Locais do estudo	39
3.2	Delineamento do estudo	39
3.3	Definição de variáveis.....	40
3.3.1	Caracterização da casuística	40
3.3.2	Caracterização de fenótipo clínico.....	41
3.3.3	Atividade da doença	41
3.3.4	Uso de corticosteroide	41
3.3.5	Densidade mineral óssea (DMO).....	42
3.3.6	Altura para idade.....	42
3.3.7	Velocidade de crescimento	42

3.4	Operacionalização do estudo	43
3.5	Análise dos dados	45
3.6	Aspectos éticos.....	46
3.7	Limitações metodológicas	46
4	RESULTADOS	48
5	DISCUSSÃO	53
6	CONCLUSÃO.....	58
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
	REFERÊNCIAS.....	61
	APÊNDICE A – ARTIGO DE REVISÃO.....	67
	APÊNDICE B – FICHA DE CADASTRO NA PESQUISA	74
	APÊNDICE C – DIÁRIO ALIMENTAR.....	77
	APÊNDICE D - QUADRO 1: PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN.....	78
	APÊNDICE E - QUADRO 2: PACIENTES COM RETOCOLITE ULCERATIVA.....	79
	APÊNDICE F - QUADRO 3: REGISTRO DO DIÁRIO ALIMENTAR DE PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN	82
	APÊNDICE G - QUADRO 4: REGISTRO DO DIÁRIO ALIMENTAR DE PACIENTES COM RETOCOLITE ULCERATIVA	83
	ANEXO A – PCDAI	85
	ANEXO B – PUCAI.....	86
	ANEXO C – GRÁFICO DE VELOCIDADE DE CRESCIMENTO PARA MENINAS.....	87
	ANEXO D - GRÁFICO DE VELOCIDADE DE CRESCIMENTO PARA MENINOS.....	88
	ANEXO E – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA UFPE	89
	ANEXO F - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DO IMIP.....	94

1 INTRODUÇÃO

O início da minha atividade como preceptora da Residência Médica de Gastroenterologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) em 2015, recém-formada pelo mesmo programa e tão logo assumindo tamanha responsabilidade, foi um marco na mudança de perspectiva do meu olhar como médica clínica. Acompanhar os pacientes pediátricos no Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) e conhecer de perto o impacto de uma doença crônica na vida dessas crianças e adolescentes foi crucial para meu amadurecimento. Perceber as dificuldades além dos sintomas gastrointestinais e a angústia das famílias ao receberem o diagnóstico de uma doença incurável nos seus filhos é realmente tocante. Em meio aos momentos preciosos da infância perdidos em internamentos, exames, consultas e busca por tratamentos para melhor controle dos sintomas, fui muitas vezes surpreendida por perguntas que foram a primeira semente desta dissertação: “Por que o meu filho não cresce?”, “Ele está bem e sem sintomas, mas é o menor da turma da escola... isso é normal?”. Esses questionamentos das famílias e também dos pacientes provocaram em mim outras perguntas e dentre elas: o controle dos sintomas gastrointestinais é suficiente para estes pacientes? Como gastroenterologista pediátrica, o que mais posso fazer para melhorar a qualidade de vida dos meus pacientes com DII? O desafio estava lançado.

A preocupação com a saúde óssea desses pacientes veio, a princípio, pelo olhar mais objetivo da falha de crescimento. Contudo, ao aprofundar meus estudos em osteoimunologia nas DII, percebi que algo tão importante quanto “não crescer” e com maiores repercussões na idade adulta acometia parte considerável desses jovens que era a redução da massa óssea. No início, acreditava ser decorrente dos efeitos colaterais da corticoterapia. Porém, mesmo nos que estavam com doença em remissão, nos que não estavam em uso de corticosteroides, nos que aparentemente cresciam bem, alguns persistiam com baixa massa óssea.

Apesar dos avanços no tratamento das DII, o comprometimento da densidade mineral óssea e do crescimento linear permanece como uma das características marcantes dos pacientes pediátricos com este diagnóstico (ABRAHAM; MEHTA; EL-SERAG, 2012). O aumento na incidência de DII nas últimas décadas na população pediátrica chama atenção para a necessidade de acompanhamento rigoroso para identificar precocemente as falhas no crescimento. A preocupação com o crescimento é uma peculiaridade dos cuidados em Pediatria e os estudos

em adultos não abordam este tema. Em contrapartida, há muito mais estudos sobre a saúde óssea de pacientes adultos com DII. Avaliar a saúde óssea de crianças e adolescentes com DII para que se possa identificar o déficit de massa óssea de forma mais precoce é fundamental para a prevenção de agravos futuros ao tecido ósseo.

O pico de massa óssea de um indivíduo ocorre durante a infância e a adolescência. Essa fase da vida é, portanto, um período crítico de oportunidade, mas também de vulnerabilidade para a saúde óssea futura e qualquer alteração nutricional ou doença crônica durante esse período pode predispor o indivíduo acometido ao risco de doença óssea (LAAKSO et al., 2014).

Alguns estudos mostram o comprometimento da massa óssea nos pacientes com DII em todas as faixas etárias (LAAKSO et al., 2012, 2014; SETTY-SHAH; MARANDA; NWOSU, 2016), sinalizando que a via de reabsorção óssea é influenciada pelo processo inflamatório crônico. Porém, a associação da redução da massa óssea com a redução da velocidade de crescimento nos pacientes pediátricos com DII não é bem estabelecida. Há ainda poucos estudos sobre a saúde óssea realizados na população brasileira com DII e, até o momento, não temos conhecimento de estudo com a população do nordeste brasileiro e principalmente com crianças e adolescentes.

De fato, vários outros fatores em comum interferem na saúde óssea do paciente com DII e no seu crescimento. A ingestão dietética inadequada (seja por anorexia ou por má condição socioeconômica), o fenótipo clínico da DII (quadros mais graves com pior prognóstico para a saúde óssea), perdas gastrointestinais excessivas, má absorção de nutrientes, gasto energético elevado pelo processo inflamatório crônico e a resposta do organismo aos mediadores inflamatórios são alguns dos fatores principais (SANTOS; SILVA; SANTANA, 2014). Entretanto, é preciso reconhecer outras condições que não estão diretamente relacionadas à DII, mas que podem estar sobrepostas e comprometendo ainda mais o crescimento dessas crianças, tais como infecções e Enteropatia Ambiental, atualmente denominada Disfunção Entérica Ambiental.

A pouca informação sobre a saúde óssea em crianças e adolescentes brasileiros com DII, onde há influências ambientais diferentes das que ocorrem nos países onde é produzida a maioria das publicações sobre o assunto, é outro ponto que estimulou a elaboração de estudos direcionados para crianças e adolescentes com DII na nossa população e foi uma das motivações para a realização desta dissertação, cujo objetivo foi avaliar a saúde óssea de pacientes pediátricos com DII e a frequência de atividade da doença, déficits alimentares, falhas no crescimento e de corticoterapia em dose elevada nos pacientes com baixa DMO.

Esta dissertação é apresentada na forma de um capítulo de revisão da literatura, que serviu como base para a elaboração do artigo “Crescimento linear e metabolismo ósseo em pacientes pediátricos com doença inflamatória intestinal” (Ferreira PV, Cavalcanti AS, Silva GAP. Linear growth and bone metabolism in pediatric patients with inflammatory bowel disease. J Pediatr (Rio J). 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2018.11.00> - APÊNDICE A); capítulos de métodos, resultados, discussão e, concluindo o trabalho, um capítulo com as considerações finais.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Introdução

As DII são doenças crônicas, de etiologia multifatorial decorrente da interação de fatores genéticos, ambientais, imunológicos e da microbiota intestinal (SAIRENJI; COLLINS; EVANS, 2017). Caracterizam-se por uma reação inflamatória crônica no trato gastrointestinal (TGI) e são representadas por três entidades: a Retocolite Ulcerativa (RCU), a Doença de Crohn (DC) e a Colite Indeterminada (CI) (MELO et al., 2016). Apesar de alguns aspectos clínicos semelhantes, tais entidades acometem o TGI de forma distinta. A RCU e a CI caracterizam-se por um processo inflamatório confinado à mucosa do intestino grosso, tipicamente se iniciando no reto e estendendo-se de maneira contínua ao cólon, enquanto a DC pode afetar qualquer segmento do TGI, com envolvimento não homogêneo e com padrão inflamatório transmural (MELO et al., 2016). As DII são condições crônicas e incuráveis, mas com baixa letalidade. Embora sejam diagnosticadas em qualquer idade, a maioria dos novos diagnósticos ocorre na adolescência e no início da idade adulta (DURICOVA et al., 2014).

No Brasil, existem poucos estudos sobre os aspectos epidemiológicos das DII. A maioria deles apenas descreve as características clínicas dos pacientes e a frequência de internamentos hospitalares por DII sem referência à incidência e à prevalência dessas doenças em termos populacionais (VICTORIA; SASSAK; NUNES, 2009). Na faixa etária pediátrica, embora varie entre diferentes países, a tendência geral mostra um aumento das taxas de incidência e prevalência ao longo das últimas décadas e aproximadamente 25% dos pacientes com DII apresentam os sintomas antes dos 18 anos de idade (BENCHIMOL et al., 2011). A doença que tem início na infância foi associada à maior gravidade e extensão, tanto na DC quanto na RCU, e tem características peculiares que exigem uma visão diferenciada em relação à sua caracterização, conduta e prognóstico (DURICOVA et al., 2014).

O processo inflamatório crônico e recidivante presente na DII acarreta elevado gasto energético para o organismo infantil, além de comprometer a absorção de nutrientes (HILL, 2014). Dessa forma, a criança com DII é mais vulnerável à desnutrição crônica e pode apresentar dificuldade para crescer (SANTOS; SILVA; SANTANA, 2014). A assistência dessas crianças envolve não apenas o manejo terapêutico da DII com controle da inflamação, como também o cuidado com o crescimento característicos da faixa etária pediátrica (DEFILIPPIS; SOCKOLOW; BARFIELD, 2016).

O potencial comprometimento do crescimento na DII pediátrica é caracterizado na

Classificação de Paris (LEVINE et al., 2011). Com o objetivo de estabelecer padrões uniformes para a definição dos fenótipos da DII, a Classificação de Paris foi elaborada em 2011, categorizando a DC e a RCU de acordo com a idade de início, a extensão, o comportamento e a repercussão no crescimento. Em relação à avaliação do crescimento, a Classificação de Paris divide os pacientes em dois grupos: o primeiro com crescimento linear adequado para idade no momento do diagnóstico e posteriormente, e o segundo com comprometimento do crescimento linear (LEVINE et al., 2011).

A relevância do crescimento na classificação fenotípica da DII fundamenta-se na frequência do atraso do crescimento na DII. O atraso no crescimento é um problema comum em pacientes com diagnóstico de DII na infância e ocorre em 15% a 40% das crianças com DII, podendo preceder os sintomas clínicos por alguns anos (ABRAHAM; MEHTA; EL-SERAG, 2012; CEZARD et al., 2002). Embora a instituição do tratamento para controle da DII esteja associado a uma melhora do padrão de crescimento linear, uma proporção substancial de crianças permanece com baixa altura (CHOULIARAS et al., 2018).

Outro problema frequentemente encontrado nos pacientes com DII é a redução da densidade mineral óssea. Os mecanismos responsáveis pela perda óssea ainda são pouco compreendidos. Entre os diversos fatores sugeridos como envolvidos na patogênese da osteopenia nos pacientes com DII, estão a má absorção de cálcio e vitamina D causada pela inflamação da mucosa intestinal, o uso de corticosteroides e a atividade inflamatória da própria doença (ALI et al., 2009). O ganho insuficiente da massa óssea na puberdade pode ter consequências ao longo da vida e predispor a osteoporose no início da idade adulta.

O conhecimento acerca do metabolismo do tecido ósseo é de extrema importância para compreender os fatores responsáveis pela insuficiência do crescimento linear e pela redução da densidade mineral óssea nos pacientes pediátricos com DII. Nesta revisão, serão abordados dois aspectos principais: a insuficiência do crescimento na DII e a patogenia da perda de massa óssea, além de formas de avaliação do crescimento linear e da saúde óssea na população pediátrica.

2.2 A insuficiência do crescimento nas DII

A patogênese da DII ainda não é completamente esclarecida, embora já se saiba que a disfunção do sistema imunológico da mucosa desempenha um papel importante

(ABRAHAM; MEHTA; EL-SERAG, 2012). O TGI é continuamente exposto a uma variedade de antígenos (componentes proteicos de bactérias entéricas e alimentos). No entanto, a homeostase do intestino é mantida no estado fisiológico, isto é, sem o desenvolvimento de inflamação intestinal, suprimindo respostas imunes excessivas a antígenos estranhos. Tanto na imunidade inata como na imunidade adaptativa, a interrupção dos mecanismos reguladores pode levar a respostas imunes anormais aos antígenos entéricos e causar inflamação intestinal crônica (HISAMATSU et al., 2013).

A interação entre a microbiota e seus antígenos e a mucosa intestinal gera uma resposta inflamatória anormal em indivíduos geneticamente vulneráveis e cria condições favoráveis à desregulação imune e à ativação de cascatas inflamatórias (HOLD et al., 2014). O aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias e ativação da resposta imune mediada por células T resultará em agressão à mucosa intestinal de forma crônica (HISAMATSU et al., 2013).

O processo inflamatório das DII passa por períodos de exacerbação (atividade da doença) e de remissão (TAVARES et al., 2013). Nos períodos de atividade inflamatória, a mucosa intestinal exhibe alterações que se relacionam com a intensidade da agressão e a forma da doença. Os achados histopatológicos mostram a presença de infiltrado neutrofílico, criptite, abscessos de cripta, formação de granulomas, erosões, fissuras e destruição citoarquitetural da mucosa. A cicatrização pode levar à regeneração normal do tecido, ou evoluir com processos regenerativos anômalos com formação de criptas aberrantes, pólipos de regeneração, estenoses por tecido fibrosado e fístulas (BASS et al., 2015). Essas alterações inflamatórias e cicatriciais podem levar a aumento no número de hospitalizações, complicações clínicas como obstrução e perfuração intestinal, câncer e até a óbito, bem como a complicações nutricionais e prejuízo no crescimento (ABRAHAM; MEHTA; EL-SERAG, 2012).

Déficits nutricionais resultam da interação entre ingestão dietética inadequada, perdas gastrointestinais excessivas (enteropatia perdedora de proteínas), má absorção, aumento das necessidades nutricionais (gasto energético elevado pelo processo inflamatório crônico) e a resposta do organismo aos mediadores inflamatórios. A desnutrição provocada pela interação desses fatores tem repercussão no crescimento linear do paciente com DII (SANTOS; SILVA; SANTANA, 2014).

Problemas nutricionais são comuns em pacientes com doenças crônicas na infância. Na DII, as consequências desses agravos dependerão da localização do segmento intestinal acometido, da extensão, da gravidade e da presença de complicações. Pode haver retardo no crescimento, baixo peso e deficiências específicas de micronutrientes (HILL, 2014; SANTOS;

SILVA; SANTANA, 2014).

O atraso no crescimento linear, uma das consequências da inflamação e da desnutrição crônica, pode ser o único sintoma da atividade da doença (MOEENI; DAY, 2011). Ocorre em pacientes com DC, no momento do diagnóstico, com taxas que variam entre 10% e 56%, enquanto que em pacientes com RCU variam em torno de zero a 10% (ABRAHAM; MEHTA; EL-SERAG, 2012). LEE et al. analisaram 295 pacientes com DII diagnosticados entre um a 18 anos em uma coorte prospectiva e encontraram 22% com problemas no crescimento desde o diagnóstico, segundo o escore-z de altura para idade, dos quais 88% tinha diagnóstico de DC. Contudo, foi observado que o grupo das crianças com insuficiência no crescimento linear tinham pais que apresentaram escores-z de altura mais baixos quando comparados com pais de pacientes sem dificuldade de crescimento (LEE; FORBES, 2010). Há, dessa forma, interação entre vários fatores - vulnerabilidade genética, ambiente - e o estado de inflamação crônica da DII, levando a menores escores-z de altura para idade.

A DC, por acometer mais segmentos do TGI e de diferentes formas, tem em seus fenótipos de localização da doença ileal e ileocolônica, assim como nos fenótipos com comportamento estenosante e penetrante (mais graves), o maior prejuízo no crescimento e ganho de peso dos pacientes (SANDERSON, 2014). Com frequência, pacientes pediátricos com DII, principalmente aqueles com DC, apresentam alteração no estado nutricional e a desnutrição é comumente relatada. WISKIN et al. analisaram 55 crianças com DII e encontraram taxa de desnutrição de 7%, segundo critérios da OMS (WISKIN et al., 2011). Em um outro estudo, DONG et al. verificaram que o índice de massa corporal (IMC) é menor em pacientes com DII e tende a ser ainda menor naqueles com DC em relação aos com RCU (DONG et al., 2015). Tal resultado pode ser compreendido pelo potencial agravamento do intestino delgado na DC, levando também a problemas de má absorção dos nutrientes.

A ingestão dietética é reduzida principalmente durante a exacerbação aguda e deve-se à anorexia por saciedade precoce, à náusea ou ao medo dos sintomas de dor e diarreia desencadeados pela alimentação (DAY et al., 2012). A anorexia está relacionada principalmente à circulação sistêmica de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , que está aumentado na DII, e tem sido associado à diminuição do apetite e ao desenvolvimento de caquexia (desnutrição grave) (SAINI; NASSER; STEWART, 2006). Em um estudo que avaliou o estado nutricional de adolescentes com DC na cidade de São Paulo, observou-se que a ingestão calórica diária foi inferior ao recomendado em 50% dos pacientes com DC em atividade, em 3,5% daqueles com DC em remissão e em 5,7% dos controles (pacientes

saudáveis com mesma faixa etária). Do mesmo modo, nesse estudo, a frequência de deficiência de micronutrientes foi maior entre os pacientes com DC do que entre aqueles no grupo controle. Além disso, a ingestão de micronutrientes foi menor nos pacientes com DC em atividade do que naqueles com DC em remissão (COSTA et al., 2015).

Além da ingestão dietética reduzida, há prejuízo nutricional pelo aumento das perdas intestinais que ocorre pela enteropatia perdedora de proteínas observada em 70% das crianças e adultos e, mais frequentemente, em pacientes com DC (FURFARO; BEZZIO; MACONI, 2015). O sangramento e danos extensos às células intestinais devido à inflamação crônica e às ulcerações na mucosa tendem a aumentar as perdas de nitrogênio e resultam em hipoalbuminemia (CEZARD et al., 2002). O aumento das perdas intestinais é acompanhado ainda por má absorção, especialmente nos pacientes com DC que acomete o íleo. Observa-se neste grupo de pacientes uma maior prevalência de deficiência de vitaminas lipossolúveis, especialmente vitamina D (HRADSKY et al., 2017). PAPPÀ et al., analisaram 448 pacientes entre oito e 22 anos de idade com DII e observaram que a hipovitaminose D é prevalente em crianças e adolescentes. Foram descritos níveis séricos de 25-OH-vitamina D abaixo do ideal em 58,3% dos pacientes e níveis insuficientes ou deficientes em 20,1%. Porém, os autores concluíram que a prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes com DII é semelhante à da população geral e que os fatores de risco para deficiência desta vitamina são semelhantes aos de crianças e adolescentes saudáveis (PAPPÀ et al., 2011).

Devido ao aumento das perdas intestinais e da taxa metabólica ocasionado pela inflamação, ocorre o aumento da necessidade nutricional, principalmente nos períodos de atividade da DII. Contudo, há controvérsias sobre as reais necessidades nutricionais durante as fases de doença ativa e inativa. WISKIN et al., em um estudo que avaliou a relação entre a atividade da doença e o gasto energético de repouso em crianças com DII, não encontraram uma relação significativa entre os dois (WISKIN et al., 2009).

Embora não haja consenso no aumento da taxa metabólica e das necessidades nutricionais nos períodos de atividade inflamatória da DII, a presença da inflamação ativa se relaciona com a insuficiência do crescimento. O aumento dos níveis séricos das citocinas inflamatórias, especialmente interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6) assim como o TNF- α , interfere negativamente na velocidade de crescimento (GASPARETTO; GUARISO, 2014). Em um estudo retrospectivo que avaliou a velocidade de crescimento (VC) em pacientes adolescentes com DC em tratamento com infliximabe (anti-TNF- α), observou-se uma média de aumento da VC de 3,6 cm/ano antes do início do tratamento para 5,5 cm/ano após 6 meses de terapia

($p=0,003$), sugerindo haver melhora no crescimento com o controle da inflamação (MALIK et al., 2011).

Assim como o controle inadequado do processo inflamatório interfere negativamente no crescimento linear, comorbidades que podem se sobrepor à DII também têm seu papel na insuficiência do crescimento desses pacientes (CHOULIARAS et al., 2017). O aumento no número de hospitalizações, necessidades de procedimentos cirúrgicos de ressecção intestinal e até mesmo câncer são alguns exemplos (ABRAHAM; MEHTA; EL-SERAG, 2012).

No contexto de pacientes moradores de países em desenvolvimento, vale ressaltar ainda a possibilidade de outra condição que pode estar sobreposta à DII: a Disfunção Entérica Ambiental. A Disfunção Entérica Ambiental (DEA) ou Enteropatia Ambiental ou Enteropatia Tropical é uma desordem que ocorre entre os habitantes de ambientes com saneamento e higiene deficientes, frequentemente encontrados nos países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil e em particular a região nordeste. É causada pela ingestão de bactérias fecais em grandes quantidades por pessoas em situações socioambientais de risco. (HUMPHREY, 2009; MILLWARD, 2017).

Crianças que vivem em condições sanitárias precárias ingerem altas concentrações de bactérias fecais, que colonizam o intestino delgado e desencadeiam a DEA através de um processo mediado por células T. O intestino hiperpermeável facilita a translocação de micro-organismos, que desencadeiam as alterações metabólicas da resposta imune. Esta agressão provoca mudanças estruturais no intestino delgado que se caracterizam por atrofia vilositária, hiperplasia de criptas, aumento da permeabilidade da mucosa intestinal, infiltrado de células inflamatórias e má absorção (KORPE; PETRI, 2012). A DEA pode ser definida, portanto, como um distúrbio global da estrutura intestinal e da sua função que tem origem em fatores ambientais.

Quando essas mudanças coincidem com a redução da absorção intestinal, baixa ingestão alimentar e as altas demandas de crescimento, próprias da faixa etária pediátrica, pode haver falha do crescimento, que recebe o nome de *stunting*. Os mecanismos específicos pelos quais a DEA causa a insuficiência do crescimento são mal compreendidos, embora a ingestão calórica inadequada, as infecções recorrentes, a má absorção intestinal e a inflamação local e sistêmica provavelmente desempenhem papéis importantes (OWINO et al., 2016).

Semelhante às DII, a DEA resulta da ativação desregulada de células T na mucosa intestinal. A inflamação do intestino delgado está associada a altos níveis de proteína C reativa (PCR) e de citocinas que reduzem o apetite e a ingestão de alimentos além de

impedirem a produção e a ação dos fatores de crescimento. O aumento dos níveis séricos de IL-6 e TNF- α bloqueia a indução IGF-1 sérica, inibindo sua ação na placa de crescimento (DEBOER MD et al, 2016). A insuficiência do crescimento na DEA pode ser exacerbada pelo desenvolvimento de desnutrição aguda, consequência de infecções gastrointestinais e em outros sítios. O estresse da desnutrição aguda e a infecção concomitante ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e estimula o aumento do cortisol e da IGFBP que em combinação inibem a ação do IGF-1 e induzem a apoptose dos condrócitos na placa de crescimento (MILLWARD, 2017). Dessa forma, é possível que a DEA cause prejuízo ao crescimento linear em crianças e adolescentes através de mecanismos imunobiológicos semelhantes aos que ocorrem nas DII.

Em relação aos fatores genéticos associados a DII, a maioria dos genes relacionados à susceptibilidade para DC não foram associados ao retardo do crescimento. WINE et al., em estudo que avaliou crianças com DC e genótipo NOD2 que se associa ao acometimento do íleo, não encontraram correlação com o atraso ou insuficiência de crescimento (WINE, 2004).

LEVINE et al. avaliaram os efeitos dos polimorfismos do promotor do TNF no atraso do crescimento em crianças com DC. Eles relataram que os pacientes portadores de polimorfismos promotores do TNF com perda de função (ou seja, menos TNF) apresentaram maiores escores-z da altura média e tinham menor probabilidade de desenvolver atraso no crescimento (LEVINE et al., 2005).

RUSSELL et al. avaliaram 299 crianças escocesas (200 com DC, 74 com RCU e 25 com CI) e verificaram que os doentes com o haplótipo OCTN1 / OCTN2 da suscetibilidade à doença do locus IBD5 tinham significativamente maior probabilidade de serem mais baixos (RUSSELL et al., 2006).

Além da insuficiência do crescimento, crianças com DII estão em risco de atraso na maturação puberal e comprometimento da massa óssea. O aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, atraso na puberdade, má absorção e o uso de corticosteroides são fatores de risco para saúde óssea subótima nesta população. Estudos em crianças com DII no momento do diagnóstico demonstraram metabolismo ósseo alterado devido a fatores inflamatórios, nutricionais e hormonais subjacentes (LAAKSO et al., 2012).

O intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de DII também se relacionar com o grau de atraso do crescimento (SANDERSON, 2014). HOOD et al., em estudo retrospectivo de pacientes cujos diagnósticos de DII ocorreram antes dos 16 anos de idade, observaram que pacientes diagnosticados nas fases pré-púbere ou púbere são mais vulneráveis ao atraso puberal e de crescimento e, conseqüentemente, ao comprometimento da

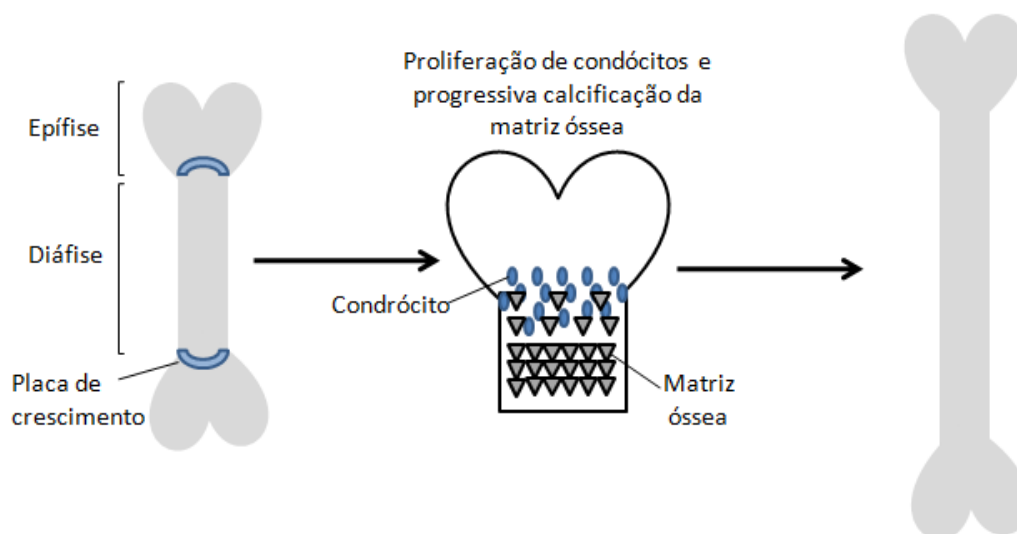
altura final, principalmente se o diagnóstico acontece antes dos estágios 1 e 2 de Tanner (HOOD; COHEN; LEE, 2011). Outro estudo que verificou esta associação com atraso do crescimento, através de um modelo animal, avaliou ratos transgênicos com fenótipo de DII que se assemelha à RCU de início precoce. Observou-se que os filhotes transgênicos com colite moderada a grave já divergiam sua curva de crescimento dos filhotes controle (sem colite) entre oito e 13 semanas de vida (NAGY et al., 2016), corroborando com o que se observa em crianças que apresentam maior comprometimento da altura e cujo início da DII ocorreu precocemente.

O atraso puberal, outra consequência da desnutrição crônica, também se relaciona à insuficiência no crescimento (CAMERON et al., 2017). O momento da puberdade é importante para o crescimento linear tanto por ser a fase onde ocorre o pico de velocidade de crescimento quanto pela participação dos hormônios sexuais na regulação da massa óssea. Embora o atraso na puberdade, teoricamente, resulte na preservação do potencial de crescimento, o que se observa nos pacientes com DII é um pico de crescimento insuficiente e subsequentes alturas finais mais baixas assim como menores acúmulos de massa óssea ao final da puberdade (DEBOER; DENSON, 2013).

2.3 O crescimento ósseo

O crescimento dos ossos longos ocorre através da ossificação endocondral, na qual duas regiões principais sofrerão a ossificação: o corpo cilíndrico do osso longo, chamado de diáfise, e as extremidades que correspondem as epífises. Entre a epífise e a diáfise existe uma região de cartilagem, conhecida como cartilagem de crescimento, que possibilitará a invasão da matriz óssea, levando à formação de mais osso (Figura 1). O mecanismo de ossificação endocondral começa na superfície da cartilagem, onde as células mesenquimatosas se diferenciam em osteoblastos, passando a sintetizar uma matriz orgânica que, posteriormente, se mineraliza. Nesse processo, os osteoclastos desempenham papel importante pois efetuam a reabsorção de tecido ósseo, enquanto novo tecido ósseo é formado pelos osteoblastos. Dessa forma, o processo de crescimento de um osso depende da ação conjunta de reabsorção de osso preexistente e da deposição de novo tecido ósseo. Para haver aumento de diâmetro de um osso longo, é preciso haver a reabsorção da camada interna da parede óssea, enquanto na parede externa deve ocorrer deposição de mais tecido ósseo (CLARKE, 2008).

Figura 1 - Esquema da ossificação endocondral na placa de crescimento do osso longo, levando ao crescimento longitudinal.



Fonte: a autora.

O crescimento linear ocorre até que se atinja a idade adulta quando a cartilagem de crescimento também sofre ossificação e o crescimento do osso em comprimento cessa. Depois que o osso atinge seu tamanho e forma adultos, o tecido ósseo é constantemente destruído e um novo tecido é formado em seu lugar, um processo conhecido como remodelação. A remodelação, além de permitir a renovação constante do tecido ósseo, permite também que o osso sirva como reserva de cálcio para o corpo (CLARKE, 2008).

O osso é constituído de uma parte orgânica e de outra inorgânica. A matriz orgânica é formada de colágeno, proteoglicanas e glicoproteínas adesivas, e a inorgânica por cálcio, fósforo e em menor quantidade, bicarbonato, magnésio, potássio, sódio e citrato. A união do fosfato e do cálcio forma cristais com estrutura de hidroxiapatita que, associados às fibras colágenas, fornecem a resistência e dureza características do tecido ósseo (ANDIA; CERRI; SPOLIDORIO, 2006).

O crescimento e a remodelação do tecido ósseo dependem do consumo adequado de proteínas, cálcio e fósforo (para formação da matriz óssea), vitamina D para a absorção do cálcio, e também da ação de hormônios: a calcitonina produzida pela tireoide (inibe a atividade osteoclástica e acelera a absorção de cálcio pelos ossos); o paratormônio sintetizado pelas paratireoides (aumenta a atividade e o número de osteoclastos, elevando a taxa de cálcio na corrente sanguínea); hormônios sexuais (estimulam a atividade osteoblástica, promovendo o crescimento de novo tecido ósseo) e o hormônio do crescimento (ANDIA; CERRI; SPOLIDORIO, 2006; CLARKE, 2008).

A vitamina D desempenha papel na estimulação da mineralização da matriz óssea. Após a absorção ou produção de vitamina D na pele, o fígado sintetiza 25-OH vitamina D e os rins subsequentemente produzem 1,25-(OH)₂ vitamina D (biologicamente ativa). Essa fração ativa estimula a absorção intestinal de cálcio e fósforo e também promove diferenciação e estimula a expressão de osteoblastos (CLARKE, 2008). Hradsky et al., em estudo que avaliou mudanças na densidade óssea volumétrica após a suplementação de vitamina D, em uma coorte de pacientes pediátricos com DII, observaram melhora da densidade mineral óssea trabecular após reposição diária de 2000 UI de vitamina D por um período de um ano ($p = 0,0001$) (HRADSKY et al., 2017).

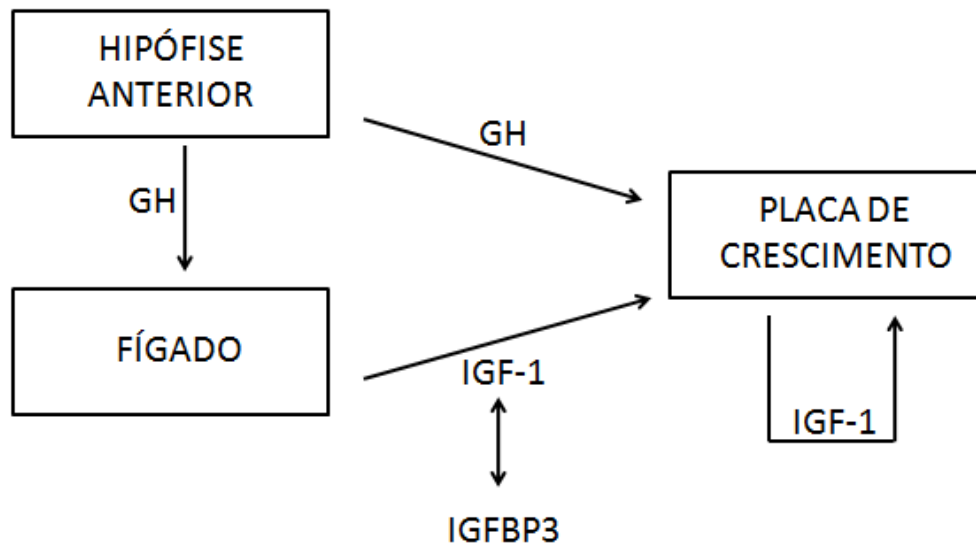
No que diz respeito à regulação hormonal do crescimento, o hormônio do crescimento (GH – do inglês *growth hormone*) atua promovendo o crescimento ósseo linear ao longo da infância e da adolescência e seu papel já é bem estabelecido (SANDERSON, 2014). O GH é secretado pela hipófise anterior e atua no fígado estimulando a produção de fator de crescimento insulina símile (IGF-1) que, por sua vez, atua na placa de crescimento na epífise óssea, aumentando a proliferação de condrócitos (WONG et al., 2016).

Além disso, o GH tem uma ação direta sobre a placa de crescimento, aumentando a sua sensibilidade ao próprio GH e produzindo IGF-1 local. O IGF-1 liga-se a sete proteínas de ligação do IGF (IGFBP), que modulam a sua biodisponibilidade. A proteína principal que se liga ao IGF-1 no ser humano é IGFBP-3 e aumenta a disponibilidade de IGF-1 (Figura 2) (WONG et al., 2016).

As citocinas inflamatórias nas DII agem diminuindo a transdução do sinal do GH no fígado; diminuindo os níveis de IGFBP-3 e dessa forma reduzindo a disponibilidade de IGF-1; tornando a placa de crescimento menos sensível ao IGF-1 e alterando a transdução de sinal do GH nos condrócitos da placa de crescimento (SANDERSON, 2014). Há também resistência periférica ao GH adquirida ao nível do receptor de GH e caracteriza-se por baixos níveis séricos de IGF-1 que são compensados pelo aumento da produção de GH na hipófise (SHAMIR; PHILLIP; LEVINE, 2007). Portanto, pacientes com DII têm, habitualmente, níveis séricos de GH normais, mas os receptores de GH não são ativados de forma eficaz. Entretanto, um ensaio clínico controlado e randomizado em crianças com DC e retardo do crescimento mostrou que a reposição de hormônio do crescimento humano recombinante (rhGH) melhorou o crescimento linear, embora durante um curto período de seis meses (WONG et al., 2011)

Figura 2 - Eixo GH-IGF-1: GH produzido na hipófise anterior estimula produção de IGF-1 nos hepatócitos que vai atuar na proliferação de condrócitos na placa de crescimento. A

presença de IGFBP3 regula a disponibilidade do IGF-1. Há ainda ação autócrina do IGF-1 na placa de crescimento.



Fonte: a autora.

2.4 DII e metabolismo ósseo

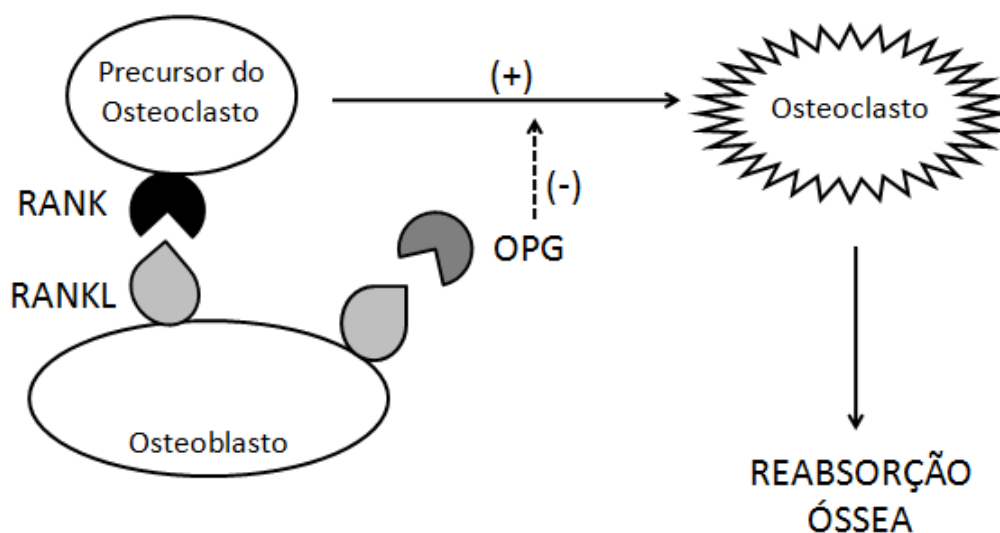
A massa óssea depende do equilíbrio do processo de remodelação óssea, ou seja, da dinâmica balanceada entre a atividade dos osteoblastos e osteoclastos, firmemente controlada pelo sistema imune (DAR; AZAM, 2018). A formação do osso envolve a proliferação e migração das células osteoprogenitoras e a diferenciação dos osteoblastos. Mas, se este balanço ocorrer em favor da atividade dos osteoclastos, haverá reabsorção óssea (OKAMOTO et al., 2017).

O osso é um tecido em constante renovação em indivíduos saudáveis com regulação do sistema imunológico. Tanto as células do tecido ósseo quanto as do sistema imune são derivadas de progenitores comuns da medula óssea. Os osteoblastos são derivados de células mesenquimais e são responsáveis pela síntese de proteínas da matriz óssea, que são excretadas e depois depositadas entre os osteoblastos e a superfície óssea. Esta matriz recém-formada, que ainda não está calcificada, é denominada como osteoide e sua mineralização ocorre em aproximadamente 10 dias após sua deposição. Os osteócitos são derivados de osteoblastos que ficam aprisionados na matriz óssea. Já os osteoclastos são derivados de células

precursoras hematopoiéticas que, sob a influência de sinais específicos, se diferenciam em osteoclastos maduros (osteoclastogênese) (DAR; AZAM, 2018).

Algumas citocinas participam do metabolismo ósseo tais como IL-1, IL-6 e TNF- α que estimulam a atividade dos osteoclastos de forma autócrina. Há também a participação do RANKL (ligante do receptor ativador nuclear kappa beta - da família do TNF), que se liga aos receptores transmembrana RANK (receptor ativador nuclear kappa beta) dos osteoclastos, induzindo a osteoclastogênese, e da osteoprotegerina (OPG) que regula negativamente a formação e ativação dos osteoclastos, interrompendo a ligação RANK-RANKL por se ligar ao RANKL. A OPG é produzida primariamente pelos osteoblastos e seus precursores, mas também pode ser produzida pelas células B e células dendríticas (Figura 3). Em contrapartida, o fator de crescimento transformador (TGF- β) produzido pelos osteoblastos e células da medula óssea, é o mais abundante dos fatores de crescimento armazenado no osso e estimula a formação óssea, como também inibe a diferenciação, formação e atividade dos osteoclastos maduros (GUERRINI; TAKAYANAGI, 2014).

Figura 3 - Esquema da ação do RANKL, RANK e OPG no processo de regulação da osteoclastogênese e reabsorção óssea.



Fonte: a autora.

Em condições fisiológicas, a formação de osteoclastos é ditada pela interação de RANKL com seu receptor RANK. Enquanto altos níveis de RANKL é potencialmente osteoclastogênico, baixos níveis de RANKL podem realmente aumentar a formação óssea. O aumento em excesso de RANKL, que é, tipicamente, o evento crucial que rege a reabsorção

óssea, é regulado negativamente pela OPG. Ou seja, a ligação de RANKL à OPG limita a osteoclastogênese e por consequência diminui a reabsorção óssea (GUERRINI; TAKAYANAGI, 2014).

Contudo, uma série de citocinas inflamatórias pode contribuir para a perda óssea. A expressão de RANKL é induzida por IL-1, IL-6, IL-11, IL-17 e TNF- α que não só aumentam a expressão do RANKL, como também induzem a liberação da forma de RANKL solúvel e suprimem a produção de OPG. Estes mecanismos ocorrem em muitas doenças autoimunes e inflamatórias (MBALAVIELE et al., 2017; OKAMOTO et al., 2017).

Os níveis séricos de muitas interleucinas pró-inflamatórias (incluindo IL-1, IL-6 e TNF- α) estão aumentados na DII, favorecendo o caminho da reabsorção óssea. A chave do mecanismo regulatório da diferenciação e atividade osteoclástica estaria portanto na relação do RANKL e OPG. O aumento dos níveis de OPG pode representar uma resposta homeostática contínua, tentando reverter a osteoclastogênese e assim manter a massa óssea normal (ALI et al., 2009).

Em adultos com DII, a osteopenia é encontrada em taxas que variam de 40% a 75%, enquanto a frequência de osteoporose varia de 2% a 30%, dependendo do grupo estudado (LORA et al., 2005). As alterações na relação RANKL/OPG podem ser responsáveis pela perda óssea em pacientes com DII, levando à osteopenia e à osteoporose (ALI et al., 2009). Em um estudo caso-controle que dosou níveis de OPG e RANKL em pacientes com DII, foi observado que níveis de OPG estavam elevados 2,4 vezes na DC e 1,9 vezes na RCU, enquanto os níveis de RANK não foram significativamente diferentes nos pacientes com DII em comparação com controles saudáveis. Contudo, uma correlação negativa significativa foi encontrada entre os níveis plasmáticos de OPG e a densidade mineral óssea, sugerindo que a perda óssea na DII está associada a alterações no sistema RANK /OPG (BRIOT et al., 2017; MOSCHEN et al., 2005).

O aumento das interleucinas pró-inflamatórias na DII é muitas vezes controlado com medicações anti-inflamatórias, dentre elas os corticosteroides. O uso de corticosteroides desempenha um papel importante na perda óssea. Quase 35% dos pacientes com DII recebem corticosteroides dentro de um ano após diagnóstico. O risco de osteoporose é duas vezes maior em pacientes que usam corticosteroides. A maior perda óssea anual de 5 a 10% está relacionada ao uso de altas doses de corticosteroides prescritos durante uma recidiva da DII, o que significa que tanto a inflamação descontrolada quanto a necessidade de corticosteroides estão associadas à perda da massa óssea (BRIOT et al., 2017).

2.5 Efeitos colaterais da terapia com glicocorticoides

Dentre as ações dos glicocorticoides (GC) sobre hormônios e citocinas responsáveis pelo crescimento linear dos ossos destacam-se: diminuição da secreção de GH por mecanismo de feedback negativo; redução da bioatividade do IGF-1 sem diminuição da concentração sérica do mesmo; queda nos pulsos das gonadotrofinas, levando ao atraso puberal e do estirão do crescimento (RIBEIRO et al., 2015). Além desses efeitos, os GC atuam diretamente nas células ósseas inibindo a replicação das células da linhagem osteoblástica e induzindo apoptose de osteoblastos maduros e osteócitos. Adicionalmente, estimulam a osteoclastogênese, aumentando a expressão do RANKL e diminuindo a expressão de OPG nas células osteoblásticas (DONATTI et al., 2011).

Embora os GC possam suprimir o crescimento ósseo, a diminuição da altura já no momento do diagnóstico de DII demonstra que este resultado é uma consequência da doença e não apenas um efeito adverso do tratamento. Vários estudos não encontraram um efeito independente dos GC sobre o crescimento, especialmente com o tratamento de curta duração ou baixas doses e reforçam a hipótese de que a gravidade da DII é muito mais importante como fator de risco para o atraso no crescimento (MOUZAN et al., 2016; SHAMIR; PHILLIP; LEVINE, 2007). Um estudo longitudinal que avaliou a densidade mineral óssea volumétrica (DMOV) em crianças com DC verificou déficits substanciais na DMOv trabecular já ao diagnóstico, e a terapia com GC não foi associada à perda óssea (DUBNER et al., 2009). Outro estudo em crianças com DC evidenciou que a terapia imunossupressora com infliximabe (imunobiológico), GC e metotrexate e o consequente controle da inflamação, com redução dos níveis séricos de IL-6 e TNF- α e aumento do IGF-1, foi associado ao aumento da altura. Desta forma, sugere-se que mecanismos inflamatórios contribuem para o atraso de crescimento na DC (THAYU et al., 2010).

Outro ponto relevante é que as doses diárias e cumulativas de GC, e o tempo de duração do tratamento são fatores muito importantes na patogênese da redução da massa óssea nos pacientes (ZHANG; MILOJEVIC, 2017). A dose cumulativa é calculada somando-se a quantidade de GC administrada ao paciente dividida pelo período de duração do tratamento e geralmente é reportada em miligramas por quilograma por dia (mg/kg/dia) ou por miligramas por metro quadrado de superfície corpórea por dia (mg/m²/dia) (RIBEIRO et al., 2015).

Em um estudo retrospectivo para analisar o impacto a longo prazo da prednisona no crescimento e na DMO em crianças com síndrome nefrótica ao longo de 10 anos, foi

observado que o crescimento e a DMO estavam negativamente associada à dose cumulativa de GC ($p = 0,001$ e $p = 0,037$, respectivamente). Um maior impacto sobre o crescimento foi observado com doses acima $0,2 \text{ mg/kg/dia}$ com menor altura final (RIBEIRO et al., 2015).

Harrington et al. avaliaram um grupo de 15 crianças em uso crônico de corticoterapia para tratamento de doenças reumatológicas através de biópsia do osso trans-ilíaco. A avaliação da dose média de prednisona de foi de $14,1 \pm 6,2 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$. As análises histomorfométricas demonstraram diminuição significativa na espessura trabecular ($p = 0,01$), espessura osteoide ($p < 0,01$), superfície osteoblástica ($p = 0,02$) e aumento da separação trabecular ($p = 0,04$) em comparação com dados normativos publicados para a idade. A gravidade do déficit trabecular foi correlacionada com a dose de glicocorticoide (HARRINGTON et al., 2016)

Outro estudo retrospectivo avaliou 34.665 pacientes adultos do sexo masculino com RCU e com história de fraturas ósseas e observou que a prevalência de baixa DMO foi maior do que o relatado para a população masculina em geral. Foi encontrada uma forte correlação entre o uso cumulativo de corticosteroides e o risco de baixa DMO (KHAN et al., 2013).

2.6 Métodos de avaliação do crescimento linear e do metabolismo ósseo

A avaliação do crescimento é fundamental para o acompanhamento do paciente pediátrico e em especial naqueles com doença crônica como a DII. Um crescimento deficiente pode ser a única manifestação da atividade da DII. Durante os períodos de atividade, espera-se uma velocidade de crescimento mais baixa seguida de crescimento compensatório (*catch-up*) na fase de remissão. Portanto, a criança com DII deve ser medida regularmente. As medidas antropométricas não são difíceis de realizar, mas é importante utilizar os parâmetros de crescimento apropriados para idade e sexo (MEAZZA; BOZZOLA, 2011).

Paralelamente à maturação e crescimento linear do esqueleto, a densidade mineral óssea (massa óssea) também aumenta durante o desenvolvimento da criança. Esse processo de ganho de massa óssea desenvolve-se desde o nascimento até atingir um pico máximo ao final da adolescência ou início da vida adulta, ao término da maturação esquelética (GILSANZ; WREN, 2007). Acompanhar o acúmulo de massa óssea nos pacientes pediátricos com DII é tão importante quando a avaliação antropométrica. Através de densitometria óssea, método seguro, com baixa radiação para o paciente, boa reprodutibilidade, não invasivo e rápido, podemos medir a massa óssea com grande precisão.

Como forma de ampliar a avaliação do metabolismo ósseo, pode-se utilizar a dosagem de biomarcadores. Biomarcadores são características que podem ser objetivamente medidas e avaliadas como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica. São uma ferramenta útil de apoio ao diagnóstico, mas é fundamental ter em mente que não são uma medida do parâmetro do interesse real (BERNS; DÉMOLIS; SCHEULEN, 2007). Ou seja, nem sempre se correlacionam com o benefício clínico que deseja ser avaliado, mas podem ser utilizados para avaliar parte de um processo. A principal questão é, portanto, determinar a relação entre o biomarcador mensurável e os parâmetros clínicos relevantes (STRIMBU; TAVEL, 2011).

2.6.1 Índices Antropométricos

O principal índice antropométrico utilizado para avaliar crescimento linear é a altura para idade. De um modo geral, estudos que definem a falha do crescimento linear com base apenas na altura para idade podem subestimar o crescimento de algumas crianças, uma vez que pacientes com alturas relativamente normais podem ter crescido muito mal durante um período de tempo. Como o que ocorre nas crianças com DII que diminuem a velocidade de crescimento (VC) nos períodos de atividade da doença e tendem a melhorá-la quando a doença entra em remissão. O cálculo da VC facilita a identificação da trajetória de crescimento de uma criança ao longo do tempo e a avaliação de desvios potenciais do normal (ROGOL; HAYDEN, 2014). Dessa forma, utilizar tanto a altura para a idade quanto a velocidade de crescimento pode proporcionar uma melhor avaliação do crescimento linear.

2.6.1.1 *Altura para idade (A/I)*

É o índice que melhor indica o efeito cumulativo de situações adversas sobre o crescimento da criança. É considerado o indicador mais sensível para aferir a qualidade de vida de uma população (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2011).

