Teresinha Lermen Donatti

**Avaliação da estatura final e mineralização óssea de
pacientes adultos portadores de Síndrome Nefrótica
Idiopática na infância e adolescência.**

**Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para a obtenção do título de
Doutor em Ciências.**

São Paulo

2009

Teresinha Lermen Donatti

**Avaliação da estatura final e mineralização óssea de
pacientes adultos portadores de Síndrome Nefrótica
Idiopática na infância e adolescência.**

**Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Doutor em ciências.**

Área de concentração: Pediatria

Orientadora: Prof. Dra Vera Hermina Kalika koch

São Paulo

2009

“Seguramente Deus escolhe seus servos ao nascerem, ou talvez antes mesmo do nascimento”

EPICTETO

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Deus

A minha orientadora, Dra Vera Hermínia Koch, verdadeira mestre e amiga, sempre presente, mesmo a distância. Meus agradecimentos e admiração.

A minha família:

Meus pais, minha homenagem de gratidão.

Antonio, meu querido esposo, cujo amor, presença e estímulo foram fundamentais para projetar e concretizar mais este sonho.

Meus filhos Maurício e Tiago, pelo amor, pelo estímulo e por existirem.

Meus enteados, noras e netos, pela presença carinhosa, que se tornou muito importante em minha vida, deixando tudo mais fácil.

Muito desta realização foi por vocês!

AGRADECIMENTOS

Aos meus amigos, que durante a minha ausência, cuidaram de minha família e de meus pacientes.

Aos médicos e residentes da equipe de Nefrologia do Instituto da Criança, pelo carinho e amizade que sempre me demonstraram.

As Sras Adriana Trindade Bezerra e Solange Bastiere Ribollo Serodio, secretárias do Conselho do Departamento de Pediatria do Instituto da Criança da FMUSP, sempre atenciosas, prestativas e amigas.

Aos funcionários do Instituto da Criança, em especial a Sra Mariza Kazue da biblioteca, que com amizade e carinho tornaram tudo mais fácil.

Aos colegas do Departamento de Pediatria da UFMT, que através do protocolo de intenções e da minha liberação possibilitaram a realização deste doutorado.

A Natasha Slhessarenko, uma grande amiga, que me proporcionou aconchego e tranquilidade em São Paulo. Minha eterna gratidão.

E o mais importante, às crianças nefróticas, que me motivaram a querer saber mais e aprender a cuidar melhor delas...

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

1. INTRODUÇÃO	17
1.1 O CRESCIMENTO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES NORMAIS	17
1.1.1 Crescimento Geral	17
1.1.2 Regulação endócrina do crescimento	17
1.1.2.1 A Pituitária	17
1.1.2.2 O hormônio do crescimento (GH)	17
1.1.2.3 IGF-I e IGF-II	21
1.1.2.4 Proteínas carreadoras de IGFs (IGFBPs)	22
1.1.2.5 Neuroendocrinologia da puberdade	23
1.1.3 Avaliação do crescimento normal	25
1.1.4 "Catch up" ou recanalização	28
1.2 MINERALIZAÇÃO ÓSSEA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES NORMAIS	29
1.2.1 Os Condrócitos	30
1.2.2 Os Osteoclastos	31
1.2.3 Os Osteoblastos	32
1.2.4 Regulação hormonal sistêmica da mineralização Óssea	33
1.2.4.1 Eixo GH, IGFs e IGFBPs e o crescimento longitudinal	33
1.2.4.2 Hormônios Tireóideos	34
1.2.4.3 Paratormônio	34
1.2.4.4 Vitamina D	35
1.2.4.5 Calcitonina	36
1.2.4.6 Esteróides sexuais	37
1.2.4.7 Glicocorticóides	38
1.2.4.8 Sistema Nervoso Central e Periférico	38
1.2.5 Influências nutricionais	38
1.2.6 Avaliação da mineralização óssea	40
1.2.6.1 Marcadores bioquímicos da mineralização óssea	40
1.2.6.2 Métodos de imagem na avaliação da mineralização	41
1.3 SÍNDROME NEFRÓTICA IDIOPÁTICA	43
1.3.1 Conceito	43
1.3.2 Epidemiologia	44
1.3.3 Classificação histopatológica	44