A Organização Mundial de Saúde (OMS), define um intervalo dentro de 2 desvios-padrões (DP) abaixo e acima da média como padrão para identificar crianças com crescimento normal. Esses limites correspondem aos percentis 2.3 ou 97.7 ao invés dos percentis 5 e 95 como em muitas tabelas de crescimento mais antigas. Nas curvas de crescimento da OMS, um ponto de corte de 2 ou mais DP abaixo da média é usado para identificar crianças com baixa

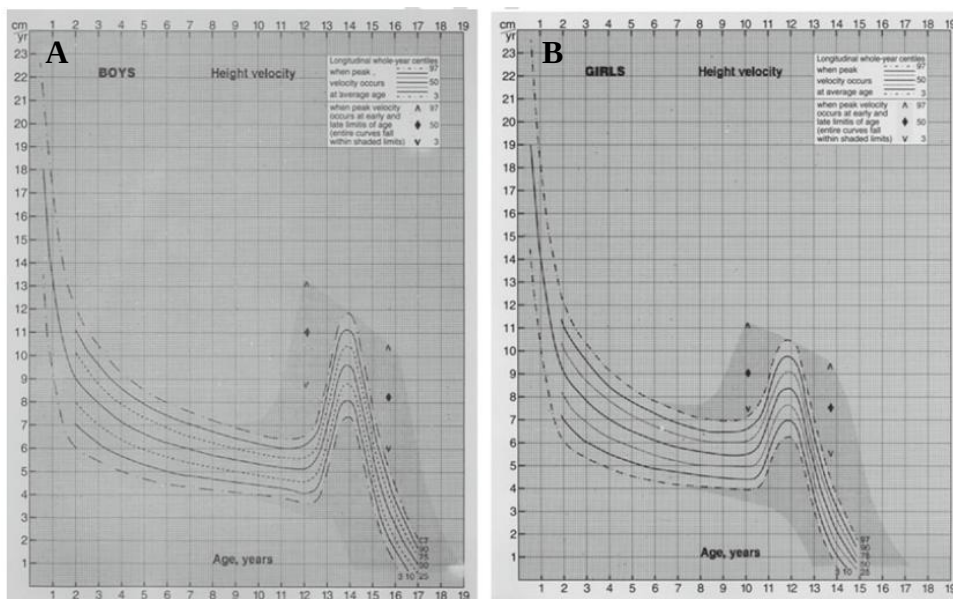
altura para a idade. Registros de 2 DP acima da média identificam crianças altas para a idade (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2011).

2.6.1.2 Velocidade de Crescimento

A VC é uma variável derivada da medida da altura em diferentes momentos e representa o crescimento durante um período fixo. É calculada como a diferença entre duas medidas de comprimento ou estatura dividida pelo intervalo de tempo entre as duas medições e geralmente é expressa em centímetros por ano (cm/ano). O intervalo mínimo de tempo para a aferição das duas medidas recomendado é de 6 meses. Após o cálculo, coloca-se o valor no gráfico de velocidade de crescimento para a idade (como é uma diferença de aferições em dois momentos, o ponto no gráfico deve ser inserido no intervalo médio entre as duas idades de aferição) (MEAZZA; BOZZOLA, 2011).

Tanner et al. publicaram em 1966 os primeiros gráficos VC para meninos e meninas (Figura 4). Desde então, têm sido amplamente utilizados e ainda hoje são os gráficos de referência mais usados em todo o mundo para avaliação de VC. As crianças e adolescentes devem, idealmente, crescer no mesmo percentil para VC, em torno do 50º percentil e não abaixo do 25º percentil ou acima do 75º percentil (TANNER; WHITEHOUSE; TAKAISHI, 1966a, 1966b)

Figura 4 - Gráficos de velocidade de crescimento. No painel A, são mostradas curvas de velocidade de crescimento para meninos e no painel B para meninas. Os 3º, 5º, 25º, 50º, 75º, 90º e 97º percentis estão representados. A área sombreada mostra quando ocorre um pico de velocidade em um limite de idade anterior ou posterior, durante o desenvolvimento da puberdade.



Fonte: Retirado de MEAZZA; BOZZOLA, 2011. Adaptado de TANNER et al, 1966.

2.6.2 Densitometria óssea

Identificar indivíduos com baixa massa óssea já no início da vida pode ser uma estratégia importante para que medidas preventivas e terapêuticas sejam tomadas, com o intuito de otimizar o ganho de massa óssea e promover o crescimento saudável do esqueleto. Apesar desse interesse, existem várias peculiaridades na avaliação do indivíduo em crescimento que fazem dela um desafio e que precisam ser reconhecidas e discutidas. A absorciometria por duplo feixe de raios-X ou densitometria óssea (DXA), método mais utilizado para avaliar a densidade mineral óssea (DMO) e a massa óssea ou conteúdo mineral ósseo (CMO), é considerada o “padrão-ouro” (SPECKER; SCHOENAU, 2005).

A DXA é um método que apresenta como vantagens ser amplamente disponível no nosso meio, ser de rápida execução e ter boa precisão. Além disso, utiliza baixos níveis de radiação ionizante. As três principais limitações da DXA em crianças e adolescentes são: a carência de bancos de dados normativos robustos; a falta de desfechos clínicos significativos relacionados às medidas densitométricas e as imprecisões e os artefatos decorrentes das variações de tamanho e composição corporais relacionadas ao crescimento (GILSANZ; WREN, 2007).

A interpretação das medidas densitométricas é muito mais complexa no indivíduo em crescimento do que nos adultos (KALKWARF et al, 2014). Por esse motivo, em 2013, a *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) revisou diretriz específica para

realização e interpretação da densitometria em crianças e adolescentes e fez as seguintes recomendações (CRABTREE et al., 2014):

- Os locais recomendados para a avaliação densitométrica na criança são a coluna lombar (CL) entre a região L1 e L4 e o corpo total (CT) (preferencialmente excluindo a cabeça na criança pequena).
- As variáveis densitométricas devem ser expressas em desvios-padrão (escores-z e não escores-t, como no adulto), indicando a diferença em relação ao valor médio da população saudável da mesma idade e gênero.
- Baixo CMO ou baixa DMO são definidos quando o escore-z é menor ou igual a -2 DP para idade, gênero, etnia e/ou para o tamanho corporal, quando apropriado.
- O diagnóstico de osteoporose na criança não deve ser realizado baseando-se apenas nos resultados da DXA, ou seja, na ausência de evidência clínica de fragilidade óssea. Quando o escore-z é menor ou igual a -2 DP, mas nenhuma história relevante de fratura está presente, o termo baixo conteúdo mineral ósseo ou baixa densidade mineral óssea para a idade (ou para altura, quando for feito o ajuste) deve ser utilizado.
- Considera-se história de fratura clinicamente significativa quando pelo menos um dos critérios é preenchido: duas ou mais fraturas de ossos longos até os 10 anos de idade; três ou mais fraturas de ossos longos em qualquer idade até os 19 anos; uma ou mais fraturas compressivas de vértebra. O último critério faz o diagnóstico de osteoporose independentemente da DXA.
- Em crianças com distúrbios do crescimento ou atraso na maturação esquelética, as medidas densitométricas (CMO e DMO de coluna lombar e corpo total) devem ser ajustadas para prevenir interpretações equivocadas. Para a coluna, o ajuste deve ser feito estimando-se a DMO_v ou utilizando-se o escore-z para a altura. Para o corpo total, o ajuste deve ser feito utilizando-se o escore-z para a altura.

2.6.3 Biomarcadores

Os marcadores bioquímicos do *turnover* ósseo podem ser utilizados para avaliar as taxas de formação e reabsorção ósseas que refletem a atividade osteoblástica e osteoclástica respectivamente. O principal sistema envolvido no desenvolvimento da osteopenia/osteoporose na DII e em outras doenças inflamatórias é provavelmente o RANK/RANKL/OPG (ALI et al., 2009).

A ligação do RANKL ao RANK induz a diferenciação de precursores de osteoclastos. O RANKL aumenta a atividade de reabsorção de osteoclastos, prolongando sua sobrevivência por suprimir a apoptose. Como controle para manter o equilíbrio, os osteoblastos produzem OPG que naturalmente se liga ao RANKL para inibir a ativação dos osteoclastos e protege contra perda óssea. Os estados inflamatórios crônicos mediados por citocinas produzidas por células T afetam o equilíbrio entre os osteoblastos e osteoclastos. As células T ativadas produzem RANKL que desencadeia diretamente a perda óssea através da indução e ativação de osteoclastos pelo RANK (LIMA, 2015).

Dessa forma, a razão OPG/RANKL pode ser útil para determinar a taxa de reabsorção óssea em vários estados patológicos, especialmente em doenças inflamatórias. Um estudo que comparou 35 crianças com diagnóstico de fibrose cística e 35 controles saudáveis com idade entre cinco e nove anos encontrou nível sérico de OPG menor e de RANKL quase duas vezes maior nos pacientes com fibrose cística do que nos controles. A proporção de OPG para RANKL foi cerca de duas vezes menor em crianças fibrocísticas, concluindo que ocorre um desequilíbrio entre a formação óssea e os processos de reabsorção nos casos estudados (AMBROSZKIEWICZ et al., 2013).

Moschen et al. encontraram uma correlação negativa significativa entre os níveis plasmáticos de OPG e a densidade mineral óssea em pacientes com RCU e DC, sugerindo que a perda óssea na DII está associada a alterações no sistema RANK/RANKL/OPG (MOSCHEN et al., 2005). Em outro estudo que avaliou o impacto da terapia com adalimumabe no metabolismo ósseo de pacientes com DC, encontrou-se redução dos níveis séricos de RANKL após o início do tratamento, mostrando melhora nos marcadores de reabsorção óssea (VEERAPPAN et al., 2015).

2.7 Considerações finais

A DII pode comprometer a saúde óssea e o crescimento e este comprometimento pode se refletir em três desfechos principais: redução da DMO, baixa estatura, baixa VC. Esses desfechos compartilham alguns fatores causais, mas apresentam modelos explicativos distintos.

A redução da DMO, que se traduz como osteopenia, apresenta como principais fatores envolvidos em sua patogênese a ingestão dietética inadequada associada à má absorção de

cálcio e vitamina D causada pela inflamação da mucosa intestinal, o uso de corticosteroides e a atividade inflamatória da própria doença (ALI et al., 2009).

A atividade da DII também está associada à baixa VC, à ingestão dietética inadequada e ao aumento das necessidades nutricionais (gasto energético elevado pela inflamação) (SANTOS; SILVA; SANTANA, 2014). Durante os períodos de atividade, espera-se uma queda na VC que pode voltar ao normal para a idade nas fases de remissão da DII.

O conjunto dessas alterações, pode se apresentar como uma seqüela no crescimento linear caracterizada pela baixa estatura para a idade, uma das consequências da desnutrição crônica (MOEENI; DAY, 2011).

3 MÉTODOS

3.1 Locais do estudo

A coleta de dados foi realizada no ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), entre março e outubro de 2018. O IMIP, situado na cidade do Recife, é um hospital terciário filantrópico que atua nas áreas de assistência médico-social, ensino, pesquisa e extensão comunitária, voltado principalmente para o atendimento da população mais carente do estado de Pernambuco e adjacências. É um complexo hospitalar reconhecido como um dos centros mais importantes do país que presta atendimento exclusivamente ao SUS, sendo centro de referência assistencial em diversas especialidades médicas.

O ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do IMIP é um serviço de referência que assiste crianças com diagnóstico de DII do estado de Pernambuco e também de estados vizinhos.

A realização das densitometrias ósseas ocorreu em clínica particular conveniada ao SUS (Lucilo Maranhão Diagnósticos) sem custo para os pacientes. O exame foi solicitado nas consultas de rotina e o agendamento do exame foi feito pelo IMIP via SUS.

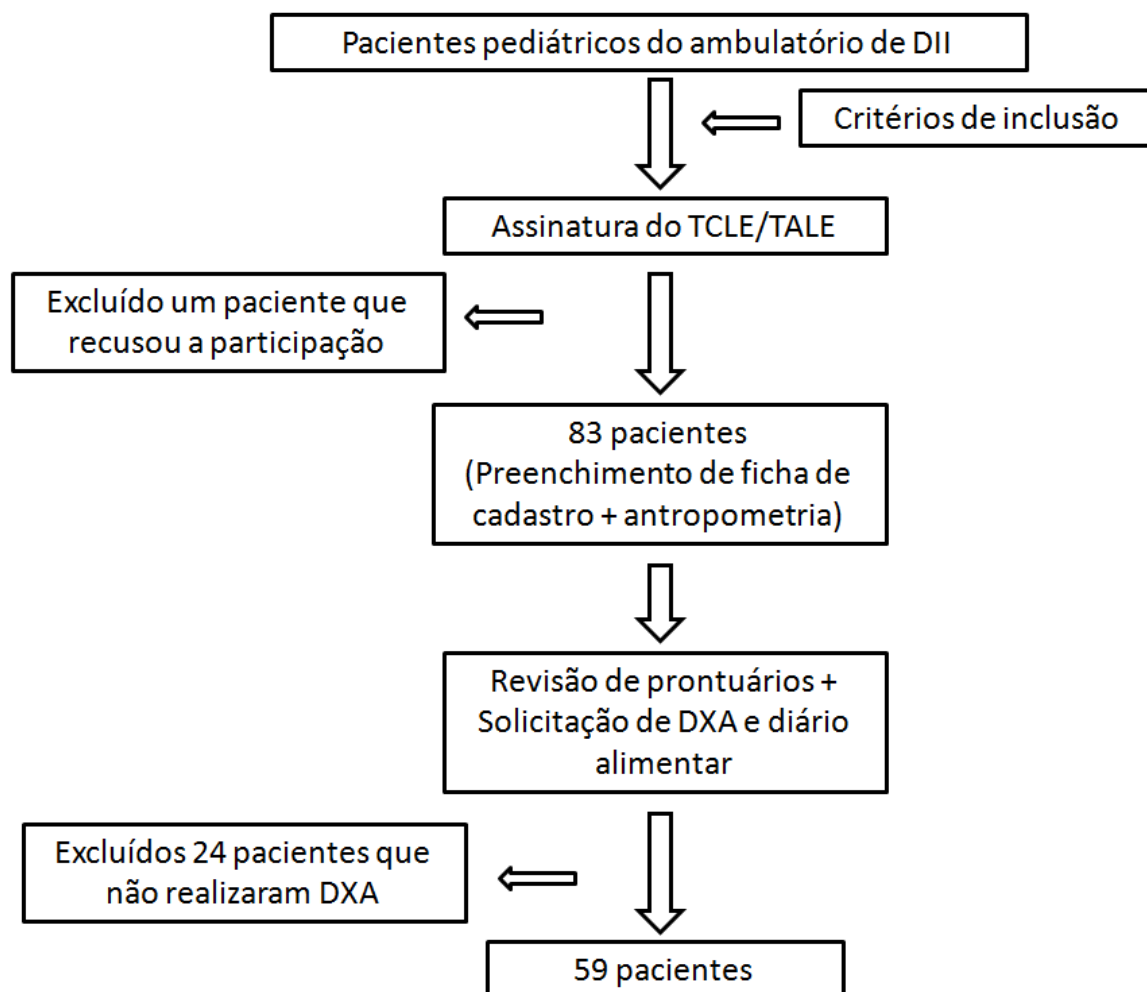
3.2 Delineamento do estudo

Trata-se de uma Série de Casos na qual foram descritos dois grupos de pacientes com os fenótipos de DC e RCU. Em cada grupo, foi realizada uma comparação entre os pacientes com baixa DMO e os com DMO adequada.

Os participantes selecionados são pacientes acompanhados no ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do IMIP com diagnóstico de DII segundo os critérios de Porto revisados (LEVINE et al., 2014). Foram excluídos da análise os pacientes com informações incompletas no prontuário.

Foram recrutados 84 pacientes. Um paciente se recusou a participar da pesquisa e 24 foram excluídos por não terem realizado densitometria óssea. Os 59 pacientes restantes constituem o grupo estudado nesta pesquisa (Figura 5).

Figura 5 - Recrutamento da amostra.



Fonte: a autora.

3.3 Definição de variáveis

3.3.1 Caracterização da casuística

- Sexo: masculino ou feminino
- Idade atual: idade em meses no momento da inclusão no estudo.
- Idade de início dos sintomas: idade em meses no início dos sintomas.
- Idade ao diagnóstico: idade em meses no momento do diagnóstico.

3.3.2 Caracterização de fenótipo clínico

- Retocolite ulcerativa (RCU): preenche os Critérios de Porto revisados e a Classificação de Paris;
- Doença de Crohn (DC): preenche os Critérios de Porto revisados e a Classificação de Paris;
- Doença de início muito precoce: início dos sintomas antes dos dois anos de idade;
- Doença de início precoce: início dos sintomas antes dos cinco anos de idade.

3.3.3 Atividade da doença

Presença de atividade da doença no momento do recrutamento na pesquisa e/ou de episódios de atividade nos últimos 12 meses de acompanhamento.

Para pacientes com RCU, avaliação da atividade da doença através do *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) (ANEXO A) (TURNER et al., 2007).

- PUCAI menor que 10 pontos: doença em remissão;
- PUCAI entre 10 e 34 pontos: doença leve;
- PUCAI entre 35 e 64 pontos: doença moderada;
- PUCAI maior ou igual a 65 pontos: doença grave.

Para pacientes com DC, avaliação da atividade da doença através do *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) (ANEXO B) (HYAMS et. al, 1991).

- PCDAI menor que 10 pontos: doença sem atividade;
- PCDAI entre 10 e 30 pontos: doença leve;
- PCDAI maior ou igual a 31 pontos: doença moderada/grave.

3.3.4 Uso de corticosteroide

Os corticosteroides considerados na pesquisa foram os de efeito sistêmico de uso oral (prednisona e prednisolona) e parenteral (hidrocortisona e metilprednisolona). Para fins de cálculo foi realizada conversão para dose equivalente de prednisona.

O cálculo da dose cumulativa foi realizado através da soma total de corticosteroide recebido dividido pelo número total de dias dos últimos 12 meses a partir do cadastro do paciente na pesquisa (RIBEIRO et al., 2015).

Foi considerado como dose cumulativa elevada de corticosteroide a dose acima de 10mg/dia nos últimos 12 meses (CHEN et al., 2017).

3.3.5 Densidade mineral óssea (DMO)

Na avaliação por absorciometria por duplo feixe de raios-X ou densitometria óssea (DXA), foram seguidas as orientações do *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) (CRABTREE et al., 2014) que caracterizam:

- DMO baixa (redução de massa óssea): DMO menor ou igual - 2 desvios padrão (DP) em relação ao escore -z para idade cronológica e/ou para o tamanho corporal.
- DMO normal: DMO acima de -2 DP em relação ao escore z para idade cronológica e/ou para o tamanho corporal.

3.3.6 Altura para idade

Os pontos de corte utilizados foram os determinados pelo Ministério da Saúde, baseados em recomendações adotadas pela OMS que classifica a altura do paciente de acordo com o escore-z (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2011):

- Escore-z menor que -3: muito baixa para idade
- Escore-z maior ou igual a -3 e menor que -2: baixa para idade
- Escore-z maior ou igual a -2: adequada para idade

3.3.7 Velocidade de crescimento

De acordo com os gráficos de velocidade de crescimento de Tanner (TANNER; WHITEHOUSE; TAKAISHI, 1966a, 1966b):

- Velocidade de crescimento baixa: abaixo do percentil 25 para a idade.
- Velocidade de crescimento adequada: maior ou igual ao percentil 25 para a idade.

3.4 Operacionalização do estudo

Inicialmente, foi realizada a revisão de dados dos prontuários de 83 pacientes com diagnóstico de DII já acompanhados no serviço de Gastroenterologia Pediátrica do IMIP e que aceitaram participar da pesquisa com termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) assinado pelos maiores de 18 anos e pelos responsáveis dos menores de 18 anos e o termo de assentimento livre e esclarecido (TALE) assinado pelos maiores de sete anos. A partir do levantamento destes dados, as informações que definem e caracterizam o fenótipo da doença, idade de diagnóstico e sexo de cada paciente foram coletadas por meio de formulário elaborado para esta pesquisa (APÊNDICE B). Os pacientes foram avaliados durante as consultas de rotina no ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do IMIP. Informações relativas ao tratamento em uso e a necessidade de corticoterapia também foram avaliadas por registros de prontuário.

A avaliação da atividade da DII foi realizada através dos índices de PCDAI e PUCAI para DC e RCU respectivamente (HYAMS et al., 1991; TURNER et al., 2007).

Os dados antropométricos (peso, altura e cálculo do IMC) foram obtidos em consultas médicas, utilizando balança digital com escala de 100 g e antropômetro e estadiômetro de parede disponíveis no Ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do IMIP com precisão de 1 mm.

Para avaliação da velocidade de crescimento foram avaliados registros antropométricos de prontuários retrospectivamente dos últimos 12 meses ao cadastramento do paciente na pesquisa. O cálculo da velocidade de crescimento foi realizado como a diferença entre duas medidas de altura dividida pelo intervalo de tempo entre as duas medições e é expressa em centímetros por ano. (ANEXOS C e D).

A densitometria óssea faz parte do protocolo de acompanhamento dos pacientes pediátricos com DII e foi solicitado para todos os pacientes recrutados como exame de rotina. A solicitação do exame via ambulatorial seguiu fluxograma de agendamento do SUS e, após marcação pelo IMIP, o paciente foi direcionado para clínica particular Lucilo Maranhão Diagnósticos que tem convênio com o SUS e realiza parte das densitometrias ósseas do estado de Pernambuco (sem custo para o paciente).

A técnica do exame baseia-se na atenuação, pelo corpo do paciente, de um feixe de radiação gerado por uma fonte de raios-X com dois níveis de energia. Este feixe de radiação atravessa o indivíduo no sentido pósterio-anterior e é captado por um detector. O programa calcula a densidade de cada amostra a partir da radiação que alcança o detector em cada pico

de energia. O tecido mole (gordura, músculos, órgãos viscerais) atenua a energia de forma diferente do tecido ósseo, permitindo a construção de uma imagem da área de interesse. O exame fornece o valor absoluto da densidade mineral óssea da área estudada em g/cm^2 . O laudo também fornece o número de desvios-padrões (escore-z) do resultado obtido em relação à média esperada para a idade e sexo do paciente. Valores abaixo de -2 DP em relação ao escore-z para idade foram classificados como DMO baixa (CRABTREE et al., 2014). Os dados obtidos foram analisados pelo software Hologic Discover Wi versão 13.3 com tecnologia Fan Beam que é validado para crianças e adolescentes.

A avaliação do consumo alimentar foi realizada através do registro de informações em diário alimentar de três dias preenchido por cada paciente ou seu responsável (APÊNDICE C). O diário para ser preenchido foi entregue a todos os pacientes durante consulta e no momento do recrutamento para a pesquisa pela pesquisadora responsável, com orientações para o registro da dieta de três dias completos, sendo um dia de final de semana e dois dias úteis, com anotações de tudo que foi consumido pelo paciente e com informação sobre as quantidades ingeridas. Em consulta subsequente, o diário com as informações foi recolhido e enviado para análise de nutricionista especialista em Nutrição Clínica do IMIP.

A avaliação nutricional serviu como base para os cálculos nutricionais e foram feitas com base nos pesos e alturas da ficha de cadastro. Foi calculado o IMC dos paciente e os dados foram avaliados através das curvas da OMS 2006 e 2007, para crianças e adolescentes (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2011). Com base nos resultados obtidos pelas curvas e analisando os índices antropométricos combinados de peso, altura e IMC, o paciente recebeu um diagnóstico nutricional de acordo com os seguintes pontos de corte do índice IMC por idade (IMC/I):

Para crianças menores de 5 anos:

- Escore-z menor que -3: magreza acentuada
- Escore-z maior ou igual a -3 e menor que -2: magreza
- Escore-z maior ou igual a -2 e menor ou igual a +1: eutrofia
- Escore-z maior que +1 e menor ou igual a +2: risco de sobrepeso
- Escore-z maior que +2 e menor ou igual a +3: sobrepeso
- Escore-z maior que +3: obesidade

Para pacientes maiores de 5 anos:

- Escore-z menor que -3: magreza acentuada
- Escore-z maior ou igual a -3 e menor que -2: magreza
- Escore-z maior ou igual a -2 e menor ou igual a +1: eutrofia
- Escore-z maior que +1 e menor ou igual a +2: sobrepeso
- Escore-z maior que +2 e menor ou igual a +3: obesidade
- Escore-z maior que +3: obesidade grave

Nos pacientes classificados como desnutridos, foi adicionado o fator injúria de 1,5, aumentando assim a necessidade calórica. Nos pacientes obesos, foi utilizado o peso ideal superior como base para o cálculo das necessidades calóricas (NAZARETH et al., 2016).

Os diários foram analisados através do software de nutrição DIETBOX versão profissional. Para os macronutrientes, foram utilizados os cálculos propostos pela FAO/OMS. Foram avaliadas as adequações das quotas calórica e proteica e as necessidades dos micronutrientes (cálcio, fósforo e vitamina D) conforme as DRI (do inglês Dietary Reference Intakes) para a idade e sexo de cada paciente (NAZARETH et al., 2016).

3.5 Análise dos dados

Os dados coletados foram armazenados em formulários e digitados em um banco de dados do pacote do programa Epi-Info (versão 3.5.4). Os dados foram digitados em dupla entrada e revisados na íntegra pela pesquisadora principal. As variáveis categóricas foram expressas em valores absolutos e percentuais (n; %) e as quantitativas em mediana e intervalos inter-quartílicos. Os resultados foram apresentados na forma de gráficos e tabelas com as frequências encontradas na população estudada.

Os escores-z (escores de desvio-padrão com base nos padrões de crescimento crianças da OMS) das medidas altura para idade e IMC para idade foram calculados através do software Anthro (para as crianças de 24 e 60 meses) e AnthroPlus (para os maiores de 60 meses).

O teste exato de Fisher foi utilizado para análise de significância estatística devido ao tamanho da amostra estudada. Foi também calculado o coeficiente de correlação de Spearman para avaliar presença de correlação entre variáveis contínuas.

3.6 Aspectos éticos

A pesquisa foi aprovada pelos Comitês de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFPE (ANEXO E), sob o número 2.419.031, em 06 de dezembro de 2017, e do IMIP (ANEXO F), sob o número 2.569.556, em 28 de março de 2018 e está de acordo com a Resolução nº 466 de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, que rege pesquisas envolvendo seres humanos. CAAE números 79485417.0.0000.5208 e 79485417.0.3001.5201.

3.7 Limitações metodológicas

Este estudo apresentou algumas limitações metodológicas que devem ser levadas em consideração durante a leitura e interpretação dos resultados. As limitações mais relevantes são: a complexidade da doença estudada e a heterogeneidade dos pacientes cadastrados dificulta o reconhecimento de algum padrão, especialmente em estudos com casuísticas pequenas. Como o estudo é uma Série de Casos, os resultados encontrados necessitam de contextualização para serem interpretados e sua comparação com estudos prévios nem sempre é possível. Não apenas as características da DII e seu efeito na saúde óssea dos pacientes, mas fatores sociais e ambientais podem interferir nos resultados encontrados. Os modelos epidemiológicos complexos poderiam contribuir para um melhor entendimento do comprometimento da saúde óssea nos pacientes pediátricos com DII.

O delineamento deste tipo de estudo segue a tradição da racionalidade clínica e, muitas vezes, regras do método científico tradicional não são seguidas. Desta forma, podem ser destacados alguns vieses na coleta dos dados:

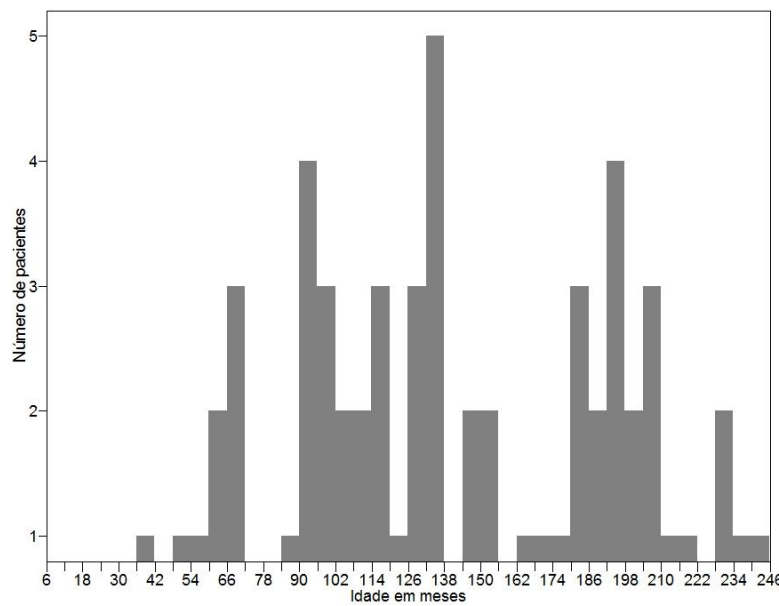
- Parte das informações foram obtidas através de registros em prontuário. A coleta de dados retrospectivos pode ser afetada pela falta de padronização de alguns registros.
- Em relação ao estudo da saúde óssea, não foi coletada informação sobre atividade física e a possível interferência do sedentarismo na baixa massa óssea.
- Não houve dosagem laboratorial de biomarcadores, cálcio, fósforo e 25-OH vitamina D séricos como *proxy* para análise da fisiologia do metabolismo ósseo.
- Na avaliação da altura para a idade, não foi considerada a altura alvo baseada na altura dos pais, o que pode ser viés nos casos de baixa altura familiar.

- A coleta de informações sobre o consumo alimentar utilizou como instrumento o diário alimentar de três dias que tem como vantagens os alimentos serem anotados no momento do consumo e não depender da memória (ao contrário do recordatório das últimas 24 horas); mas pode ter como desvantagens a possibilidade do registro alterado da dieta (pois o indivíduo sabe que está sendo avaliado), a dificuldade de os participantes identificarem as proporções e quantidades consumidas e a necessidade do participante saber ler e escrever.
- Não foi realizada avaliação de condições socioeconômicas, sanitárias e de consumo de água. Dessa forma, pode haver viés dos efeitos da DEA sobreposta à DII.

4 RESULTADOS

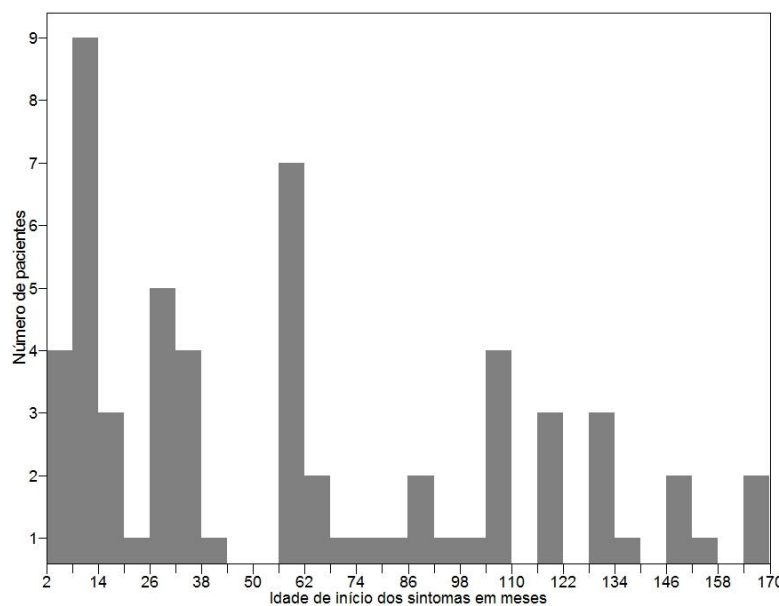
Neste estudo, foram analisados dados de 59 pacientes, sendo 44,1% (26/59) com diagnóstico de DC e 55,9% (33/59) com RCU. Observada uma frequência de 50,8% (30/59) de doença com apresentação precoce. A distribuição dos pacientes por idade (no momento do cadastro) e idade do início dos sintomas está representada nos gráficos 1 e 2.

Gráfico 1 - Distribuição das idades dos pacientes.



Fonte: a autora.

Gráfico 2 - Distribuição das idades dos pacientes ao início dos sintomas.



Fonte: a autora.

A mediana da idade dos pacientes avaliados foi de 11 anos e 3 meses ($Q_{1/4}$ = 8 anos e 2 meses, $Q_{3/4}$ = 16 anos; valor min = 3 anos e 4 meses e valor máx = 20 anos) com mediana de idade de início dos sintomas de 4 anos e 10 meses ($Q_{1/4}$ = 1 ano e 5 meses, $Q_{3/4}$ = 9 anos; valor min = 2 meses e valor máx = 14 anos).

A mediana da idade ao diagnóstico foi de 7 anos e 6 meses ($Q_{1/4}$ = 4 anos e 3 meses, $Q_{3/4}$ = 10 anos e 2 meses; valor min = 4 meses e valor máx = 16 anos) com a mediana de intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de 1 ano e 7 meses ($Q_{1/4}$ = 4 meses, $Q_{3/4}$ = 3 anos e 2 meses; valor min = 1 mês e valor máx = 8 anos e 4 meses).

Tabela 1 - Caracterização da amostra: variáveis biológicas e características clínicas.

	DC (N = 26)	RCU (N = 33)
Sexo		
Masculino	15 (57,7%)	18 (54,5%)
Feminino	11 (47,3%)	15 (45,5%)
Idade		
< 2 anos	0	0
2 anos – 4 anos 11m	2 (7,7%)	1 (3%)
5 anos – 10 anos 11m	7 (26,9%)	17 (51,5%)
≥ 11 anos	17 (65,4%)	15 (45,5%)
Idade de início dos sintomas		
< 2 anos	9 (34,6%)	8 (24,3%)
2 anos – 4 anos 11m	3 (11,5%)	10 (30,3%)
5 anos – 10 anos 11m	8 (30,8%)	13 (39,4%)
≥ 11 anos	6 (23,1%)	2 (6%)
Idade ao diagnóstico		
< 2 anos	5 (19,2%)	0
2 anos – 4 anos 11 m	4 (15,4%)	9 (27,3%)
5 anos – 10 anos 11m	8 (30,8%)	22 (66,7%)
≥ 11 anos	9 (34,6%)	2 (6%)
Atividade da doença	13 (50%)	13 (39,4%)
Dose cumulativa elevada de corticosteroide	19 (73,1%)	6 (18,2%)

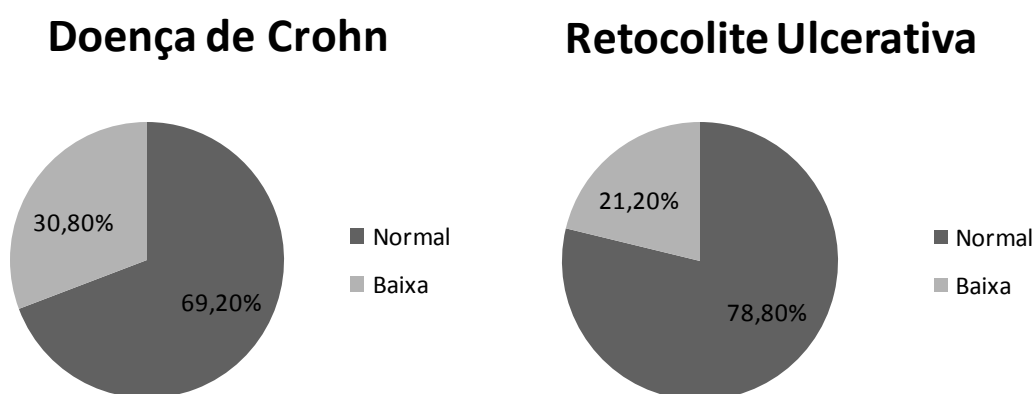
Na avaliação segundo o fenótipo clínico, foi encontrada mediana de início dos sintomas de 5 anos no grupo com DC ($Q_{1/4}$ = 1 ano, $Q_{3/4}$ = 10 anos e 10 meses) e mediana da idade ao diagnóstico de 8 anos e 3 meses ($Q_{1/4}$ = 4 anos, $Q_{3/4}$ = 12 anos e 2 meses). No grupo

com RCU, a mediana de início dos sintomas de 4 anos e 8 meses ($Q_{1/4} = 2$ anos, $Q_{3/4} = 7$ anos) e mediana da idade ao diagnóstico de 7 anos ($Q_{1/4} = 4$ anos e 7 meses, $Q_{3/4} = 9$ anos e 5 meses).

O tempo para o diagnóstico (intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico) foi menor nos pacientes com DC com mediana de 11,5 meses ($Q_{1/4} = 2$ meses, $Q_{3/4} = 3$ anos e 2 meses) enquanto na RCU foi de 1 ano e 8 meses ($Q_{1/4} = 11$ meses, $Q_{3/4} = 3$ anos e 2 meses).

A avaliação da saúde óssea através de densitometria óssea mostrou que 25,4% (15/59) apresentavam DMO baixa (DMO abaixo de -2 DP em relação ao escore-z para a idade). Dentre os pacientes com DMO baixa, foi observada maior frequência em pacientes com DC ($p = 0,3$).

Gráficos 3 e 4 - Densidade mineral óssea na Doença de Crohn e na Retocolite Ulcerativa.



Fonte: a autora.

Nos pacientes com DC que apresentaram DMO baixa, 75% (6/8) tiveram registro de atividade da doença nos últimos 12 meses. Já nos pacientes com RCU com DMO baixa, 28,6% (2/7) tiveram atividade da doença.

Na avaliação do uso de corticosteroides em dose elevada, foi encontrado que 62,5% (5/8) dos pacientes com DC que apresentavam baixa DMO estavam em uso de dose cumulativa elevada ($p = 0,01$). Enquanto 14,3% (1/7) dos pacientes com RCU e DMO baixa estavam em uso de dose cumulativa elevada.

Na avaliação do crescimento linear, dentre os pacientes avaliados com DC, 34,6% (9/26) apresentaram baixa estatura e 28,6% (6/21) apresentaram VC baixa. Nos pacientes com RCU, foram observadas frequências de 9,1% (3/33) baixa estatura e 42,4% (14/33) de VC baixa.

Nos pacientes com DC e DMO baixa, foi observada uma frequência de 62,5% (5/8) de baixa estatura para idade ($p = 0,005$) e de 28,6% (2/7) de VC baixa ($p = 0,57$). Nos pacientes com RCU e DMO baixa, 14,3% (1/7) tinham baixa estatura para idade ($p = 0,3$) e 71,4% (5/7) apresentavam VC baixa ($p = 0,09$). As tabelas a seguir mostram os resultados da DMO em relação aos fenótipos clínicos (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2 - Avaliação da DMO na Doença de Crohn

	DMO baixa (N = 8)	DMO normal (N =18)	p
Sexo			0,22
Masculino	6 (75%)	9 (50%)	
Feminino	2 (25%)	9 (50%)	
Doença precoce	4 (50%)	8 (44,5%)	0,56
Tempo de doença			0,36
< 2 anos	1 (12,5%)	3 (16,7%)	
2 anos – 4 anos 11 m	0	4 (22,2%)	
5 anos – 10 anos 11m	7 (87,5%)	10(55,5%)	
≥ 11 anos	0	1 (5,6%)	
PCDAI ≥ 10	6 (75%)	9 (50%)	0,22
Dose cumulativa elevada de corticosteroide	5 (62,5%)	2 (11,1%)	0,01

Tabela 3 - Avaliação da DMO na Retocolite Ulcerativa

	DMO baixa (N = 7)	DMO normal (N = 26)	P
Sexo			0,13
Masculino	2 (28,6%)	16 (61,5%)	
Feminino	5 (71,4)	10 (38,5%)	
Doença precoce	4 (57,1%)	14 (53,8%)	0,60
Tempo de doença			0,47
< 2 anos	0	3 (11,5%)	
2 anos – 4 anos 11 m	1 (14,3%)	9 (34,6%)	
5 anos – 10 anos 11m	5 (71,4%)	12 (46,2%)	
≥ 11 anos	1 (14,3%)	2 (7,7%)	
PUCAI ≥10	2 (28,6%)	11 (42,3%)	0,41
Dose cumulativa elevada de corticosteroide	1 (14,3%)	5 (19,2%)	0,62

Não foram encontradas correlações entre as variáveis DMO, idade de início dos sintomas, tempo de doença e atividade de doença nos grupos estudados (valores de r menores que 0,3). Foi calculado coeficiente correlação de Spearman entre DMO (utilizado o Z score da coluna lombar de L1 a L4) e dose cumulativa de corticosteroide em pacientes com DC ($r = -0,54$ e $p = 0,003$). Esta correlação não foi encontrada nos pacientes com RCU ($r = -0,08$ e $p = 0,626$).

As informações de todos os pacientes cadastrados no estudo com DC e RCU e as características avaliadas estão nos quadros 1 e 2 (APÊNDICES D e E).

Na avaliação do consumo alimentar, foram avaliados 47 diários alimentares (12 pacientes foram excluídos desta análise - 6 com DC e 6 com RCU - por não terem preenchido o diário alimentar de 3 dias ou por terem feitos registros incompletos). Dentre os 47 pacientes avaliados, 42,5% (20/47) tinham DC e 57,5% (27/47) tinham RCU. As informações dos diários alimentares dos 47 pacientes avaliados estão nos APÊNDICES F e G.

Nos dois grupos de fenótipos estudados, houve maior frequência de baixa ingestão de cálcio e vitamina D nos pacientes que apresentavam DMO baixa (Tabela 4).

Tabela 4 - Avaliação da ingestão dietética em relação a DMO baixa

	DC (N = 20)	RCU (N = 27)
DMO baixa	25% (5/20)	26% (7/27)
Quota calórica baixa	60% (3/5)	0
Quota proteica baixa	20% (1/5)	0
Baixa ingesta de cálcio	80% (4/5)	71,4% (5/7)
Baixa ingesta de fósforo	20% (1/5)	42,8% (3/7)
Baixa ingesta de vitamina D	60% (3/5)	71,4% (5/7)

5 DISCUSSÃO

Nos últimos anos, estudos com interesse particular na saúde óssea dos pacientes pediátricos com DII chamam a atenção para o comprometimento da massa óssea nesta doença. Embora existam várias lacunas na compreensão do acometimento ósseo nas DII, vários modelos explicativos são propostos.

Em nosso estudo, aproximadamente um quarto dos pacientes apresentaram DMO baixa, com maior proporção nos pacientes com DC. Este dado é semelhante ao encontrado em outros trabalhos que sugerem que a DMO é mais afetada em pacientes com DC quando comparados com os que têm RCU (LAAKSO et al., 2012, 2014). O maior percentual de pacientes com DC e DMO baixa encontrado em nosso estudo pode ser explicado por haver proporcionalmente maior registro de atividade da doença e maior frequência de corticoterapia em dose elevada neste subgrupo.

Um dos modelos que podem explicar a interferência da atividade da DII na redução da massa óssea se baseia em conceitos da osteoimunologia. A massa óssea depende do equilíbrio do processo de remodelação óssea e sofre influência do sistema imune (DAR; AZAM, 2018). As citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF- α , que normalmente se encontram aumentadas em pacientes com DII em atividade, estimulam a ação dos osteoclastos de forma autócrina conduzindo ao processo de reabsorção óssea (OKAMOTO et al., 2017). Tais citocinas também aumentam a expressão do RANKL e suprimem a produção de OPG. As alterações na relação RANKL/OPG podem ser responsáveis pela perda de massa óssea em pacientes com DII, levando a osteopenia (MBALAVIELE et al., 2017).

Nós observamos que 75% dos pacientes com DC e DMO baixa tinham registro de atividade da doença nos últimos 12 meses. A avaliação por meio dos escores (PCDAI e PUCAI) é a mais utilizada para identificar os períodos de atividade da doença e, somada aos achados das densitometrias ósseas, pode servir como *proxy* da ação da atividade da doença na perda de massa óssea.

Os pacientes que apresentam DII em atividade, comumente fazem uso de corticoterapia em maiores doses e/ou por períodos mais longos. O papel da corticoterapia na redução da massa óssea é justificado pela ação direta nas células ósseas inibindo a replicação das células da linhagem osteoblástica e induzindo apoptose de osteoblastos maduros e osteócitos. Além disso, estimulam a osteoclastogênese, aumentando a expressão do RANKL e diminuindo a expressão de OPG nas células osteoblásticas (DONATTI et al., 2011).

Nosso estudo encontrou que 62,5% dos pacientes com DC e DMO baixa estavam em uso de dose cumulativa elevada de corticosteroide nos últimos 12 meses. O coeficiente de correlação encontrado mostra uma correlação moderada, ou seja, uma tendência de quanto maior a dose cumulativa de corticosteroide maior comprometimento da DMO. Tal achado é semelhante ao encontrado na literatura que descreve a corticoterapia em dose elevada somada ao tempo de duração do tratamento como fatores muito importantes na patogênese da redução da massa óssea nos pacientes com DII (ZHANG; MILOJEVIC, 2017).

Outro ponto relevante em relação ao uso de GC é que diminuem a secreção de GH e reduzem a bioatividade IGF-1 além de causarem queda nos pulsos das gonadotrofinas, levando ao atraso puberal e do estirão do crescimento (RIBEIRO et al., 2015). Mas embora os GC possam suprimir o crescimento ósseo, a diminuição da estatura observada já no momento do diagnóstico de DII sugere que este resultado é uma consequência da doença e não apenas um efeito adverso do tratamento. Vários estudos não encontraram um efeito independente dos GC sobre o crescimento, especialmente com o tratamento de curta duração ou baixas doses e reforçam a hipótese de que a gravidade da DII (presença de complicações como estenoses, obstruções e fístulas) é muito mais importante como fator de risco para o atraso no crescimento (MOUZAN et al., 2016). Uma limitação do nosso estudo foi não termos a avaliação da altura ao diagnóstico, dessa forma não podemos afirmar que já havia insuficiência do crescimento antes do início do tratamento no grupo de pacientes estudados.

Crianças com DII apresentam risco de insuficiência do crescimento e o fenótipo da DC está associado a menor altura para a idade (TAVARES et al., 2013). A baixa altura ocorre em pacientes com DC, no momento do diagnóstico, com taxas que variam entre 10% e 56%, enquanto que em pacientes com RCU variam em torno de 0% a 10% (ABRAHAM; MEHTA; EL-SERAG, 2012). De modo semelhante, observamos maior frequência de comprometimento da altura nos pacientes com DC e, particularmente, naqueles que também apresentavam DMO baixa (62,5%).

A baixa estatura pode ser interpretado como uma seqüela da doença crônica na infância. A maior frequência de baixa estatura encontrada nos pacientes com DC pode ser explicada por sua maior gravidade (fenótipos penetrantes e estenosantes) e acometimento do intestino delgado (quadros disabsortivos), pela resposta individualizada ao tratamento e por fatores genéticos e ambientais (TAVARES et al., 2013).

A ocorrência de baixa estatura para a idade nos pacientes pediátricos com DII tem etiologia multifatorial e decorre da interação de fatores genéticos, ambientais, nutricionais, atividade da doença e intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de DII

(SANDERSON, 2014). Quando avaliamos o tempo de doença e a atividade da doença no subgrupo com DC encontramos aproximadamente 69% de pacientes com mais de cinco anos de doença e 58% com doença em atividade.

A justificativa para esses achados no subgrupo de paciente com DC pode ser a ação das citocinas inflamatórias que diminuem o sinal do GH no fígado e os níveis de IGFBP-3. Dessa forma, reduzem a disponibilidade de IGF-1, tornando a placa de crescimento menos sensível ao IGF-1 e alterando a transdução de sinal do GH nos condrócitos da placa de crescimento (SANDERSON, 2014).

No contexto de pacientes moradores de países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil e em particular da região nordeste, vale ressaltar ainda a possibilidade de outra condição que pode estar sobreposta à DII: a DEA (HUMPHREY, 2009; MILLWARD, 2017). Os mecanismos específicos pelos quais a DEA causa restrição do crescimento são mal compreendidos, embora a ingestão calórica inadequada, as infecções recorrentes e a inflamação local e sistêmica provavelmente desempenhem papéis importantes (OWINO et al., 2016).

No nosso trabalho, não foi possível avaliar efetivamente as condições sanitárias de moradia e de consumo de água de todos os pacientes. Dessa forma, por se tratar de uma população usuária do Sistema Único de Saúde (SUS) que é representada em sua maior parte por pessoas de baixa renda, não podemos excluir os efeitos da DEA sobreposta a DII nos pacientes com baixa estatura. Todavia, podemos especular que houve exposição a este componente ambiental de forma relativamente homogênea no grupo estudado.

Diferentemente da baixa estatura, que representa uma sequela no crescimento, o comprometimento da VC reflete um processo dinâmico e mais sensível. Neste estudo, VC baixa foi encontrada com maior frequência (42,4%) no subgrupo de pacientes com RCU e particularmente naqueles que também apresentaram DMO baixa (71,4%). A VC sofre interferência de eventos agudos. Porém, a queda da VC aparentemente não deixa consequência definitiva no crescimento, se o fator que levou à sua redução for corrigido. Tal suposição pode ser respaldada em outros trabalhos que encontram aumento na VC após otimização do tratamento da DII (MALIK et al., 2011). Nosso trabalho, por ser um estudo transversal, observacional, do tipo Série de Casos, não pôde avaliar a melhora da VC em resposta à otimização terapêutica.

No grupo estudado, observamos frequência de 50,8% de pacientes com doença de apresentação precoce. Tal achado é semelhante ao encontrado em literatura recente que mostra aumento na incidência da DII de início precoce (KELSEN; RUSSO; SULLIVAN,

2019) e sinaliza que o grupo de pacientes avaliados pode ter quadro clínico com maior gravidade e com maior repercussão no crescimento. O fato de a coleta dos dados ter sido realizada em serviço de referência favorece a triagem de pacientes com doença mais complicada e mais precoce que necessitam de atendimento especializado. Os pacientes com DII de início antes dos dois anos comumente são graves e muitas vezes apresentam doença complicada (presença de fístulas, estenoses e doença perianal).

Apesar de um número proporcionalmente grande de pacientes ter apresentado início dos sintomas antes dos dois anos de vida, apenas pacientes com DC tiveram diagnóstico ainda nesta faixa etária. Nenhum paciente com RCU foi diagnosticado antes dos dois anos. Pode-se justificar o menor tempo para o diagnóstico nos pacientes com DC pela maior gravidade dos sintomas apresentados (fístulas, estenoses e doença perianal), com maior comprometimento do estado nutricional e do crescimento.