1.3.3.1 Lesão Glomerular Mínima (LGM)-----	45
1.3.3.2 Glomeruloesclerose Focal e Segmentar (GEFS)-----	45
1.3.4 Correlações anátomo-clínicas-----	46
1.3.5 Evolução-----	46
1.3.5.1 Cura-----	47
1.3.5.2 Recidivas Frequentes – Corticodependência-----	47
1.3.5.3 Corticorresistência-----	47
1.3.6 Etiopatogenia-----	48
1.3.6.1 Defeito glomerular primário-----	48
1.3.6.2 Bases imunológicas para a síndrome nefrótica-----	49
1.3.7 Manifestações clínicas-----	49
1.3.8 Tratamento-----	50
1.3.8.1 Os Glicocorticóides-----	51
1.4 CRESCIMENTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE COM SN -----	52
1.4.1 Fatores de crescimento relacionados à doença-----	52
1.4.1.1 Perdas Protéicas-----	52
1.4.1.2 Alterações Hormonais-----	52
1.4.1.3 O GH e os IGFs na SN-----	53
1.4.2 Fatores de crescimento e o tratamento da SN-----	53
1.4.2.1 Relação dos GCs com os fatores de crescimento-----	54
1.4.2.2 Relação dos Glicocorticóides com a mineralização óssea-----	56
1.4.2.3 “Catch- up” e recuperação da massa óssea após cura do hipercortisolismo-----	58
1.5 ESTUDOS CLÍNICOS RELACIONADOS AO CRESCIMENTO E MINERALIZAÇÃO ÓSSEA DAS CRIANÇAS COM SN-----	59
1.5.1 Estudos clínicos relacionados mineralização óssea-----	60
1.5.2 Estudos clínicos relacionados ao crescimento na SN-----	61
2. OBJETIVOS-----	63
2.1 OBJETIVOS GERAIS-----	63
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS-----	63
3. MÉTODO-----	63
3.1 COLETA DE DADOS DOS PRONTUÁRIOS ESTUDADOS-----	63
3.1.1 Critérios de exclusão-----	63
3.2 AVALIAÇÃO ATUAL DOS PACIENTES E CONTROLES-----	67

3.2.2 Densitometria Óssea-----	68
3.2.2 Avaliação de fratura vertebral-----	69
3.3 SEGUIMENTO DOS PACIENTES-----	69
4. CASUÍSTICA-----	70
4.1 CARACTERÍSTICAS DOS 60 PACIENTES ESTUDADOS-----	70
4.2 CARACTERÍSTICAS DOS 26 PACIENTES QUE REALIZARAM DMO---	74
4.3 CARACTERÍSTICAS DOS 35 CONTROLES-----	76
4.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS-----	76
5. RESULTADOS-----	79
5.1 CRESCIMENTO E ESTATURA FINAL-----	79
5.1.1 Subgrupo A, que ganhou canais de crescimento-----	79
5.1.2 Subgrupo B, que perdeu canais de crescimento-----	81
5.1.3 Sub Grupo C, que apresentou “Zscore” final ≤ -2 -----	84
5.2 DENSITOMETRIA ÓSSEA (DMO)-----	87
5.2.1 Densitometria dos Pacientes-----	87
5.2.2 Densitometria dos Controles-----	87
5.2.3 Características dos 6 pacientes que tinham massa óssea reduzida---	89
5.2.4 Características dos 2 pacientes que tinham osteoporose-----	91
5.3 MARCADORES DE MINERALIZAÇÃO ÓSSEA: PTH (pg/ml); 25(OH)D (ng/ml); OC (ng/ml); CTX (ng/ml) e P1NP (ng/ml)-----	93
5.3.1 Marcadores de mineralização dos pacientes-----	93
5.3.2 Marcadores de mineralização dos controles-----	93
5.4 AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DOS DIVERSOS FATORES NO “ZSCORE” ESTATURA FINAL, NO GANHO E PERDA DE CANAIS DE CRESCIMENTO E NA MINERALIZAÇÃO ÓSSEA-----	95
5.4.1 Análise da influência dos diversos fatores no ganho ou perda de canais de crescimento (A e B)-----	95
5.4.2 Análise da influência dos diversos fatores para “Zscore” estatura final-----	96
5.4.3 Análise da influência dos diversos fatores no “Zscore” estatura final ≥ -2 ou < -2 -----	96
5.4.4 Análise comparativa do “Zscore” DMO entre pacientes e controles--	100
5.4.5 Análise da influência dos diversos fatores para massa óssea normal, massa óssea reduzida ou osteoporose-----	100