A análise do consumo alimentar, mostrou maiores frequências de baixa ingestão calórica e proteica no grupo de pacientes com DC. A justificativa apresentada na literatura é de que a ingestão dietética está reduzida principalmente durante a exacerbação aguda e se deve à anorexia por saciedade precoce, à náusea ou ao medo dos sintomas de dor e diarreia desencadeados pela alimentação (DAY et al., 2012). Os pacientes com DC avaliados apresentaram mais atividade da doença o que pode justificar a redução calórica e proteica de suas dietas (COSTA et al., 2015).

Em relação a análise de cálcio, fósforo e vitamina D, as frequências das inadequações do consumo foram semelhantes nos dois grupos estudados. Porém, chamam a atenção às altas frequências de baixo consumo de cálcio e vitamina D na população estudada. Nosso estudo não realizou dosagem sérica desses micronutrientes. Este dado reforça a importância que o cálcio e vitamina D desempenham na mineralização óssea e sua repercussão no crescimento (HRADSKY et al., 2017; MIHELLER; GESZTES; LAKATOS, 2013).

No presente estudo, a maior parte dos pacientes avaliados apresentou DMO, estatura e velocidades de crescimento adequadas para a idade e doença com atividade controlada nos últimos 12 meses. Contudo, em análise mais detalhada e individualizada de cada paciente junto ao grupo de pacientes do mesmo fenótipo, foi possível identificar particularidades que não demonstraram um padrão de apresentação. Cada paciente apresentou doença e acometimento da saúde óssea de comportamentos únicos. Devido à heterogeneidade dos pacientes estudados, destaca-se a importância do olhar personalizado para cada paciente para além da análise estatística dos resultados apresentados. A relevância dos resultados encontrados está na singularidade de cada paciente participante do estudo, das suas

manifestações clínicas com diferentes repercussões; ainda que dentro de um mesmo subgrupo de fenótipo semelhante, permanecem distintos.

6 CONCLUSÃO

Nosso estudo encontrou repercussão mais grave na saúde óssea nos pacientes com DC com maior frequência de DMO baixa naqueles que estavam em uso de corticoterapia em dose elevada, além de maior frequência de baixa estatura para idade em pacientes com DC e DMO baixa. Foi observado também maior frequência de DMO baixa em pacientes com DC com registro de atividade da doença no último ano. Tais achados não foram encontrados nos pacientes com RCU. Nos pacientes com RCU e DMO baixa houve maior frequência de VC baixa, sinalizando alteração em marcador mais sensível do crescimento, mas que pode não comprometer a altura final.

Na avaliação do consumo de micronutrientes, baixa ingestão de cálcio e vitamina D foram mais frequentes em pacientes com DMO baixa nos dois fenótipos estudados, sugerindo que o prejuízo de componentes importantes para a mineralização dos ossos tem influência na saúde óssea.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho chama a atenção para a necessidade da avaliação dos pacientes pediátricos com DII de forma global, para além do controle dos sintomas gastrointestinais. A avaliação da saúde óssea por meio de DXA e o acompanhamento do crescimento através do registro da estatura para idade e da velocidade de crescimento são primordiais. Da mesma forma, a avaliação nutricional e do consumo alimentar deve fazer parte da rotina assistencial do paciente com DII. Tais recomendações poderiam estender-se para todos os pacientes pediátricos de um modo geral, mas no acompanhamento de crianças e adolescentes com DII são fundamentais para a identificação precoce de agravos e na prevenção de sequelas.

Estudos como Serie de Casos provocam a reflexão sobre a importância de reconhecer cada paciente como único e de analisar cada um de forma individualizada, valorizando suas particularidades. Cada vez mais publicações do tipo *Guidelines* com recomendações padronizadas surgem no meio médico e científico. Não podemos negar o valor dessas publicações, mas precisamos compreender que nem sempre conseguiremos inserir nossos pacientes nestas condutas protocoladas. Cabe ao médico e a toda equipe assistente estarem atentos aos mais variados aspectos do paciente com DII e revisarem rotineiramente a suas condutas.

Ao analisarmos os pacientes mais detalhadamente, pudemos perceber que o acometimento da saúde óssea e do crescimento dos pacientes pediátricos também não obedece a um padrão. Estes agravos são multifatoriais e variam de acordo com o fenótipo clínico, idade de início dos sintomas, períodos de atividade da doença, efeitos colaterais da corticoterapia, fatores nutricionais e ambientais.

Nos pacientes com DC, parece haver maior prejuízo da massa óssea naqueles que apresentam menor controle da atividade da doença, assim como o uso de corticoterapia em doses elevadas. Nesses pacientes, também é possível observar maior frequência de restrição do crescimento. Já nos pacientes com RCU, percebemos maior prejuízo da VC, marcador mais sensível a agravos agudos, mas que, habitualmente, não é envolvido em sequelas definitivas na altura do paciente. Contudo, o número de pacientes analisados e a ausência de um padrão comparativo ou um controle limitou essa análise.

O olhar cauteloso para populações de condições sociais desfavoráveis, como a estudada neste trabalho, em risco para outras condições subjacentes como a DEA, serve de alerta para as especificidades da população assistida e para a necessidade de abordagens terapêuticas personalizadas. Destacamos a importância de trabalhos como este com

informações sobre a saúde óssea em crianças e adolescentes no Brasil com DII, onde há influências ambientais diferentes das que ocorrem nos países onde é produzida a maioria das publicações sobre o assunto.

Mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos envolvidos no comprometimento da massa óssea nas DII. Na literatura, encontramos poucas coortes com acompanhamento desde o início da doença até a maturidade esquelética assim como poucos estudos com outros métodos além da DXA para avaliar o metabolismo ósseo.

Estudos com avaliação laboratorial de níveis séricos de cálcio e 25-OH vitamina D e o efeito da suas reposições na melhora da DMO na população pediátrica também são escassos. Estudos com uso de biomarcadores, como dosagem de OPG e RANKL, podem ser úteis como *proxy* da remodelação óssea, ainda que não existam níveis de referência.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, B.P.; MEHTA, S.; EL-SERAG, H.B. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v.46, n.7, p.581-589, 2012.
- ALI, T. et al. Osteoporosis in Inflammatory Bowel Disease. **The American Journal of Medicine**, v. 122, n. 7, p. 599–604, 2009.
- AMBROSZKIEWICZ, J. et al. Bone turnover markers, osteoprotegerin and RANKL cytokines in children with cystic fibrosis. **Advances in Medical Sciences**, v. 58, n. 2, p. 338–343, 2013.
- BASS, J. A. et al. Investigation of potential early Histologic markers of pediatric inflammatory bowel disease. **BMC Gastroenterology**, v.15, n.1, p. 1-7, 2015.
- BENCHIMOL, E. I. et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends. **Inflammatory Bowel Diseases**, v.17, n. 1, p. 423–439, 2011.
- BERNS, B.; DÉMOLIS, P.; SCHEULEN, M. E. How can biomarkers become surrogate endpoints? **European Journal of Cancer Supplements**, v. 5, n. 9, p. 37–40, 2007.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
- BRIOT, K. et al. Inflammatory diseases and bone fragility. **Osteoporosis International**, v. 28, n. 12, p. 3301–3314, 2017.
- CAMERON, F. L. et al. Disease Status and Pubertal Stage Predict Improved Growth in Antitumor Necrosis Factor Therapy for Pediatric Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 64, n. 1, p. 47–55, 2017.
- CEZARD, J. P. et al. Growth in Paediatric Crohn's Disease. **Hormone Research**, v. 58, n. 1, p. 11–15, 2002.
- CHEN, H. et al. Cumulative Burden of Glucocorticoid-related Adverse Events in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Findings from a 12-year Longitudinal Study Cumulative Burden of Glucocorticoid-related Adverse Events in Patients with Systemic Lupus Erythematosus : **The Journal of Rheumatology**, v. 45, n. 1, p. 1–7, 2017.
- CHOULIARAS, G. et al. Disease impact on the quality of life of children with inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 6, p. 1067-1075, 2017.
- CHOULIARAS, G. et al. Body height in pediatric IBD: a structural equation model analysis. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 12, p. 1–20, 2018.
- CLARKE, B. Normal Bone Anatomy and Physiology. **Clinical Journal of the American**

Society of Nephrology, v. 3, p. 131–139, 2008.

COSTA, C. O. P. C. et al. A snapshot of the nutritional status of Crohn's disease among adolescents in Brazil: a prospective cross-sectional study. **BMC Gastroenterology**, v. 15, n. 1, p. 1–8, 2015.

CRABTREE, N. J. et al. Dual-energy x-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: The revised 2013 ISCD pediatric official positions. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 17, n. 2, p. 225–242, 2014.

DAR, H. Y.; AZAM, Z. Osteoimmunology : The Nexus between bone and immune system. **Frontiers in Bioscience**, v. 23, n. January, p. 464–492, 2018.

DAY, A. S. et al. Crohn's and colitis in children and adolescents. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, n. 41, p. 5862–5869, 2012.

DEBOER, M. D.; DENSON, L. A. Delays in puberty, growth, and accrual of bone mineral density in pediatric crohn's disease: Despite temporal changes in disease severity, the need for monitoring remains. **The Journal of Pediatrics**, v. 163, n. 1, p. 17–22, 2013.

DEBOER MD et al. Systemic inflammation , growth factors , and linear growth in the setting of infection and malnutrition. **Nutrition**, p. 1–6, 2016.

DEFILIPPIS, E. M.; SOCKOLOW, R.; BARFIELD, E. Health Care Maintenance for the Pediatric Patient With Inflammatory Bowel Disease. **Pediatrics**, v. 138, n. 3, p. 1-11, 2016.

DONATTI, T. L. et al. Effects of glucocorticoids on growth and bone mineralization. **Jornal de Pediatria**, v. 87, n. 1, p. 4–12, 2011.

DONG, J. et al. Body mass index is associated with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 10, n. 12, p. 1–19, 2015.

DUBNER, S. E. et al. Longitudinal Assessment of Bone Density and Structure in an Incident Cohort of Children With Crohn's Disease. **Gastroenterology**, v. 136, n. 1, p. 123–130, 2009.

DURICOVA, D. et al. Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: An update on the population-based literature. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 8, n. 11, p. 1351–1361, 2014.

FURFARO, F., BEZZIO, C., MACONI, G. Protein-losing enteropathy in inflammatory bowel diseases. **Minerva Gastroenterologica e Dietologica**, v. 61, n. 4, p. 261–265, 2015.

GASPARETTO, M.; GUARISO, G. Crohn's disease and growth deficiency in children and adolescents. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 37, p. 13219–13233, 2014.

GILSANZ, V.; WREN, T. Assessment of bone acquisition in childhood and adolescence. **Pediatrics**, v. 119, Suppl 2, p.145-149, 2007.

GUERRINI, M. M.; TAKAYANAGI, H. The immune system, bone and RANKL. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 561, p. 118–123, 2014.

HARRINGTON, J. et al. Bone histomorphometric changes in children with rheumatic disorders on chronic glucocorticoids. **Pediatric Rheumatology**, v. 14, n. 1, p. 1–8, 2016.

HILL, R. J. Update on nutritional status, body composition and growth in paediatric inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 12, p. 3191–3197, 2014.

HISAMATSU, T. et al. Immune aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 137, n. 3, p. 283–297, 2013.

HOLD, G. L. et al. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: What have we learnt in the past 10 years? **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 5, p. 1192–1210, 2014.

HOOD, H. C.; COHEN, L. E.; LEE, J. J. Late adolescent linear growth pattern in pediatric-onset inflammatory bowel disease. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 53, n. 3, p. 246–249, 2011.

HRADSKY, O. et al. Supplementation with 2000 IU of Cholecalciferol Is Associated with Improvement of Trabecular Bone Mineral Density and Muscle Power in Pediatric Patients with IBD. **Inflammatory Bowel Disease**, v. 23, n. 4, p. 514–523, 2017.

HUMPHREY, J. H. Child undernutrition, tropical enteropathy, toilets, and handwashing. **The Lancet**, v. 374, p. 1032–1035, 2009.

HYAMS, J. S. et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 12, n. 4, p. 439–447, 1991.

KALKWARF, H. J. et al. Bone densitometry in infants and young children: The 2013 ISCD pediatric official positions. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 17, n. 2, p. 243–257, 2014.

KELSEN, J. R.; RUSSO, P.; SULLIVAN, K. E. Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v. 39, n. 1, p. 63–79, 2019.

KHAN, N. et al. Prevalence and predictors of low bone mineral density in males with ulcerative colitis. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 98, n. 6, p. 2368–2375, 2013.

KORPE, P. S.; PETRI, W. A. Environmental enteropathy: Critical implications of a poorly understood condition. **Trends in Molecular Medicine**, v. 18, n. 6, p. 328–336, 2012.

LAAKSO, S. et al. Impaired bone health in inflammatory bowel disease: A case-control study in 80 pediatric patients. **Calcified Tissue International**, v. 91, n. 2, p. 121–130, 2012.

LAAKSO, S. et al. Compromised peak bone mass in patients with inflammatory bowel disease—a prospective study. **The Journal of Pediatrics**, v. 164, n. 6, p. 1436–1443, 2014.

LEE, J. J.; FORBES, P. W. Final adult height of children with inflammatory bowel disease is predicted by parental height and patient minimum height Z-score. **Inflammatory Bowel Disease**, v. 16, n. 10, p. 1669–1677, 2010.

LEVINE, A. et al. TNF promoter polymorphisms and modulation of growth retardation and disease severity in pediatric Crohn's disease. **American Journal of Gastroenterology**, v. 100, n. 7, p. 1598–1604, 2005.

LEVINE, A. et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 17, n. 6, p. 1314–1321, 2011.

LEVINE, A. et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 58, n. 6, p. 795–806, 2014.

LIMA, C. A. Risk factors for osteoporosis in inflammatory bowel disease patients. **World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology**, v. 6, n. 4, p. 210–218, 2015.

LORA, F. L. et al. Avaliação da densidade mineral óssea em pacientes com doença inflamatória intestinal. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 42, n. 4, p. 201–205, 2005.

MALIK, S. et al. Improvement in growth of children with Crohn disease following anti-TNF- α therapy can be independent of pubertal progress and glucocorticoid reduction. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 52, n. 1, p. 31–37, 2011.

MBALAVIELE, G. et al. Inflammatory osteolysis: A conspiracy against bone. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 127, n. 6, p. 2030–2039, 2017.

MEAZZA, C.; BOZZOLA, M. Growth Velocity Curves : What They Are and How to Use Them. In: **Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease**. Pavia, Itália: ed. Springer Science+Business Media, 2011.

MELO, M. DO C. B. DE et al. Intestinal Inflammatory disease in childhood. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 26, Supl 2, p. 35–44, 2016.

MIHELLER, P.; GESZTES, W.; LAKATOS, P. L. Manipulating bone disease in inflammatory bowel disease patients. **Annals of Gastroenterology**, v. 26, n. 4, p. 296–303, 2013.

MILLWARD, D. J. Nutrition, infection and stunting: the roles of deficiencies of individual nutrients and foods, and of inflammation, as determinants of reduced linear growth of children. **Nutrition Research Reviews**, v. 30, p. 50–72, 2017.

MOEENI, V.; DAY, A S. Impact of inflammatory bowel disease upon growth in children and adolescents. **ISRN Pediatrics**, v. 2011, p. 1–5, 2011.

MOSCHEN, A. et al. The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss. **Gut**, v. 54, n. 4, p. 479–487, 2005.

MOUZAN, M. I. EL et al. Impact of Pediatric Inflammatory Bowel Disease on Linear Growth: Data from a National Cohort Study in Saudi Arabia. **Saudi Journal Gastroenterology**, v. 22, n. 2, p. 106–108, 2016.

NAGY, E. et al. Reproduction and growth in a murine model of early life-onset inflammatory bowel disease. **PLoS ONE**, v. 11, n. 4, p. 1–19, 2016.

NAZARETH, M. et al. RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS EM IDADE PEDIÁTRICA: O ESTADO DA ARTE. **Acta Portuguesa de Nutrição**, v. 7, p. 18–33, 2016.

OKAMOTO, K. et al. Osteoimmunology: The Conceptual Framework Unifying the Immune and Skeletal Systems. **Physiol Rev**, v. 97, n. 4, p. 1295–1349, 2017.

OWINO, V. et al. Environmental Enteric Dysfunction and Growth Failure/Stunting in Global Child Health. **Pediatrics**, v. 138, n. 6, p. 1–10, 2016.

PAPPA, H. M. et al. Prevalence and risk factors for hypovitaminosis D in young patients with inflammatory bowel disease: A retrospective study. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 53, n. 4, p. 361–364, 2011.

RIBEIRO, D. et al. Effect of glucocorticoids on growth and bone mineral density in children with nephrotic syndrome. **European Journal of Pediatrics**, v. 174, n. 7, p. 911–917, 2015.

ROGOL, A. D.; HAYDEN, G. F. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. **The Journal of Pediatrics**, v. 164, n. 5 Suppl, p. S1–14.e6, 2014.

RUSSELL, R. K. et al. Analysis of the influence of OCTN1/2 variants within the IBD5 locus on disease susceptibility and growth indices in early onset inflammatory bowel disease. **Gut**, v. 55, n. 8, p. 1114–1123, 2006.

SAINI, A.; NASSER, A. S.; STEWART, C. E. H. Waste management-Cytokines, growth factors and cachexia. **Cytokine and Growth Factor Reviews**, v. 17, n. 6, p. 475–486, 2006.

SAIRENJI, T.; COLLINS, K. L.; EVANS, D. V. An Update on Inflammatory Bowel Disease. **Primar Care Clinics Office Practice**, v. 44, p. 673–692, 2017.

SANDERSON, I. R. Growth problems in children with IBD. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 11p. 601–610, 2014.

SANTOS, G. M. DOS; SILVA, L. R.; SANTANA, G. O. Repercussões nutricionais em crianças e adolescentes na presença de doenças inflamatórias intestinais1. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 32, n. 4, p. 403–411, 2014.

SETTY-SHAH, N.; MARANDA, L.; NWOSU, B. U. Adiposity is associated with early reduction in bone mass in pediatric inflammatory bowel disease. **Nutrition**, v. 32, p. 761–766, 2016.

SHAMIR, R.; PHILLIP, M.; LEVINE, A. Growth retardation in pediatric Crohn's disease: Pathogenesis and interventions. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 13, n. 5, p. 620–628, 2007.

SPECKER, B. L.; SCHOENAU, E. Quantitative bone analysis in children: current methods and recommendations. **The Journal of Pediatrics**, v. 146, n. 6, p. 726–731, 2005.

STRIMBU, K.; TAVEL, J. A. What are Biomarkers? **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 5, n. 6, p. 463–466, 2011.

TANNER, J. M.; WHITEHOUSE, R. H.; TAKAISHI, M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. II. **Archives of disease in childhood**, v. 41, p. 613–635, 1966a.

TANNER, J. M.; WHITEHOUSE, R. H.; TAKAISHI, M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. II. **Archives of disease in childhood**, v. 41, p. 454–471, 1966b.

TAVARES, M. et al. Atividade da doença de Crohn e crescimento. **Jornal Português de Gastroenterologia**, v. 20, n. 1, p. 3–9, 2013.

THAYU, M. et al. Determinants of changes in linear growth and body composition in incident pediatric Crohn's disease. **Gastroenterology**, v. 139, n. 2, p. 430–438, 2010.

TURNER, D. A. N. et al. Development , Validation , and Evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index : A Prospective Multicenter Study. **Gastroenterology**, v. 133, n. 2, p. 423–432, 2007.

VEERAPPAN, S. G. et al. Adalimumab Therapy Has a Beneficial Effect on Bone Metabolism in Patients with Crohn's Disease. **Digestive Diseases and Science**, v. 60, n. 7, p. 2119–2129, 2015.

VICTORIA, C. R.; SASSAK, L. Y.; NUNES, H. R. D. C. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 46, n. 1, p. 20–25, 2009.

WINE, E. Pediatric Crohn's Disease and Growth Retardation: The Role of Genotype, Phenotype, and Disease Severity. **Pediatrics**, v. 114, n. 5, p. 1281–1286, 2004.

WISKIN, A. E. et al. Impact of disease activity on resting energy expenditure in children with inflammatory bowel disease. **Clinical Nutrition**, v. 28, n. 6, p. 652–656, 2009.

WISKIN, A. E. et al. Body composition in childhood inflammatory bowel disease. **Clinical Nutrition**, v. 30, n. 1, p. 112–115, 2011.

WONG, S. C. et al. A preliminary trial of the effect of recombinant human growth hormone on short-term linear growth and glucose homeostasis in children with Crohn's disease. **Clinical Endocrinology**, v. 74, n. 5, p. 599–607, 2011.

WONG, S. C. et al. Growth and the growth hormone-insulin like growth factor 1 axis in children with chronic inflammation: Current Evidence, Gaps in Knowledge, and Future Directions. **Endocrine Reviews**, v. 37, n. 1, p. 62–110, 2016.

ZHANG, Y.; MILOJEVIC, D. Protecting Bone Health in Pediatric Rheumatic Diseases: Pharmacological Considerations. **Pediatric Drugs**, v. 19, n. 3, p. 193–211, 2017.

APÊNDICE A – ARTIGO DE REVISÃO

+Model

ARTICLE IN PRESS

J Pediatr (Rio J). 2018;xxx(xx):xxx-xxx



Jornal de
Pediatria

www.jpmed.com.br



REVIEW ARTICLE

Linear growth and bone metabolism in pediatric patients with inflammatory bowel disease[☆]

Paloma Velez de Andrade Lima Simões Ferreira^{a,b}, André de Souza Cavalcanti^c,
Giselia Alves Pontes da Silva^{a,c,*}

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente (PPGSCA), Recife, PE, Brazil

^b Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brazil

^c Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Departamento Materno-Infantil, Recife, PE, Brazil

Received 29 September 2018; accepted 8 November 2018

KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;
Growth failure;
Low bone mineral density

Abstract

Objective: To review the pathophysiology and evaluation methods of linear growth and bone mineral density in children and adolescents diagnosed with inflammatory bowel disease.

Source of data: Narrative review carried out in the PubMed and Scopus databases through an active search of the terms: inflammatory bowel disease, growth, failure to thrive, bone health, bone mineral density, and children and adolescents, related to the last ten years, searching in the title, abstract, or keyword fields.

Synthesis of findings: Inflammatory bowel diseases of childhood onset may present as part of the clinical picture of delayed linear growth in addition to low bone mineral density. The presence of a chronic inflammatory process with elevated serum levels of inflammatory cytokines negatively interferes with the growth rate and bone metabolism regulation, in addition to increasing energy expenditure, compromising nutrient absorption, and favoring intestinal protein losses. Another important factor is the chronic use of glucocorticoids, which decreases the secretion of growth hormone and the gonadotrophin pulses, causing pubertal and growth spurt delay. In addition to these effects, they inhibit the replication of osteoblastic lineage cells and stimulate osteoclastogenesis.

Conclusion: Insufficient growth and low bone mineral density in pediatric patients with inflammatory bowel disease are complex problems that result from multiple factors including chronic inflammation, malnutrition, decreased physical activity, late puberty, genetic susceptibility, and immunosuppressive therapies, such as glucocorticoids.

© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

[☆] Please cite this article as: Ferreira PV, Cavalcanti AS, Silva GA. Linear growth and bone metabolism in pediatric patients with inflammatory bowel disease. J Pediatr (Rio J). 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.11.002>

* Corresponding author.

E-mail: giseliaalves@gmail.com (G.A. Silva).

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.11.002>

0021-7557/© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

PALAVRAS-CHAVE

Doença inflamatória
intestinal;
Insuficiência de
crescimento;
Baixa densidade
mineral óssea

Crescimento linear e metabolismo ósseo em pacientes pediátricos com doença inflamatória intestinal

Resumo

Objetivo: Revisar a fisiopatologia e os métodos de avaliação do crescimento linear e densidade mineral óssea em crianças e adolescentes com diagnóstico de doença inflamatória intestinal.

Fontes dos dados: Revisão narrativa a partir de pesquisa nas bases de dados PubMed e Scopus por meio de busca ativa dos termos *inflammatory bowel disease, growth, failure to thrive, bone health, bone mineral density, children e adolescents* nos últimos dez anos e com busca nos campos título, resumo ou palavra-chave.

Resumo dos achados: As doenças inflamatórias intestinais com início na infância podem apresentar como parte do quadro clínico atraso do crescimento linear além de baixa densidade mineral óssea. A presença de processo inflamatório crônico com elevados níveis séricos das citocinas inflamatórias interfere negativamente na velocidade do crescimento e na regulação do metabolismo ósseo, além de aumentar gasto energético, comprometer a absorção de nutrientes e favorecer perdas proteicas intestinais. Outro fator importante é o uso crônico de glicocorticoides que age diminuindo a secreção de hormônio do crescimento e dos pulsos das gonadotrofinas, ocasionando atraso puberal e no estirão do crescimento. Além desses efeitos, inibem a replicação das células da linhagem osteoblástica e estimulam a osteoclastogênese.

Conclusão: A insuficiência do crescimento e a baixa densidade mineral óssea em pacientes pediátricos com doença inflamatória intestinal são problemas complexos e que decorrem de múltiplos fatores incluindo inflamação crônica, desnutrição, diminuição da atividade física, puberdade tardia, suscetibilidade genética e terapias imunossupressoras, como os glicocorticoides.

© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Inflammatory bowel diseases (IBD) are chronic diseases with a multifactorial etiology due to the interaction of genetic, environmental, immunological, and intestinal microbiota factors.¹ They are characterized by chronic inflammatory reaction in the gastrointestinal tract (GIT) and are represented by three entities: Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC) and indeterminate colitis (IC).²

The presence of an inflammatory process results in high energy expenditure for the child's body, and compromises nutrient absorption.^{3,4} The care of these children involves the therapeutic management of IBD with inflammation control and care to ensure the growth and development characteristic of this age group.⁵ Although the implementation of IBD control treatment is associated with an improvement in the linear growth pattern, a considerable proportion of children remains with short stature.^{6,7}

A reduction in bone mineral density (BMD) is also observed in patients with IBD. The insufficient gain of bone mass at puberty can have consequences throughout life and predispose to osteoporosis in adulthood.⁸

Linear growth failure and low bone mass are complex and multifactorial phenomena, resulting from the interaction of inadequate dietary intake, excessive gastrointestinal losses (protein-losing enteropathy), malabsorption, increased nutritional requirements (increased energy expenditure due to the chronic inflammatory process), and body response to inflammatory mediators⁴ (Table 1).

Table 1 Main causes of growth failure in IBD.

Inadequate dietary intake
Excessive gastrointestinal loss and malabsorption
High energy expenditure due to chronic inflammatory process
Proinflammatory cytokines

It is of utmost importance to understand the mechanisms associated with linear growth failure and BMD reduction in this group of patients, aiming to prevent or minimize damage. Therefore, this literature review aimed to address aspects of the pathophysiology of linear growth failure in childhood IBD, emphasizing the effect of inflammation on bone metabolism, and methods for assessing linear growth and bone health in the pediatric population.

Immunopathogenesis of IBD

The pathogenesis of IBD has yet to be fully elucidated, although it is known that the immune system dysfunction of the GIT mucosa plays an important role.⁶ A dysregulated immune response to intestinal bacterial antigens in an individual with a genetic predisposition is one of the explanations for the development of chronic inflammation. The increased incidence of IBD is attributed to environmental factors associated with the modern human lifestyle.⁹

Genomic association studies have identified more than 200 loci related to genetic susceptibility to IBD. These genes

encode proteins involved in the innate and adaptive immune response, autophagy, and integrity of the intestinal mucosa. Among these, polymorphisms in the *NOD2* gene show the greatest association with genetic predisposition to IBD.¹⁰

Regarding the genetic factors associated with IBD, most genes related to CD susceptibility were not associated with growth delay. Wine et al., in a study that evaluated children with CD and *NOD2* genotype, which is associated with ileus involvement, did not find a correlation with growth delay or failure.¹¹ Levine et al. evaluated the effects of tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphisms on growth delay in children with CD. Patients with loss-of-function polymorphisms (*i.e.*, lower TNF production) had higher mean height Z-scores of and were less likely to develop growth delay.¹²

Russell et al. evaluated 299 Scottish children (200 with CD, 74 with UC, and 25 with IC) and found that patients with the OCTN1/OCTN2 haplotype of susceptibility to IBD5 locus disease were more likely to be shorter.¹³

With increased intestinal permeability due to breach of the intestinal mucosal barrier, there is great exposure of the immune system to antigens, mainly bacteria. The first line of defense against these antigens is the innate immune system, mediated primarily by neutrophils, macrophages, and dendritic cells, and by the production of proinflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF, IL-12, IL-23, IFN- α , and IFN- β .¹⁴

As with the innate immunity, the adaptive immune response is also activated in IBD, resulting in persistence of the chronic inflammatory state. Humoral immunity, effector T lymphocytes (T_H), regulatory T lymphocytes (T_{reg}), NK-cells and innate lymphoid cells of the intestinal mucosa also participate in it. Historically, CD was characterized by a predominance of T_{H1} profile and consequent increase of IL-2, IL-12, and IFN- γ . Conversely, UC was characterized by an atypical T_{H2} profile, since it shows low levels of IL-4 and increased levels of IL-5 and IL-13. However, with the discovery of T_{H17} cells, it was observed that both diseases also present the T_{H17} profile and its main interleukins, such as IL-17A, IL-21 and IL-23.¹⁴

Recently, microRNAs (small, single-stranded RNAs, non-protein coding) that play an important role in gene regulation were associated with the immunopathogenesis of IBD.¹⁴ The dysregulation of these microRNAs may result in excess inflammation.¹⁵

Bone linear growth

Linear bone growth in children and adolescents is essentially driven by the process of chondrogenesis in the growth plate. The growth plate has a single cell type, the chondrocyte, distributed in three layers: resting, proliferative, and hypertrophic zones. The chondrogenesis process is characterized by the proliferation and hypertrophy of the chondrocytes associated with the extracellular matrix secretion. Then, the hypertrophic zone is invaded by blood vessels, osteoclasts, and osteoblasts, and newly formed cartilage is remodeled into bone tissue, increasing bone size longitudinally.¹⁶

The main factors regulating bone linear growth are food intake and hormones, and both malnutrition and obesity can lead to changes in linear growth. Thyroid hormones, growth

hormone (GH), insulin-like growth factor-1 (IGF1), androgen, and estrogen positively regulate linear growth. The glucocorticoids, whether endogenous or exogenous, negatively regulate linear growth. The GH/IGF1 axis, among the hormones described above, plays an essential role in growth regulation after birth. The GH receptor is widely expressed in the body, including the liver and the growth plate. Once bound to its receptor, GH induces the production of IGF1. Thus, GH has a direct action on the resting zone, stimulating chondrocyte differentiation and an indirect action via IGF1, which promotes the hypertrophy of these cells. IGF1 is produced both in the liver and in the growth plate itself, and its expression is increased by GH.¹⁶

Proinflammatory cytokines, especially TNF, IL-1 β , and IL-6, play an important role in linear growth control in children and adolescents with IBD, both by acting on the GH/IGF1 axis and by their direct actions on the growth plate. The association between growth retardation and low IGF1 levels has already been established in pediatric patients with IBD. In these patients, a state of resistance to GH is characterized, since its production is usually normal.¹⁷

TNF decreases the expression of GH receptors in the liver, and consequently decreases IGF1 production.¹⁸ Infliximab therapy has shown to increase IGF1 levels in both animal models of colitis and in pediatric patients with CD.¹⁷ In a synergistic action with IL-1 β , both inhibit chondrocyte proliferation and growth plate hypertrophy, as well as accelerate apoptosis of these cells.¹⁹ Moreover, TNF and IL-1 β directly inhibit the production of sex steroids in the gonads; these hormones are also responsible for bone growth.¹⁸

In animal models of transgenic mice with TNF overexpression, growth retardation was demonstrated in these animals when compared with wild mice.²⁰ Moreover, in an experiment using rat fetal bone cultured with TNF, lower bone growth was observed in this group when compared with the control group. Subsequently, treatment with etanercept (a soluble TNF receptor) resulted in an improvement in the longitudinal growth of these bones in culture. Using this same experiment model, a similar result was found when rat fetal bones were cultured with IL-1 β . They showed lower bone growth rates when compared with the control group and improvement in growth when treated with anakinra (a recombinant IL-1 β receptor antagonist).¹⁹

A transgenic mouse animal model with IL-6 overexpression demonstrated reduction in growth between 50% and 70% when compared with wild mice.²¹ Growth retardation in these mice was associated with a reduction in IGF1 and IGF-binding protein type 3 (IGFBP3), with normal GH production.^{21,22} According to Benedetti et al., the reduction in serum IGF1 concentration is due to the increased proteolysis of IGFBP3, which consequently decreases the half-life of IGF1. This finding was also observed in children with systemic juvenile idiopathic arthritis, in whom high levels of IL-6 showed a negative correlation with IGF1 and IGFBP3.^{21,22}

In the growth plate, IL-6 increases osteoclastogenesis and reduces osteoblast activity. This imbalance favors growth plate cartilage thinning, with lower bone growth.¹⁷

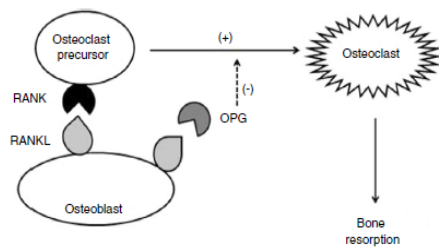


Figure 1 Action scheme of RANKL, RANK, and OPG in the regulation of osteoclastogenesis and bone resorption.

Bone metabolism and IBD

Bone mass depends on bone remodeling homeostasis, *i.e.*, on the balanced dynamics between osteoblast and osteoclast activity, which is firmly controlled by the immune system.²³ Bone formation involves the proliferation and migration of osteoprogenitor cells and osteoblast differentiation. However, if this balance occurs in favor of osteoclast activity, bone resorption will occur.²⁴

Some cytokines are involved in this process: IL-1 β , IL-6, and TNF, which stimulate osteoclast activity in an autocrine manner; receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL – from the TNF family), which binds to RANK transmembrane receptors (receptor activator of nuclear factor kappa-beta) of osteoclasts, inducing osteoclastogenesis; and osteoprotegerin (OPG), which negatively regulates osteoclast formation and activation, disrupting the RANK–RANKL binding by binding to RANKL. OPG is produced primarily by osteoblasts and their precursors but can also be expressed by B cells and dendritic cells (Fig. 1). In contrast, transforming growth factor beta (TGF- β), produced by osteoblasts and bone marrow cells, is the most abundant of the growth factors stored in the bone; it stimulates bone formation, but also inhibits the differentiation, formation, and activity of mature osteoclasts.²⁵

Under physiological conditions, the formation of osteoclasts is dictated by the interaction of RANKL with its receptor, RANK. While high levels of RANKL are potentially osteoclastogenic, low levels of RANKL can actually increase bone formation. The excessive increase in RANKL, which is typically the crucial event that rules bone resorption, is downregulated by OPG. That is, the binding of RANKL to OPG limits osteoclastogenesis and, consequently, bone resorption.²⁵

However, a number of inflammatory cytokines may contribute to bone loss. RANKL expression is induced by IL-1 β , IL-6, IL-11, IL-17, and TNF, which not only increase RANKL expression but also induce the release of the soluble RANKL form and suppress OPG production. These mechanisms occur in many autoimmune and inflammatory diseases.^{24,26}

Serum levels of many proinflammatory interleukins (including IL-1 β , IL-6, and TNF) are increased in IBD, favoring the bone resorption pathway. The key to the regulatory mechanism of osteoclastic differentiation and activity would therefore be found in the association of RANKL and OPG. The increase in OPG levels may represent

Table 2 Effects of glucocorticoids on bone metabolism and linear growth.

Decreased GH secretion
Reduction of IGF1 activity
Puberty and growth spurt delay
Inhibition of osteoblast replication
Stimulation of osteoclastogenesis
Increased expression of RANKL
Decreased OPG expression

a continuous homeostatic response, attempting to reverse osteoclastogenesis and thus maintain normal bone mass.²⁷

Changes in the RANKL/OPG ratio may be responsible for bone loss in patients with IBD, leading to osteopenia and osteoporosis.²⁷ In a case-control study that measured OPG and RANKL levels in patients with IBD, it was observed that OPG levels were 2.4-fold higher in CD and 1.9-fold higher in UC, while RANKL levels were not significantly different in patients with IBD when compared with healthy controls. However, a significant negative correlation was found between plasma levels of OPG and BMD, suggesting that bone loss in IBD is associated with changes in the RANK/OPG system.²⁸

Glucocorticoids and linear growth

Among the glucocorticoids (GC) actions on hormones and cytokines responsible for linear bone growth, the following are noteworthy: decrease in GH secretion through a negative feedback mechanism, reduction in IGF1 activity without a decrease in IGF1 serum levels, and decrease in the gonadotrophin pulses, leading to pubertal and growth spurt delay.²⁹ In addition to these effects, GCs act directly on bone cells by inhibiting the replication of osteoblast lineage cells and inducing the apoptosis of mature osteoblasts and osteocytes. Additionally, they stimulate osteoclastogenesis, increasing RANKL expression and decreasing OPG expression in osteoblastic cells³⁰ (Table 2).

Although GCs can suppress bone growth, decreased height as early as at the time of IBD diagnosis shows that this result is a consequence of the disease, and not just an adverse effect of treatment. Several studies failed to observe an independent effect of GC on growth, especially with short-duration or low-dose treatment, reinforcing the hypothesis that IBD severity is much more important as a risk factor for growth delay.³¹ Another relevant point is that daily and cumulative doses of GC and treatment duration are very important factors in the pathogenesis of bone mass reduction in patients.³²

Methods of linear growth and bone metabolism evaluation

Among the methods used, the most important are height-for-age (H/A) and growth velocity (GV).^{33,34}

H/A expresses the child's linear growth. This is the index that best indicates the cumulative effect of adverse situations on the child's growth.³³ In the WHO growth curves,

a cutoff point of 2 or more SD below the mean is used to identify children with short stature for age.³³

However, studies that define linear growth failure based on stature alone may underestimate the growth of some children, since patients with relatively normal heights may have grown little over a period of time. This is the case of children with IBD, who show decreased GV during periods of disease activity and tend to improve it when the disease goes into remission.³⁴

GV is calculated as the difference between two height measurements in a given time interval. It is usually expressed in centimeters per year (cm/year). The minimum time interval for the measurement of the two recommended measures is six months. After the calculation, the value is plotted on the GV chart for age (as it constitutes the difference of measurements at two moments, the point on the chart should be included in the mean interval between the two ages of measurement).³⁵

In 1966, Tanner et al. published the first GV charts for boys and girls, which are still currently used worldwide for GV assessment. Children and adolescents should ideally grow at the same percentile for GV, around the 50th percentile and not below the 25th or above the 75th percentiles.^{36,37}

Identifying individuals with low bone mass early in life may be an important strategy to take preventive and therapeutic measures aimed at optimizing bone mass gain and promoting healthy skeletal growth. Double-energy X-ray absorptiometry or bone densitometry (DXA), the most widely used method for assessing BMD, is considered the "gold standard".³⁸

The advantages of DXA include the fact that it is widely available in Brazil; it is a fast, accurate test that uses low levels of ionizing radiation. However, the interpretation of densitometric measurements is much more complex in the growing individual than in adults.³⁹ For this reason, in 2013, the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) revised a specific guideline for performing and interpreting densitometry in children and adolescents. Low BMD is defined when the Z-score is ≤ -2 SD for age.⁴⁰

Biochemical markers of bone turnover may also be used to evaluate bone formation and resorption rates that reflect osteoblast and osteoclast activity, respectively. The RANK/RANKL/OPG system is probably the main one involved in the development of osteopenia/osteoporosis in IBD and other inflammatory diseases.²⁷

Thus, the OPG/RANKL ratio may be useful for determining the rate of bone resorption in several disease conditions, especially in inflammatory diseases.^{41,42}

Interventions to optimize growth and bone mass

The treatment of growth failure is carried out mainly through the control of inflammatory activity, both in the acute phase and during the maintenance of disease remission.⁴³

Exclusive enteral therapy with a polymeric formula, in addition to re-establishing the nutritional status of the patient with an adequate supply of nutrients, is used to induce disease remission.⁴⁴ Additionally, GV is significantly

improved when remission induction is used with exclusive enteral diet, in comparison to corticosteroid treatment, with the advantage of not having side effects.⁴⁵

Due to its side effects, the use of corticosteroids should be carried out for short periods and preferably associated with aminosalicilates or immunosuppressive therapy with thiopurines, for the maintenance of persistent remission.⁴⁶

Anti-TNF immunobiological therapy, i.e., infliximab or adalimumab, is especially indicated for patients who do not respond to thiopurine treatment and require corticosteroid therapy for inflammation control more frequently.⁴⁷ Studies have shown good results in linear growth recovery in adolescents and children, in addition to a beneficial effect on bone metabolism.^{42,48}

Growth hormone replacement therapy remains controversial, and little is known about the possible beneficial effects of GH use on linear growth in patients with IBD. It can be considered in selected cases that present pubertal delay, but its prolonged use did not show better results than the disease activity control.^{47,49}

In those patients with low BMD, the recommended first-line therapies for pediatric patients include calcium and vitamin D supplementation and the implementation of regular exercises. Monitoring should be carried out through bone densitometry.^{5,50} It is necessary to reinforce family care and relations, physical activity, and the importance of self-care for the treatment success.

Final considerations

The deleterious effects on linear growth and bone mass constitute a major concern for professionals who treat patients with inflammatory bowel diseases in the pediatric age group, given the clinical evidence of patients with severe growth delay that occurs regardless of the adequate nutrition and control of inflammation.

In the context of patients living in developing countries, it is worth emphasizing the possibility of another condition that may be overlapping with IBD: environmental enteric dysfunction (environmental enteropathy), which may impair linear growth (stunting) through pathogenic mechanisms that overlap with those described in IBD.⁵¹

More studies are necessary to consolidate the knowledge of the mechanisms that lead to growth failure and low BMD, as well as interventions aimed at this process to guarantee the linear growth of children and adolescents with IBD.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

- Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An update on inflammatory bowel disease. *Prim Care Clin Off Pr.* 2017;44:673–92.
- de Melo M, do C, Gazzinelli BF, de Oliveira AP, Rodrigues AF, Fagundes ED, et al. Intestinal inflammatory disease in childhood. *Rev Méd Minas Ger.* 2016;26:35–44.
- Hill RJ. Update on nutritional status, body composition and growth in paediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20:3191–7.

4. dos Santos GM, Silva LR, Santana GO. Nutritional impact of inflammatory bowel diseases on children and adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 2014;32:403–11.
5. Defilippis EM, Sockolow R, Barfi E. Health care maintenance for the pediatric patient with inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2016;138:e20151971.
6. Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:581–9.
7. Choularas G, Mantzou A, Margoni D, Tsifilis N, Al E. Body height in pediatric IBD: a structural equation model analysis. *Eur J Clin Invest*. 2018;12:1–20.
8. Laakso S, Valtia H, Verkasalo M, Toivainen-Salo S, Mäkitie O. Compromised peak bone mass in patients with inflammatory bowel disease – a prospective study. *J Pediatr*. 2014;164:1436–43.
9. Wilson DC, Russell RK. Overview of paediatric IBD. *Semin Pediatr Surg*. 2017;26:344–8.
10. de Lange KM, Barrett JC. Understanding inflammatory bowel disease via immunogenetics. *J Autoimmun*. 2015;64:91–100.
11. Wine E. Pediatric Crohn's disease and growth retardation: the role of genotype, phenotype, and disease severity. *Pediatrics*. 2004;114:1281–6.
12. Levine A, Shamir R, Wine E, Weiss B, Karban A, Shaoul RR, et al. TNF promoter polymorphisms and modulation of growth retardation and disease severity in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1598–604.
13. Russell RK, Drummond HE, Nimmo ER, Anderson NH, Noble CL, Wilson DC, et al. Analysis of the influence of OCTN1/2 variants within the IBD5 locus on disease susceptibility and growth indices in early onset inflammatory bowel disease. *Gut*. 2006;55:1114–23.
14. Hyon J, Peyrin-Biroulet L, Eisenhut M, Il J. Autoimmunity reviews inflammatory bowel diseases (IBD) immunopathogenesis: a comprehensive review of inflammatory molecules. *Autoimmun Rev*. 2017;16:416–26.
15. Koukos G, Polyarchou C, Kaplan JL, Fletcher AM, Miralles BG, Kokkotou EF, et al. MicroRNA-124 regulates STAT3 expression and is down-regulated in colon tissues of pediatric patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013;145:842–52.
16. Jee YH, Baron J. The biology of stature. *J Pediatr*. 2016;173:32–8.
17. Sederquist B, Fernandez-Vojvodich P, Zaman F, Sa L. Impact of inflammatory cytokines on longitudinal bone growth. *J Mol Endocrinol*. 2014;53:35–44.
18. Wong SC, Macrae VE, McGrogan P, Ahmed SF. The role of pro-inflammatory cytokines in inflammatory bowel disease growth retardation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43:144–55.
19. Mårtensson K, Chrysos D, Savendahl L. Interleukin-1 β and TNF- α act in synergy to inhibit longitudinal growth in fetal rat metatarsal bones. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1805–12.
20. Li P, Schwarz EM. The TNF- α transgenic mouse model of inflammatory arthritis. *Springer Semin Immunopathol*. 2003;25:19–33.
21. Benedetti F, De, Ciliberto G, Fattori E. Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I. A model for stunted growth in children with chronic inflammation. *J Clin Invest*. 1997;99:643–50.
22. Benedetti FD, Meazza C, Oliveri M, Pignatti P, Vivarelli M, Alonzi T, et al. Effect of IL-6 on IGF binding protein-3: a study in IL-6 transgenic mice and in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Endocrinology*. 2001;142:4818–26.
23. Dar HY, Azam Z. Osteoimmunology: the nexus between bone and immune system. *Front Biosci*. 2018;23:464–92.
24. Okamoto K, Nakashima T, Shinohara M, Negishi-Koga T, Komatsu N, Terashima A, et al. Osteoimmunology: the conceptual framework unifying the immune and skeletal systems. *Physiol Rev*. 2017;97:1295–349.
25. Guerrini MM, Takayanagi H. The immune system, bone and RANKL. *Arch Biochem Biophys*. 2014;561:1–6.
26. Mbalaviele G, Novack DV, Schett G, Teitelbaum SL. Inflammatory osteolysis: a conspiracy against bone. *J Clin Invest*. 2017;127:2030–9.
27. Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med*. 2009;122:599–604.
28. Briot K, Geusens P, Bultink IE, Lems WF, Roux C. Inflammatory diseases and bone fragility. *Osteoporos Int*. 2017;28:3301–14.
29. Ribeiro D, Zawadzinski S, Pittet LF, Chevalley T, Girardin E, Parvex P. Effect of glucocorticoids on growth and bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr*. 2015;174:911–7.
30. Donatti TL, Koch VH, Takayama L, Pereira RM. Effects of glucocorticoids on growth and bone mineralization. *J Pediatr*. 2011;87:4–12.
31. El Mouzan MI, Al Mofarreh MA, Saadah OI, Al-Hussaini AA, Al-Saleem KA, Al-Mehaidib AI. Impact of pediatric inflammatory bowel disease on linear growth: data from a national cohort study in Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol*. 2016;22:106–8.
32. Zhang Y, Milojevic D. Protecting bone health in pediatric rheumatic diseases: pharmacological considerations. *Pediatr Drugs*. 2017;19:193–211.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. 1st ed. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. 7–76 p.
34. Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. *J Pediatr*. 2014;164:S1–14.e6.
35. Meazza C, Bozzola M. Growth velocity curves: what they are and how to use them. In: *Handbook of growth and growth monitoring in health and disease*. Pavia, Itália: © Springer Science+Business Media; 2012.
36. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. II. *Arch Dis Child*. 1966;41:613–35.
37. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. II. *Arch Dis Child*. 1966;41:454–71.
38. Specker BL, Schoenau E. Quantitative bone analysis in children: current methods and recommendations. *J Pediatr*. 2005;146:726–31.
39. Kalkwarf HJ, Abrams SA, DiMeglio LA, Koo WW, Specker BL, Weiler H. Bone densitometry in infants and young children: the 2013 ISCD pediatric official positions. *J Clin Densitom*. 2014;17:243–57.
40. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, El-Hajj Fuleihan G, Kecskemethy HH, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD pediatric official positions. *J Clin Densitom*. 2014;17:225–42.
41. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Ludwiczek O, Gabriel M, Obrist P, et al. The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss. *Gut*. 2005;54:479–87.
42. Veerappan SG, Healy M, Walsh BJ, O'Morain CA, Daly JS, Ryan BM. Adalimumab therapy has a beneficial effect on bone metabolism in patients with Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*. 2015;60:2119–29.
43. Sanderson IR. Growth problems in children with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:601–10.

- 564 44. Guariso G, Gasparetto M. Treating children with inflammatory
565 bowel disease: current and new perspectives. *World J Gastroen-*
566 *terol.* 2017;23:5469–85.
- 567 45. Sylvester FA. Effects of exclusive enteral nutrition on bone
568 mass, linear growth and body composition in children with
569 Crohn's disease. *Nestlé Nutr Inst Work Ser.* 2014;79:125–30.
- 570 46. Baldwin KR, Kaplan JL. Seminars in Pediatric Surgery Medical
571 management of pediatric inflammatory bowel disease. *Semin*
572 *Pediatr Surg.* 2017;26:360–6.
- 573 47. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher
574 JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medi-
575 cal management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*
576 *European Crohn's and Colitis Organisation.* 2014:1–29.
- 577 48. Malik S, Wong SC, Bishop J, Hassan K, McGrogan P, Ahmed SF,
578 et al. Improvement in growth of children with Crohn disease
579 following anti-TNF- α therapy can be independent of pubertal
580 progress and glucocorticoid reduction. *J Pediatr Gastroenterol*
581 *Nutr.* 2011;52:31–7.
- 582 49. Wong SC, Kumar P, Galloway PJ, Blair JC, Didi M, Dalzell
583 AM, et al. A preliminary trial of the effect of recombinant
584 human growth hormone on short-term linear growth and glucose
585 homeostasis in children with Crohn's disease. *Clin Endocrinol.*
586 2011;74:599–607.
- 587 50. Hradsky O, Soucek O, Maratova K, Matyskova J, Copova
588 I, Zarubova K, et al. Supplementation with 2000 IU of
589 cholecalciferol is associated with improvement of trabec-
590 ular bone mineral density and muscle power in pedi-
591 atric patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:
592 514–23.
- 593 51. Millward DJ. Nutrition, infection and stunting: the roles of defi-
594 ciencies of individual nutrients and foods, and of inflammation,
595 as determinants of reduced linear growth of children. *Nutr Res*
596 *Rev.* 2017;30:50–72.

UNCORRECTED PROOF

APÊNDICE B – FICHA DE CADASTRO NA PESQUISA

PESQUISA: AVALIAÇÃO DA SAÚDE ÓSSEA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

FICHA DE CADASTRO EM PESQUISA – Nº _____

DATA DO CADASTRO: ____/____/____

NOME	
PRONTUÁRIO	
ENDEREÇO	
TELEFONE	

Data de nascimento		Datanasc
ID (em meses)		Id
ID (no início dos sintomas)		Ids
ID (ao diagnóstico)		Idd

SEXO	☐ 1. Masculino ☐ 2. Feminino	sexo	
FENÓTIPO	☐ 1. DC ☐ 2. RCU ☐ 3. CI	fenot	
DOENÇA PRECOCE (< 5 anos)	☐ 1. SIM ☐ 2. NÃO	dpreco	

PESO (em gramas)		peso	
PESO	Escore z: _____	pesoz	
PESO	Peso/idade ☐ 1. < Escore-z -3 ☐ 2. ≥ Escore-z -3 e < Escore-z - 2 ☐ 3. ≥ Escore-z -2 e ≤ Escore-z + 2 ☐ 4. > Escore-z + 2	p/i	
ESTATURA (CM)		estat	

ESTATURA	Escore z: _____	estatz	
ESTATURA:	Estatura/idade 1. < Escore-z -3 2. ≥ Escore-z -3 e < Escore-z - 2 3. > Escore-z - 2	e/i	
IMC (KG/M²)		imc	
IMC	Escore z: _____	imcz	
IMC	IMC/idade 1. < Escore-z -3 2. ≥ Escore-z -3 e < Escore-z -2 3. > Escore-z -2 e ≤ Escore-z +1 4. > Escore-z +1 e ≤ Escore-z +2 5. > Escore-z +2 e ≤ Escore-z +3 6. > Escore-z +3	imc/i	
VC (CM/ANO)		vc	
VC	Percentil: _____	vcp	
VC	1. Abaixo do p25 2. ≥ p25	vc/i	

PUCAI	Valor	pucai	
PUCAI	1. PUCAI menor que 10 pontos: doença em remissão; 2. PUCAI entre 10 e 34 pontos: doença leve; 3. PUCAI entre 35 e 64 pontos: doença moderada; 4. PUCAI maior ou igual a 65 pontos: doença grave.	interpucai	
PCDAI	Valor	pcdai	
PCDAI	1. PCDAI menor que 10 pontos: doença sem atividade; 2. PCDAI entre 11 e 30 pontos: doença leve; 3. PCDAI maior ou igual a 31 pontos: doença moderada/grave.	interpcdai	

CORTICOTERAPIA	Dose: Desde: Dose cumulativa/ano:	medic	
CORTICOTERAPIA EM DOSE ELEVADA (> 10mg/dia)	☐ 1. Não ☐ 2. Sim	cortic	

ATIVIDADE DA DOENÇA (PUCAI > 10 e PCDAI > 11 nos últimos 12 meses)	Nº de episódios: _____	ativ	
--	------------------------	------	--

DENSIDADE MINERAL ÓSSEA	Valor absoluto	dmo	
DENSIDADE MINERAL ÓSSEA	☐ 1. DMO < - 2 DP ☐ 2. DMO $\geq$ -2 DP	dmoref	

APÊNDICE C – DIÁRIO ALIMENTAR

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA -
IMIP
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO

MEU DIÁRIO ALIMENTAR (3 FOLHAS - uma para cada dia)

Dia: __/__/____ esse dia é um(a): ()dom ()seg ()ter ()qua ()qui ()sex ()sáb

REFEIÇÃO HORÁRIO	ALIMENTOS E QUANTIDADES (ex: 1 maçã; 2 conchas de feijão; 3 colheres de arroz carioca; 1 fatias de bolo de chocolate; 1 xícara de leite; 1 bombom...)
Café da manhã ____:____	
Lanche ____:____	
Almoço ____:____	
Lanche ____:____	
Jantar ____:____	
Lanche ____:____	

Alimentos "extras" ou "beliscados"; anotar o(s) alimento(s) e a(s) quantidade(s):

Obs.: Escolher 1 dia do fim de semana (pode ser sábado ou domingo) e 2 dias úteis (entre a segunda e a sexta-feira). É importante registrar TUDO que o paciente comeu no dia escolhido, COM A QUANTIDADE que comeu. Incluindo os alimentos que "beliscou" no dia, mesmo sendo fora do horário das refeições. Anote no fim do diário.

APÊNDICE D - QUADRO 1: PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN

PACIENTES	Sexo	ID	IDS	IDD	TD	Ativ	PCDAI	Estatura	Baixa estatura	VC	VC ref	Dose GC	Dose ref	DMO	L1-L4	Z L1-L4	Ctotal	Z Ctotal
EAS 23	M	133	12	63	121	SIM	17,5	134	NÃO	5	NORMAL	0	BAIXA	BAIXA	0,503	-1,9	0,733	-2,2
EFAS 24	M	115	29	59	86	NÃO	0	129	NÃO	5	NORMAL	0	BAIXA	BAIXA	0,472	-1,9	0,658	-2,7
FJD 27	M	95	12	51	83	SIM	35	92,5	SIM	0	BAIXA	15	ALTA	BAIXA	0,408	-2,6	0,513	-4,1
GHS 31	M	191	60	107	131	NÃO	0	145,5	SIM	4	NORMAL	6	BAIXA	BAIXA	0,61	-2,8	0,792	-3,3
MVSS 64	F	118	36	92	82	SIM	37,5	124	SIM	3	BAIXA	23,7	ALTA	BAIXA	0,523	-1,3	0,658	-2,3
NSM 70	M	198	108	128	90	SIM	0	141	SIM	3	NORMAL	11	ALTA	BAIXA	0,36	-4,8	0,684	-4,4
PLA 74	M	133	130	131	3	SIM	0	141	NÃO	5	NORMAL	36,6	ALTA	BAIXA	0,468	-2,2	0,703	-2,4
YMS 83	F	244	120	192	124	SIM	20	140	SIM	0**	NORMAL	40	ALTA	BAIXA	0,586	-4	0,595	-2,8
ACS 2	M	183	31	62	152	NÃO	0	171	NÃO	4	BAIXA	0	BAIXA	NORMAL	0,938	0,2	1,18	1,4
ABOS 4	F	216	108	146	108	SIM	45	148	SIM	0**	NORMAL	0	BAIXA	NORMAL	0,944	-0,6	1,069	-0,5
CIG 10	F	107	9	13	98	SIM	12,5	126	NÃO	6	NORMAL	0	BAIXA	NORMAL	0,593	0,2	0,731	-0,3
CRSN 11	M	228	168	169	60	NÃO	0	155	SIM	0**	NORMAL	0	BAIXA	NORMAL	1,272	0,1	---	---
DVMSF 14	M	135	12	24	123	SIM	5	145	NÃO	6	NORMAL	0	BAIXA	NORMAL	0,635	-0,1	0,876	0,3
DBSF 15	F	40	2	4	38	NÃO	0	97	NÃO	8,5	NORMAL	0	BAIXA	NORMAL	0,454	-0,1	0,614	1,1
EKBS 21	F	152	150	151	2	SIM	0	160	NÃO	2	BAIXA	0	BAIXA	NORMAL	0,99	1,2	1,015	0,9
GMO 32	M	229	168	188	61	NÃO	0	172	NÃO	0**	NORMAL	0	BAIXA	NORMAL	1,097	-1	1,085	-1,4
IMCS 36	F	185	60	62	125	SIM	22,5	164,5	NÃO	2,5	NORMAL	0	BAIXA	NORMAL	0,844	-1	0,969	-1
JMVA 41	M	149	139	140	10	SIM	7,5	158	NÃO	2	BAIXA	8,4	BAIXA	NORMAL	0,653	-0,8	0,848	-1,2
LAS 47	F	234	132	143	102	SIM	20	148	SIM	0**	NORMAL	30	ALTA	NORMAL	1,033	0,2	1	-1,5
LCB 49	F	209	120	158	89	SIM	2,5	163	NÃO	2	NORMAL	12,9	ALTA	NORMAL	0,944	-1,8	1,008	-1,6
LSOL 50	F	98	15	16	83	NÃO	2,5	128,5	NÃO	5	BAIXA	0	BAIXA	NORMAL	0,54	-0,1	0,704	-0,3
LHGS 57	M	52	8	9	44	NÃO	2,5	102	NÃO	5	BAIXA	0	BAIXA	NORMAL	0,456	-0,6	0,558	-1,6
PGGD 71	M	187	156	161	31	NÃO	2,5	187	NÃO	8	NORMAL	0	BAIXA	NORMAL	0,896	-0,4	0,951	-1,5
SJNS 78	M	66	7	48	59	SIM	27,5	101	SIM	6,4	NORMAL	0	BAIXA	NORMAL	0,592	1,6	0,697	0,5
SGS 80	F	68	2	5	66	NÃO	10	107	NÃO	6	NORMAL	0	BAIXA	NORMAL	0,487	-0,4	0,604	-1,2
VMF 81	M	136	119	121	17	NÃO	2,5	140	NÃO	5	NORMAL	0	BAIXA	NORMAL	0,592	-0,9	0,837	-0,8

APÊNDICE E - QUADRO 2: PACIENTES COM RETOCOLITE ULCERATIVA

PACIENTES	Sexo	ID	IDS	IDD	TD	Ativ	PUCAI	Estatura	Baixa estatura	VC	VC ref	Dose GC	Dose ref	DMO	L1-L4	Z L1-L4	Ctotal	Z Ctotal
AKSS 3	F	102	60	80	42	SIM	10	119	NÃO	1,5	BAIXA	21,4	ALTA	BAIXA	0,417	-2,7	0,661	-1,7
EVCA 22	F	127	8	43	119	NÃO	0	138	NÃO	5	BAIXA	0	BAIXA	BAIXA	0,467	-2,6	0,739	-1,5
FGS 30	F	136	12	42	124	NÃO	0	143	NÃO	6	BAIXA	0	BAIXA	BAIXA	0,535	-2,1	0,767	-1,6
LNPP 51	M	196	84	122	109	NÃO	5	168	NÃO	4	NORMAL	0,4	BAIXA	BAIXA	0,725	-3,3	0,881	-1,9
MLCA 61	F	145	58	107	87	SIM	30	132	SIM	7	BAIXA	0	BAIXA	BAIXA	0,579	-2,4	0,756	-2,5
MNSS 63	F	163	12	90	151	NÃO	0	158	NÃO	1	BAIXA	0	BAIXA	BAIXA	0,668	-2,3	0,835	-2,2
RFAS 77	M	197	72	84	125	NÃO	0	162	NÃO	12	NORMAL	0	BAIXA	BAIXA	0,725	-2,6	0,979	-1,1
BSF 7	M	131	90	91	41	NÃO	10	158	NÃO	6	NORMAL	0	BAIXA	NORMAL	0,757	1,3	0,933	1
BASS 8	M	60	6	51	54	NÃO	5	110	NÃO	5	BAIXA	0	BAIXA	NORMAL	0,453	-0,9	0,6	-1,2
DADCO 13	M	67	18	55	49	SIM	0	104	NÃO	5	BAIXA	25,5	ALTA	NORMAL	0,415	-1,7	0,613	-1,2
DHSS 17	M	119	60	118	59	SIM	10	153	NÃO		NORMAL	0	BAIXA	NORMAL	0,741	1,8	0,86	0,5
EGGS 19	M	109	56	75	53	NÃO	0	136	NÃO	6	NORMAL	0	BAIXA	NORMAL	0,714	0	0,878	0,4
FMS 26	F	199	132	156	67	SIM	5	159	NÃO	2	NORMAL	20,5	ALTA	NORMAL	0,961	-0,2	1,03	-0,6
GDS 29	M	121	38	47	83	NÃO	0	154	NÃO	6	NORMAL	0	BAIXA	NORMAL	0,654	0,7	0,87	0,7
GPR 33	F	169	150	157	19	SIM	0	159	NÃO	3	NORMAL	31,6	ALTA	NORMAL	0,788	-1,2	0,941	0,9
JAQC 38	M	215	108	114	107	NÃO	0	172	NÃO	1	NORMAL	0	BAIXA	NORMAL	0,968	-0,7	1,145	-0,4
JLSS 39	M	126	36	96	90	NÃO	5	133	NÃO	7	NORMAL	0	BAIXA	NORMAL	0,704	1	0,847	0
JCGB 40	M	152	103	116	49	NÃO	0	145,5	NÃO	3	BAIXA	0	BAIXA	NORMAL	0,642	-1,8	0,887	0,1
JTSC 43	F	192	96	114	96	SIM	5	157	SIM	1	NORMAL	8,4	BAIXA	NORMAL	1,011	0,4	1,052	-0,1
KKA 44	M	195	12	112	183	SIM	15	166	NÃO	5	NORMAL	0	BAIXA	NORMAL	0,887	-0,7	1,137	0,3
KVLA 46	M	98	37	50	61	NÃO	0	126	NÃO	5	NORMAL	0	BAIXA	NORMAL	0,591	0,6	0,784	0,5
LBSAA 48	F	90	67	75	23	SIM	10	124,5	NÃO	4,5	BAIXA	0	BAIXA	NORMAL	0,625	1	0,771	0,9
LPC 53	F	99	30	60	69	SIM	0	117	NÃO	3,5	BAIXA	15	ALTA	NORMAL	0,476	-1,3	0,633	-1,8
LGSS 54	M	182	88	91	94	NÃO	0	171	NÃO	3	BAIXA	0	BAIXA	NORMAL	0,855	-0,5	0,981	-0,8
LWFS 55	M	55	23	34	32	SIM	0	109	NÃO	7,5	NORMAL	15,4	ALTA	NORMAL	0,49	0	0,625	-0,3
MMGS 58	M	206	109	113	97	NÃO	0	176	NÃO	0	BAIXA	0	BAIXA	NORMAL	0,835	-1,4	1,088	-0,6
MVL 59	F	170	77	102	102	NÃO	0	156	NÃO	2	NORMAL	0	BAIXA	NORMAL	0,768	-1,9	0,97	-1
MJFS 60	F	84	65	76	19	SIM	35	120	NÃO	5	BAIXA	0	BAIXA	NORMAL	0,484	-0,6	0,695	0,5

Quadro 2: Pacientes com Retocolite Ulcerativa (continuação).

MLFMS 62	F	94	56	60	38	NÃO	0	133	NÃO	5	BAIXA	0	BAIXA	NORMAL	0,65	-0,5	0,698	0,5
MASM 68	M	64	31	43	33	NÃO	0	110	NÃO	6,5	NORMAL	0,3	BAIXA	NORMAL	0,512	0,3	0,678	0,5
RFSS 76	F	209	36	131	173	NÃO	0	165	NÃO	1	NORMAL	0	BAIXA	NORMAL	0,913	-0,8	1,057	-0,4
SEGLL 79	F	112	29	51	83	NÃO	10	134	NÃO	8	NORMAL	0,16	BAIXA	NORMAL	0,564	-0,6	0,748	-0,7
WVSO 82	M	90	17	62	73	SIM	35	128,5	NÃO	8,5	NORMAL	1,15	BAIXA	NORMAL	0,526	-0,4	0,756	0,2

Legendas dos quadros 1 e 2:

Sexo: M = masculino; F = feminino

ID = idade (em meses)

IDS: idade do início dos sintomas (em meses)

IDD: idade ao diagnóstico (em meses)

TD: tempo de doença (em meses)

Ativ = atividade da doença (sim ou não)

PCDAI = *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (escore de atividade da doença para DC)

PUCAI = *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (escore de atividade da doença para RCU)

Estatutura (em centímetros)

VC = velocidade de crescimento nos últimos 12 meses (em cm/ano)

VCref = velocidade de crescimento referente ao percentil para idade

Dose GC = dose cumulativa de glicocorticoide nos últimos 12 meses (g/dia)

Dose ref = classificação da dose cumulativa de GC em alta (> 10mg/dia) ou baixa

DMO = densidade mineral óssea (em g/cm²)

L1-L4 = densidade mineral óssea em colina lombar

Z L1-L4 = escore Z relativo a DMO

Ctotal = densidade mineral óssea do corpo total

Z Ctotal = escore Z relativo ao Ctotal

APÊNDICE F - QUADRO 3: REGISTRO DO DIÁRIO ALIMENTAR DE PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN

PACIENTES	Sexo	ID	Ativ	Baixa estatura	VC ref	IMC/Id	DMO	Quota calórica	Quota proteica	Ingesta de Ca	Ingesta de P	Ingesta de Vit. D
EAS 23	M	133	SIM	NÃO	NORMAL	2	BAIXA	0	2	0	1	2
GHS 31	M	191	NÃO	SIM	NORMAL	2	BAIXA	0	0	0	1	0
MVSS 64	F	118	SIM	SIM	BAIXA	2	BAIXA	0	1	0	1	0
PLA 74	M	133	SIM	NÃO	NORMAL	2	BAIXA	1	1	0	0	0
YMS 83	F	244	SIM	SIM	NORMAL	0	BAIXA	2	2	2	2	2
ACS 2	M	183	NÃO	NÃO	BAIXA	2	NORMAL	1	2	0	1	0
ABOS 4	F	216	SIM	SIM	NORMAL	2	NORMAL	1	0	0	0	0
CIG 10	F	107	SIM	NÃO	NORMAL	5	NORMAL	1	1	0	2	0
CRSN 11	M	228	NÃO	SIM	NORMAL	4	NORMAL	2	2	1	2	2
DVMSF 14	M	135	SIM	NÃO	NORMAL	2	NORMAL	2	2	0	1	1
DBSF 15	F	40	NÃO	NÃO	NORMAL	2	NORMAL	1	0	0	0	0
EKBS 21	F	152	SIM	NÃO	BAIXA	2	NORMAL	1	2	0	2	2
IMCS 36	F	185	SIM	NÃO	NORMAL	2	NORMAL	1	1	0	1	0
JMVA 41	M	149	SIM	NÃO	BAIXA	5	NORMAL	1	2	0	2	1
LAS 47	F	234	SIM	SIM	NORMAL	4	NORMAL	1	1	0	2	0
LCB 49	F	209	SIM	NÃO	NORMAL	2	NORMAL	1	0	0	0	0
LHGS 57	M	52	NÃO	NÃO	BAIXA	3	NORMAL	2	2	0	2	0
SJNS 78	M	66	SIM	SIM	NORMAL	2	NORMAL	2	2	0	2	0
SGS 80	F	68	NÃO	NÃO	NORMAL	2	NORMAL	2	2	0	2	0
VMF 81	M	136	NÃO	NÃO	NORMAL	2	NORMAL	2	2	1	2	0

APÊNDICE G - QUADRO 4: REGISTRO DO DIÁRIO ALIMENTAR DE PACIENTES COM RETOCOLITE ULCERATIVA

PACIENTES	Sexo	ID	Ativ	Baixa estatura	VC ref	IMC/Id	DMO	Quota calórica	Quota proteica	Ingesta de Ca	Ingesta de P	Ingesta de Vit. D
AKSS 3	F	102	SIM	NÃO	BAIXA	5	BAIXA	2	1	1	2	0
EVCA 22	F	127	NÃO	NÃO	BAIXA	2	BAIXA	1	1	0	1	1
FGS 30	F	136	NÃO	NÃO	BAIXA	2	BAIXA	2	2	0	0	0
LNPP 51	M	196	NÃO	NÃO	NORMAL	2	BAIXA	2	2	1	2	1
MLCA 61	F	145	SIM	SIM	BAIXA	2	BAIXA	1	2	0	1	0
MNSS 63	F	163	NÃO	NÃO	BAIXA	2	BAIXA	1	1	0	0	0
RFAS 77	M	197	NÃO	NÃO	NORMAL	2	BAIXA	2	2	0	0	0
BSF 7	M	131	NÃO	NÃO	NORMAL	2	NORMAL	0	0	0	1	1
BASS 8	M	60	NÃO	NÃO	BAIXA	2	NORMAL	1	1	0	2	0
DADCO 13	M	67	SIM	NÃO	BAIXA	2	NORMAL	2	1	2	2	2
DHSS 17	M	119	SIM	NÃO	NORMAL	6	NORMAL	0	0	0	0	0
EGGS 19	M	109	NÃO	NÃO	NORMAL	4	NORMAL	1	1	0	0	0
FMS 26	F	199	SIM	NÃO	NORMAL	2	NORMAL	2	2	0	1	1
GDS 29	M	121	NÃO	NÃO	NORMAL	2	NORMAL	1	2	0	0	0
GPR 33	F	169	SIM	NÃO	NORMAL	2	NORMAL	0	0	0	0	1
JAQC 38	M	215	NÃO	NÃO	NORMAL	1	NORMAL	2	2	1	2	0
JLSS 39	M	126	NÃO	NÃO	NORMAL	4	NORMAL	2	2	0	1	0
JCGB 40	M	152	NÃO	NÃO	BAIXA	2	NORMAL	2	2	1	1	0
JTSC 43	F	192	SIM	SIM	NORMAL	2	NORMAL	1	2	0	0	0
KVLA 46	M	98	NÃO	NÃO	NORMAL	2	NORMAL	2	2	0	2	0
LBSAA 48	F	90	SIM	NÃO	BAIXA	2	NORMAL	2	2	2	2	1
LPC 53	F	99	SIM	NÃO	BAIXA	4	NORMAL	2	2	0	2	0
LGSS 54	M	182	NÃO	NÃO	BAIXA	1	NORMAL	2	2	1	2	0
LWFS 55	M	55	SIM	NÃO	NORMAL	2	NORMAL	2	2	0	2	0
MVL 59	F	170	NÃO	NÃO	NORMAL	4	NORMAL	1	1	0	1	0
MJFS 60	F	84	SIM	NÃO	BAIXA	2	NORMAL	2	2	1	2	0
WVSO 82	M	90	SIM	NÃO	NORMAL	2	NORMAL	2	2	2	2	1

Legendas dos quadros 3 e 4:

Sexo: M = masculino; F = feminino

ID = idade (em meses)

Ativ = atividade da doença (sim ou não)

Estatura (em centímetros)

VCref = velocidade de crescimento referente ao percentil para idade

IMC/Id = índice IMC por idade

0 = Magreza acentuada;

1 = Magreza;

2 = Eutrofia;

3 = Risco de sobrepeso;

4 = Sobrepeso;

5 = Obesidade;

6 = Obesidade grave.

DMO = densidade mineral óssea (baixa ou normal)

Quota calórica = avaliação do consumo calórico

Quota proteica = avaliação do consumo proteico

Ingesta de Ca = consumo de Cálcio

Ingesta de P = consumo de Fósforo

Ingesta de Vit. D = consumo de vitamina D

Quota calórica, Quota proteica, Ingesta de Cálcio, Ingesta de Fósforo, Ingesta de vitamina D:

0 = Inadequado (baixo consumo);

1 = Consumo adequado;

2 = Inadequado (alto consumo).