5.4.6 Análise comparativa dos níveis séricos de 25(OH)D, PTH, OC, CTX e P1NP em relação aos controles-----	103
5.4.7 Avaliação da influência dos níveis séricos de 25(OH)D, PTH,OC,CTX,e P1NP na estatura final, ganho e perda de canais de crescimento e DMO-----	103
6. DISCUSSÃO-----	105
7. CONCLUSÕES-----	116
ANEXO A-----	117
ANEXO B-----	118
ANEXO C-----	119
ANEXO D-----	120
8. BIBLIOGRAFIA-----	121

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
CD	Corticodependente
CDC	Centers for Disease Control
CR	Corticorresistente
CS	Coticossensível
CSRF	Coticossensível recidivas frequentes
CSRI	Coticossensível recidivas infrequentes
CT	Calcitonina
CTR	Receptor da Calcitonina
CTx	Telopéptido carboxiterminal do colágeno tipo 1Propeptideo
CYP27B1	1 α hidroxilase
DBP	Proteína carreadora da vit D
DEXA	Dupla emissão de raio-X
DMO	Densitometria óssea
DP	Desvio padrão
Dr.	Doutor
ed.	Edição
et al.	e outros
FGF23	“Fibroblast growth factor-23”
Fig.	Figura
GC	Glicocorticóides
GH	Hormônio do crescimento
GHRH	Hormônio liberador do hormônio do crescimento
GEFS	Glomeruloesclerose focal e segmentar
GHR	Receptor do GH
GHBP	Proteína carreadora do GH
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas
IGFBP	Proteína ligadora do IGF
IGFBP-rP	IGFBP “related proteins”
IGF I e II	fatores de crescimento semelhantes à insulina tipo I e II
IGF-1R e 2R	Receptor do IGF-1 e IGF-2
IMC	Índice de massa corpórea
ISCD	Sociedade Internacional de Densitometria Clínica

ISKDC	“International Study of Kidney Disease in Children”
IVAR	Infecção das vias aéreas de repetição
LGM	Lesões glomerulares mínimas
M-CSF	Fator estimulador de colônias de macrófagos
MBG	Membrana basal glomerular
NCHS	National Center for Health Statistics
OC	Osteocalcina
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPG	Osteoprotegerina
PTH	Paratormônio
P1NP	Propeptídeo Aminoterminal do Colágeno Tipo I
Prof.	professor
RANK	Ativador do receptor do fator nuclear Kappa B
RANKL	Ligante do ativador do receptor do fator nuclear Kappa B
SN	Síndrome nefrótica
SNI	Síndrome Nefrótica Idiopática
SNLM	Síndrome nefrótica por lesões mínimas
TR	Receptor do hormônio tireóideo
TGF β	Fator transformador do crescimento β
VDR	Receptor da Vitamina D
Vit.	Vitamina
“Zscore”	Média do escore do desvio padrão
WHO	World Health Organization
25(OH)D	25 OH vitamina D3
1,25(OH)2D	1,25 dihidroxivitamina D

Resumo

Objetivos: Avaliar a estatura final, mineralização e marcadores de mineralização óssea de adultos com síndrome nefrótica (SN) idiopática corticossensível na infância e adolescência e analisar a influência da doença, suas comorbidades e do alvo de estatura no crescimento e mineralização destes pacientes.