ANEXO A – PCDAI

Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)

Item	Pontos
Dor abdominal	
Nenhuma	0
Leve (episódios rápidos, não interfere nas atividades diárias)	5
Moderada/grave (frequente/persistente, interfere nas atividades diárias)	10
Funcionalidade do paciente/ Bem-estar geral (última semana)	
Nenhuma limitação / bem	0
Dificuldades ocasionais em manter atividades adequadas para a idade/ Abaixo da média	5
Limitações frequentes das atividades/ muito ruim	10
Evacuações	
0-1 líquidas, sem sangue	0
2-5 líquidas ou até 2 semiformadas com pequena quantidade de sangue	5
Sangramento intenso, > 6 evacuações líquidas ou diarreia noturna	10

Item	Pontos
Evacuações	
0-1 líquidas, sem sangue	0
2-5 líquidas ou até 2 semiformadas com pequena quantidade de sangue	5
Sangramento intenso, > 6 evacuações líquidas ou diarreia noturna	10
Peso	
Ganho de peso ou perda de peso voluntária	0
Perda de peso involuntária 1-9%	5
Perda de peso involuntária > 10%	10
Estatuta (ao diagnóstico) / velocidade de crescimento (seguimento)	
<1 canal de percentil de decréscimo/ ≥-1 desvio-padrão	0
≥1 a <2 canais de percentil de decréscimo / <-1 e >-2 desvio-padrão	5
> 2 canais de percentil de decréscimo/ ≤ -2 desvio-padrão	10

Abdome				
Sem sensibilidade abdominal, sem massa				0
Sensibilidade abdominal ou massa sem sensibilidade abdominal				5
Sensibilidade abdominal, defesa involuntária, massa de contornos definidos				10
Doença perianal				
Nenhuma, plicoma assintomático				0
1-2 fistulas indolentes, drenagem escassa, sem sensibilidade				5
Fistula ativa, drenagem, sensibilidade ou abscesso				10
Manifestações extraintestinais (febre ≥38,5°C por 3 dias na última semana, artrite, uveíte, eritema nodoso, pioderma gangrenoso)				
0				0
1				5
≥2				10
Hematócrito < 10 anos 11-19 anos (menina)11-14 anos (menino) 15-19 anos (menino)				
≥33%	≥34%	≥35%	≥37%	0
28-32%	29-33%	30-34%	32-36%	2,5
<28%	<29%	<30%	<32%	5
VHS				
≤20 mm/hr				0
20-50 mm/hr				2,5
>50 mm/hr				5
Albumina				
≥3,5 g/dL				0
3,1-3,4 g/dL				5
≤3,0 g/dL				10

Soma dos pontos do PCDAI: 0-100:

< 10 pontos: doença sem atividade; 11-30 pontos: doença leve;

≥ 31 pontos: doença moderada/grave

Adaptado de: Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gribosky JD, Kibort KM, Kirschner BS, *et al.* Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. J Pediatr Gastroenterol Nutr.1991;12:439-447.¹⁹

ANEXO B – PUCAI

Activity Index (PUCAI)

Item	Pontos
Dor abdominal	
Nenhuma	0
Dor pode ser ignorada	5
Dor não pode ser ignorada	10
Sangramento retal	
Nenhum	0
Pequena quantidade (<50% das evacuações)	10
Pequena quantidade na maioria das evacuações	20
Grande quantidade (> 50% do conteúdo das evacuações)	30
Consistência da maioria das fezes	
Formadas	0
Parcialmente formadas	5
Completamente não formadas	10
Número de evacuações em 24 horas	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15
Evacuações noturnas (qualquer episódio causando o despertar)	
Não	0
Sim	10
Nível de atividade	
Sem limitação da atividade	0
Limitação ocasional da atividade	5
Restrição grave da atividade	10

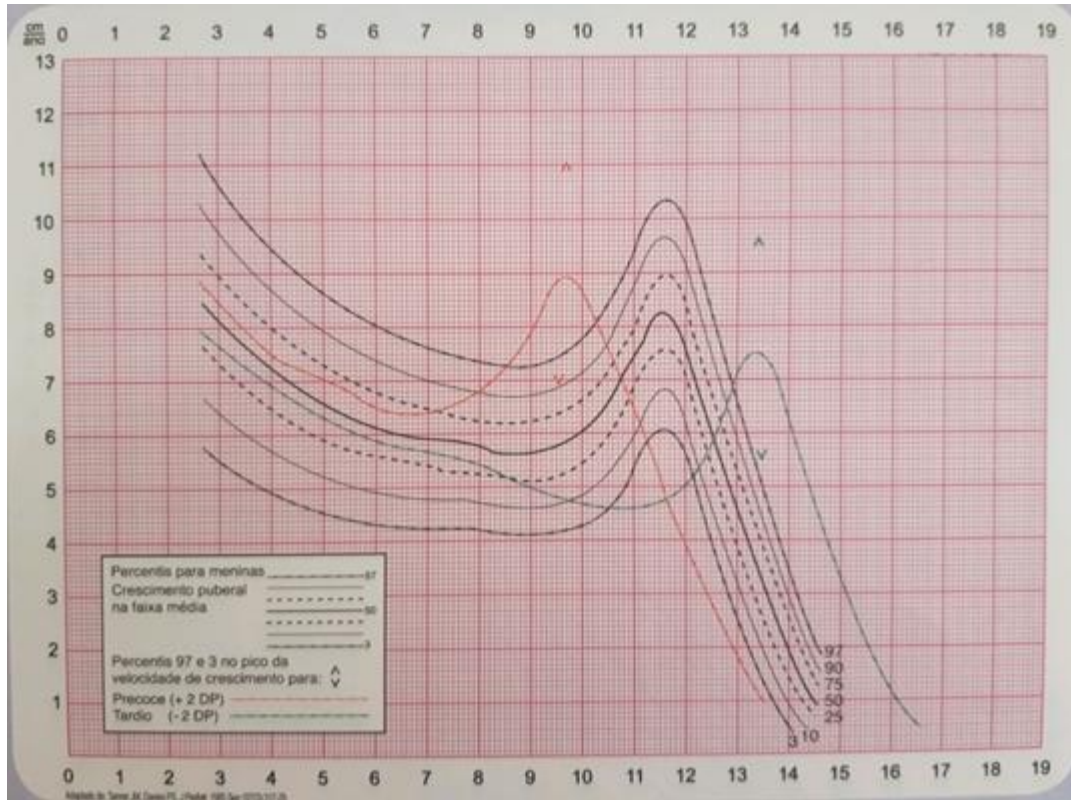
Soma dos pontos do PUCAI: 0-85

< 10 pontos: doença em remissão; 10-34 pontos: doença leve;

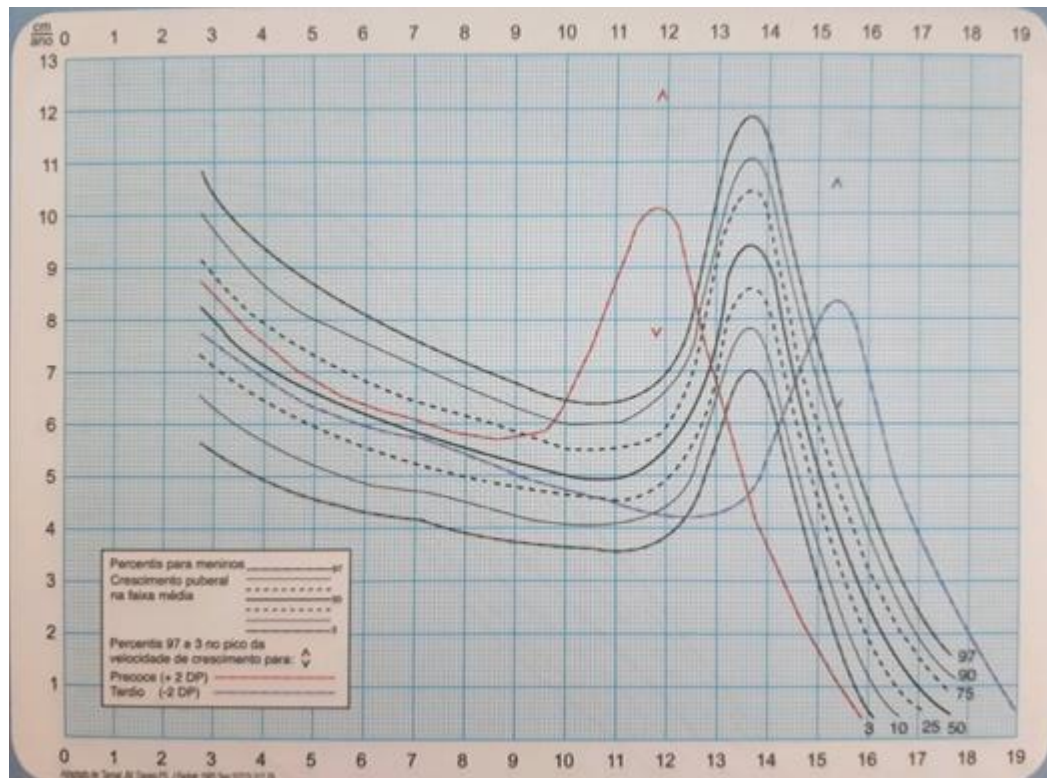
35-64 pontos: doença moderada; ≥ 65 pontos: doença grave

Adaptado de: Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russel RK, Dignass A, et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 55(3): 340-361.²³

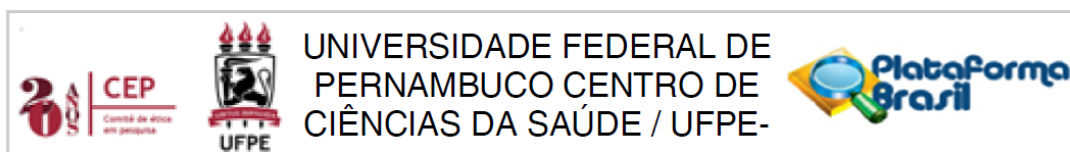
ANEXO C – GRÁFICO DE VELOCIDADE DE CRESCIMENTO PARA MENINAS



ANEXO D - GRÁFICO DE VELOCIDADE DE CRESCIMENTO PARA MENINOS



ANEXO E – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA UFPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA SAÚDE ÓSSEA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Pesquisador: PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMOES FERREIRA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 79485417.0.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.419.031

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um Projeto apresentado pela aluna Paloma Velez de Andrade Lima Simões Ferreira ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. Sob a orientação Profª Drª Gisélia Alves Pontes Silva e Co-orientação do Prof. Dr. André de Souza Cavalcanti.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral:

Avaliar a saúde óssea (crescimento linear, DMO e biomarcadores do metabolismo ósseo) de pacientes pediátricos com DII que apresentam velocidade de crescimento adequada, compará-los com os com velocidade de crescimento inadequada e analisar a presença de fatores ambientais, clínicos e efeitos do tratamento nesta condição.

Comparar os pacientes que apresentam baixa VC com os pacientes com VC adequada em relação à: 1 - DMO e níveis séricos de RANKL e OPG

2 - Frequência dos fenótipos clínicos (DC, RCU ou CI)

3 - Idade de diagnóstico e o tempo de doença

4 - Atividade da doença

5 - Consumo alimentar e níveis séricos da vitamina D

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde

Bairro: Cidade Universitária

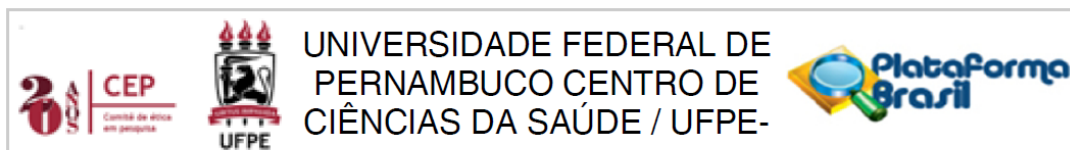
CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.419.031

- 6 - Uso de corticoterapia e sua associação a baixa DMO
- 7 - Presença de comorbidades e número de hospitalizações no último ano
- 8 - Presença de fatores de risco para enteropatia ambiental

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: risco de possível constrangimento aos participantes por não saberem ou não quererem responder alguma pergunta, os quais serão minimizados por ser realizado de forma individual e pelo compromisso da pesquisadora de manter o anonimato dos participantes.

Os riscos da coleta de sangue podem incluir dor e/ou hematoma (mancha roxa na pele). Raramente pode haver um pequeno coágulo sanguíneo ou infecção no local da picada da agulha. Como forma de minimizar os riscos, a amostra de sangue será coletada por profissional experiente e habilitado para realizar o procedimento. Além disso, a coleta de sangue para o estudo coincidirá com a coleta de sangue para os exames rotineiros de forma a não ser prevista punção venosa adicional.

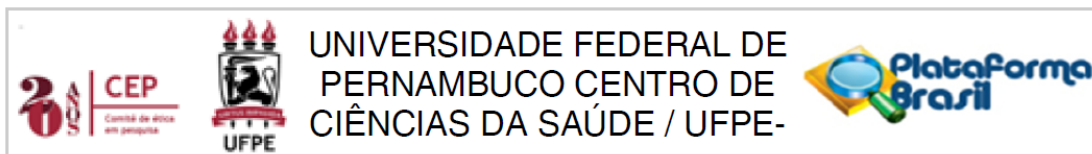
Benefício direto: o paciente (ou seu responsável) terá acesso a todos resultados dos exames (inclusive os que não são disponíveis no SUS). Estes resultados serão enviados ao médico que acompanha o paciente que poderá receber uma cópia dos resultados. Caso seja identificada alguma alteração nos exames do(a) paciente, o tratamento padronizado no SUS será realizado.

Benefício indireto, esta pesquisa proporcionará uma avaliação mais ampla da sua saúde óssea com avaliação do crescimento e da densidade mineral óssea, além ajudar os pesquisadores e médicos que acompanham os pacientes a compreender melhor o que causa baixa estatura nos pacientes com doença inflamatória intestinal.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo consistirá em uma Série de Casos e posteriormente, será feita uma comparação entre o grupo de casos de pacientes com DII que apresentam baixa velocidade de crescimento linear (velocidade de crescimento abaixo do p25 segundo gráficos de Tanner) e o grupo controle de pacientes com DII, mas com crescimento adequado para idade conforme os critérios de velocidade de crescimento segundo Tanner. As pesquisadoras afirmam que conhecer as particularidades relacionadas à insuficiência do crescimento em pacientes com DII é de grande importância para o acompanhamento adequado de crianças e adolescentes, atuando na prevenção dos agravos. Ressaltando a importância de uma avaliação ampla da saúde óssea desses pacientes com avaliação do crescimento linear e da densidade mineral óssea, dosagem de biomarcadores de reabsorção óssea além de avaliação dos índices de atividade de doença, avaliação nutricional adequada e

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.419.031

dosagem de cálcio e vitamina D. A identificação de problemas em qualquer uma dessas etapas da avaliação pode ajudar a melhorar a estatura e a massa óssea desses pacientes, se instituída terapêutica adequada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram adequadamente anexados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio da Notificação com o Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

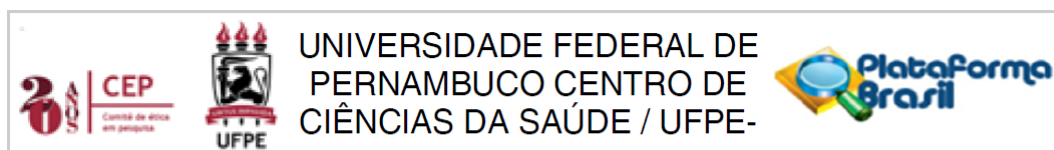
Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética, relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

O CEP/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

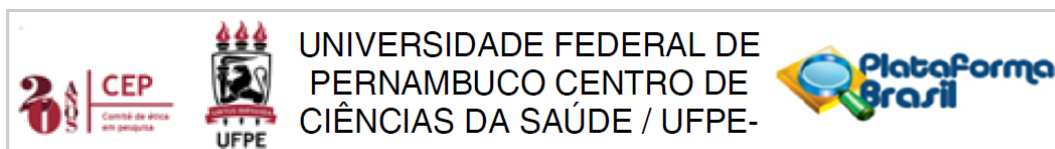


Continuação do Parecer: 2.419.031

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1002218.pdf	31/10/2017 14:59:45		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PARA_RESPONSAVEL_LEGAL_PELo_MENOR_DE_18_ANOS.doc	31/10/2017 14:59:17	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMOES FERREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PARA_MAIORES_DE_18_ANOS_OU_EMANCIPADOS.doc	31/10/2017 14:46:17	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMOES FERREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_PARA_MENORES_DE_7_a_18_ANOS.doc	31/10/2017 14:45:42	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMOES FERREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_MESTRADO_PALOMA.docx	31/10/2017 14:45:10	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMOES FERREIRA	Aceito
Outros	Autorizacao_de_uso_de_dados_e_arquivos.pdf	30/10/2017 23:21:02	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMOES FERREIRA	Aceito
Cronograma	Cronograma_do_projeto_da_pesquisa.docx	29/10/2017 23:08:21	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMOES FERREIRA	Aceito
Outros	Ficha_de_coleta_de_dados.docx	29/10/2017 23:05:48	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMOES FERREIRA	Aceito
Outros	Declaracao_de_matricula_mestrado.pdf	29/10/2017 22:49:38	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMOES FERREIRA	Aceito
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_E_CONFIDENCIALIDADE.pdf	26/10/2017 20:25:30	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMOES FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Paloma_Velez_de_Andrade_Lima_Simoes_Ferreira.pdf	26/10/2017 19:42:52	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMOES FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Andre_de_Souza_Cavalcanti.pdf	26/10/2017 19:41:27	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMOES FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Michela_Cynthia_da_Rocha_Marmo.pdf	02/10/2017 17:30:48	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMOES FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Giselia_Alves_Pontes_da_Silva.pdf	02/10/2017 17:29:47	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMOES FERREIRA	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia.pdf	02/10/2017	PALOMA VELEZ DE	Aceito

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.419.031

Outros	Carta_de_anuencia.pdf	17:20:19	ANDRADE LIMA SIMOES FERREIRA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	01/10/2017 23:12:32	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMOES FERREIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

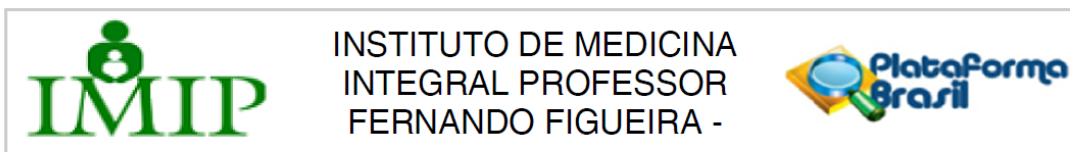
Não

RECIFE, 06 de Dezembro de 2017

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

ANEXO F - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DO IMIP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA SAÚDE ÓSSEA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Pesquisador: PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMOES FERREIRA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 79485417.0.3001.5201

Instituição Proponente: Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP/PE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.569.556

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto para o Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, que será realizado a coleta no setor de Gastroenterologia Pediátrica do IMIP, tendo também com participante o setor de Nutrição do IMIP. No IMIP, a supervisão da pesquisa acontecerá pela pesquisadora Dr^a Michela Cynthia da Rocha Marmo.

A pesquisa aborda as doenças inflamatórias intestinais (DII) que se caracterizam por uma reação inflamatória crônica no trato gastrointestinal e são representadas por três entidades: a retocolite ulcerativa (RCU), a doença de Crohn (DC) e a colite indeterminada (CI). Embora possam ser diagnosticadas em qualquer idade, a maioria dos diagnósticos ocorre na adolescência e no início da idade adulta. Porém, 25% dos casos apresentam os sintomas na faixa etária pediátrica. O atraso no crescimento é um problema comum em pacientes com DII e ocorre em 15% a 40% das crianças e adolescentes, podendo preceder os sintomas clínicos por alguns anos. Embora a instituição do tratamento associe-se a uma melhora do padrão de crescimento linear, uma proporção substancial de crianças permanece com baixa velocidade de crescimento (VC). Outro problema observado é a diminuição da densidade mineral óssea (DMO), levando a quadros de osteopenia e até mesmo osteoporose precoce, cujos mecanismos ainda são pouco compreendidos. O estudo realizar-se-á no ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do IMIP e será do tipo Série de Casos. Será feita uma comparação entre o grupo de pacientes pediátricos com DII com insuficiência do crescimento

Endereço: Rua dos Coelho, 300

Bairro: Boa Vista

CEP: 50.070-550

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2122-4756

Fax: (81)2122-4782

E-mail: comitedeetica@imip.org.br



INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -



Continuação do Parecer: 2.569.556

linear (VC abaixo do p25) e o grupo de pacientes com DII com VC adequada. Será realizada análise de prontuários, antropometria, coleta de sangue para dosagem de OPG e RANKL e realização de densitometria óssea.

Objetivo da Pesquisa:

O pesquisador descreve que tem como objetivo geral:

"Avaliar a saúde óssea (crescimento linear, DMO e biomarcadores do metabolismo ósseo) de pacientes pediátricos com DII que apresentam velocidade de crescimento adequada, compará-los com os com velocidade de crescimento inadequada e analisar a presença de fatores ambientais, clínicos e efeitos do tratamento nesta condição."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Identificação dos riscos:

Há o risco de possível constrangimento aos participantes por não saberem ou não quererem responder alguma pergunta, os quais serão minimizados por ser realizado de forma individual e pelo compromisso da pesquisadora de manter o anonimato dos participantes.

Os riscos da coleta de sangue podem incluir dor e/ou hematoma (mancha roxa na pele). Raramente pode haver um pequeno coágulo sanguíneo ou infecção no local da picada da agulha. Como forma de minimizar os riscos, a amostra de sangue será coletada por profissional experiente e habilitado para realizar o procedimento. Além disso, a coleta de sangue para o estudo coincidirá com a coleta de sangue para os exames rotineiros de forma a não ser prevista punção venosa adicional.

Identificação dos benefícios:

Como benefício direto, o paciente (ou seu responsável) terá acesso a todos resultados dos exames (inclusive os que não são disponíveis no SUS). Estes resultados serão enviados ao médico que acompanha o paciente que poderá receber uma cópia dos resultados. Caso seja identificada alguma alteração nos exames do(a) paciente, o tratamento padronizado no SUS será realizado.

Como benefício indireto, esta pesquisa proporcionará uma avaliação mais ampla da sua saúde óssea com avaliação do crescimento e da densidade mineral óssea, além ajudar os pesquisadores e médicos que acompanham os pacientes a compreender melhor o que causa baixa estatura nos pacientes com doença inflamatória intestinal. Não haverá teste com medicações nesta pesquisa.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos participantes, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a participação do/a voluntário (a). Os

Endereço: Rua dos Coelho, 300

Bairro: Boa Vista

CEP: 50.070-550

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2122-4756

Fax: (81)2122-4782

E-mail: comitedeetica@imip.org.br



INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -



Continuação do Parecer: 2.569.556

dados coletados nesta pesquisa ficarão armazenados em pastas de arquivo e em um banco de dados, sob a responsabilidade da pesquisadora Paloma Velez de Andrade Lima Simões Ferreira, no endereço informado no TCLE pelo período de mínimo 5 anos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é factível, inovadora, relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão de acordo com as exigências do CEP-IMIP, após atendimento as pendências.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1049328.pdf	22/03/2018 10:09:07		Aceito
Outros	carta_de_anuencia_Nutricao.pdf	22/03/2018 10:08:14	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMOES FERREIRA	Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento.pdf	21/03/2018 01:56:16	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMOES FERREIRA	Aceito
Outros	Autorizacao_de_uso_de_dados_Diretoria_Clinica.pdf	21/03/2018 01:54:59	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMOES FERREIRA	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia_Diretoria_Clinica.pdf	21/03/2018 01:52:47	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMOES FERREIRA	Aceito
Cronograma	Cronograma_do_projeto_da_pesquisa_ajustado.docx	21/03/2018 01:31:16	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMOES FERREIRA	Aceito
Brochura Pesquisa	PROJETO_MESTRADO_PALOMA_COM_AJUSTES.docx	21/03/2018 01:30:44	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMOES FERREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PARA_RESPONSAVEL_LEGAL_PELo_MENOR_DE_18_ANOS_AJUSTADO.doc	21/03/2018 01:29:16	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMOES FERREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE_PARA_MAIORES_DE_18_ANOS_OU_EMANCIPADOS_AJUSTADO.doc	21/03/2018 01:27:17	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA	Aceito

Endereço: Rua dos Coelho, 300

Bairro: Boa Vista

CEP: 50.070-550

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2122-4756

Fax: (81)2122-4782

E-mail: comitedeetica@imip.org.br



INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -



Continuação do Parecer: 2.589.556

Justificativa de Ausência	TCLE_PARA_MAIORES_DE_18_ANOS OU EMANCIPADOS_AJUSTADO.doc	21/03/2018 01:27:17	SIMÕES FERREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_PARA_MENORES_DE_7_a_18_ANOS_AJUSTADO.doc	21/03/2018 01:26:03	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMÕES FERREIRA	Aceito
Outros	SIGAP.pdf	07/12/2017 15:35:40	MONICA MARIA DE SOUZA MEDEIROS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PARA_RESPONSAVEL_LEGAL_PELo_MENOR_DE_18_ANOS.doc	31/10/2017 14:59:17	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMÕES FERREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PARA_MAIORES_DE_18_ANOS OU EMANCIPADOS.doc	31/10/2017 14:46:17	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMÕES FERREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_PARA_MENORES_DE_7_a_18_ANOS.doc	31/10/2017 14:45:42	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMÕES FERREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_MESTRADO_PALOMA.docx	31/10/2017 14:45:10	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMÕES FERREIRA	Aceito
Outros	Autorizacao_de_uso_de_dados_e_arquivos.pdf	30/10/2017 23:21:02	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMÕES FERREIRA	Aceito
Outros	Ficha_de_coleta_de_dados.docx	29/10/2017 23:05:48	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMÕES FERREIRA	Aceito
Outros	Declaracao_de_matricula_mestrado.pdf	29/10/2017 22:49:38	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMÕES FERREIRA	Aceito
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_E_CONFIDENCIALIDADE.pdf	26/10/2017 20:25:30	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMÕES FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Paloma_Velez_de_Andrade_Lima_Simoes_Ferreira.pdf	26/10/2017 19:42:52	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMÕES FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Andre_de_Souza_Cavalcanti.pdf	26/10/2017 19:41:27	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMÕES FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Michela_Cynthia_da_Rocha_Marmo.pdf	02/10/2017 17:30:48	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMÕES FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Giselia_Alves_Pontes_da_Silva.pdf	02/10/2017 17:29:47	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMÕES FERREIRA	Aceito

Endereço: Rua dos Coelho, 300

Bairro: Boa Vista

CEP: 50.070-550

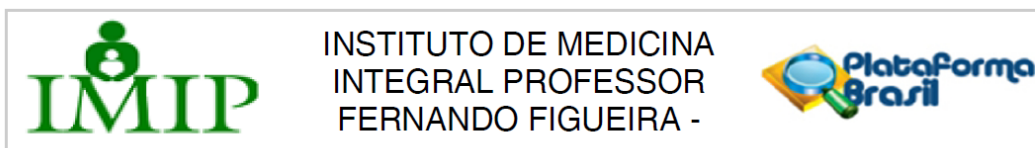
UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2122-4756

Fax: (81)2122-4782

E-mail: comitedeetica@imip.org.br



Continuação do Parecer: 2.569.556

Outros	Carta_de_anuencia.pdf	02/10/2017 17:20:19	PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMOES FERREIRA	Aceito
--------	-----------------------	------------------------	--	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 28 de Março de 2018

Assinado por:
Lygia Carmen de Moraes Vanderlei
(Coordenador)

Endereço: Rua dos Coelho, 300
Bairro: Boa Vista **CEP:** 50.070-550
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2122-4756 **Fax:** (81)2122-4782 **E-mail:** comitedeetica@imip.org.br