Casuística: Avaliamos a estatura final de 60 pacientes (41 masculinos e 19 femininos) com idade mínima de dezenove anos ou desenvolvimento genital P4G4 nos masculinos e menarca nos femininos portadores de SN corticossensível na infância e adolescência. Realizamos a densitometria óssea ($DMO = g/cm^2$) em 26 destes pacientes e em 35 controles, com análise concomitante dos níveis séricos de 25 OH vitamina D3 (25(OH)D), Paratormônio (PTH), telopéptido carboxiterminal do colágeno tipo 1 (CTx), Propeptídeo Aminoterminal do Colágeno Tipo I (P1NP) e Osteocalcina (OC)

Resultados: A idade média inicial dos 60 pacientes foi de 5a3m e final de 20a5m, com acompanhamento médio de 15a2m. A dose média de prednisona utilizada foi de 1264 mg/kg. O “Zscore” médio da estatura inicial (-0,60; SD: 1,0) e final (-0,64; SD: 0,92), não diferiu significativamente (Teste T: $p=0,72$) entre si. O “Zscore” estatura na idade adulta se correlacionou significativamente apenas com o “Zscore” estatura inicial e com o “Zscore” alvo de estatura. Seis pacientes atingiram “Zscore” estatura < -2 na idade adulta e este achado demonstrou forte correlação com o “Zscore” estatura inicial e com o “Zscore” alvo de estatura.

A DMO e “Zscore” DMO de L1L4, Cabeça do fêmur e do Fêmur total dos pacientes e controles não diferiram significativamente. 6 pacientes e 2 controles apresentaram “Zscore” DMO < -2 (massa óssea reduzida) enquanto 2 pacientes e 1 controle demonstraram , “Zscore” DMO $< -2,5$ (osteoporose). Pacientes com massa óssea reduzida receberam 2189 mg/kg de prednisona durante 13 anos e aqueles com

osteoporose, 2510 mg/kg durante 14 anos. Estes valores, comparados com aqueles de pacientes com massa óssea normal, mostraram significância estatística ($p=0,01$). Não houve correlação significativa entre as demais variáveis analisadas e a DMO.

Os marcadores 25(OH)D, PTH, CTx, P1NP e OC dos pacientes e controles não diferiram significativamente. Quando analisados em relação à doença e suas comorbidades, DMO e estatura final não apresentaram significação estatística.

Conclusões: 1. Os valores de “Zscore” estatura inicial e final se correlacionaram fortemente com o alvo de estatura. 2. Não houve associação entre as características clínicas da doença e a aquisição do alvo de estatura, neste grupo de pacientes. 3. A massa óssea e os marcadores de mineralização dos pacientes não diferiram quando comparados aos controles. 4. Os 6 pacientes com massa óssea reduzida (2 com osteoporose) utilizaram dose total e tempo de uso da prednisona significativamente maior que aqueles com massa óssea adequada. 5. Não houve correlação entre os níveis séricos dos marcadores de mineralização óssea e a doença e suas comorbidades, a estatura final e a DMO dos pacientes adultos com SN na infância e adolescência.

Abstract

Objectives: The aim of the present study was to evaluate the final height, bone mineral density (BMD) and bone mineralization markers of adults with steroid responsive Idiopathic Nephrotic Syndrome (NS) in childhood and adolescence and to examine the influence of the disease, its co-morbidities and the patients' target height in the final height and mineralization results.

Patients and Methods: We have analyzed initial and final anthropometric data of 60 patients (41 male and 19 females) and / or their records, with a minimum age of nineteen years or fully developed pubertal status (P4G4 in males and menarche in females). BMD (g/cm²) was evaluated in 26 patients and in 35 controls, with a concomitant analysis, of serum levels of 25-OH Vitamin D (25(OH)D), Parathyroid Hormone (PTH); C-terminal telopeptide of type I collagen (CTx) and aminoterminal propeptide of type 1 procollagen (P1NP) and Osteocalcin (OC)

Results: Mean age at first consultation was 5.3 years (SD: 2.4 yrs) and at last consultation was 20.4 yrs (SD: 3.0 yrs). The mean cumulative dose of prednisone was 1254 mg/kg (SD: 831.39 mg/kg). The mean initial height SDS was -0.60; (SD: 1.0) the final height SDS was -0.64; (SD: 0.92), (t-test: p=0.72). The final height SDS showed correlated significantly only with the initial height SDS and the target height SDS. Six patients achieved a final height SDS <-2 and this finding showed a strong correlation to the initial height SDS and to the target height SDS in the male patients.

The patients' and control subjects L1L4 head of the femur and the total femur BMD and BMD SDS did not differ significantly. 6 patients and 2 control subjects showed a BMD SDS <-2 (low bone mass) while 2 patients and 1 control subjects showed a BMD SDS <-2.5 (osteoporosis). Patients with BMD SDS <-2 received 2189 mg / kg of prednisone over 13 years while those with a BMD SDS <-2.5 received 2510 mg / kg prednisone for

14 years ($p = 0.01$ vs BMD SDS ≥ -2). No other studied variable correlated significantly with BMD.

The studied bone biomarkers showed similar results in patients and control subjects without a significant correlation with disease activity, co-morbidities, and BMD or height parameters.

Conclusion: 1. the initial and final height SDS were strongly correlated to the height target. 2. INS and its co-morbidities did not prevent the patients to reach their target height 3. The patients' BMD and bone mineralization markers did not differ when compared to controls. 4. The 6 patients with low bone mass (2 with osteoporosis) used a total dose of prednisone for a longer period of time in relation to those with an adequate BMD 5. There was no correlation between bone mineralization markers, disease activity and its co-morbidities, final height and BMD of adult patients with INS in childhood and adolescence.

Key words: nephrotic syndrome; steroid responsive nephrotic syndrome; growth; growth retardation; pubertal growth spurt; glucocorticoid; children; adolescent; prednisone; steroid, mineralization, densitometry, BMD, bone mineralization markers, bone.

1. INTRODUÇÃO

1.1 O CRESCIMENTO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES NORMAIS

1.1.1 Crescimento Geral

O crescimento na espécie humana depende da interação contínua entre aspectos genéticos e fatores do ambiente físico e psicossocial. Pode-se dizer que o homem possui a capacidade genotípica ou constituição individual, que indicará o compasso das várias seqüências do crescimento e a capacidade de crescer e, da interação desta com os fatores intrínsecos e extrínsecos, resultará a capacidade fenotípica ou vitalidade (Tanner, 1981; Zeferino, 2003; Marcondes, 1994).

Os fatores extrínsecos que exercem influência no crescimento englobam uma extensa gama de características, com ênfase nas variáveis sócio-econômicas: “renda per capita”, idade dos pais, tamanho da família, condições de habitação e de saneamento, escolaridade e cultura dos pais. Estes fatores influenciarão, principalmente, na capacidade da família de fornecer alimentos às crianças. Os fatores intrínsecos, por outro lado, estão centrados no sistema neuroendócrino, no esqueleto e na plenitude funcional dos órgãos efetores terminais.

1.1.2 Regulação endócrina do crescimento

1.1.2.1 A Pituitária

A glândula pituitária, em especial a adenohipófise, é de importância central na regulação do crescimento (Reiter, 2008).

1.1.2.2 O hormônio do crescimento (GH)

O hormônio do crescimento (GH ou somatotropina), essencial para o crescimento pós-natal, é uma proteína com 191 aminoácidos e massa molecular de 22 kDa. Este hormônio é liberado pela adenohipófise sob controle hipotalâmico, exercido pelo

hormônio liberador do GH (GHRH), somatostatina e em menor intensidade pela grelina. O GHRH e a grelina estimulam a secreção de GH mediante receptores específicos distintos acoplados à proteína G, enquanto a somatostatina exerce ação inibitória (Frohman, 2000; Mayo, 2000; Rosicka, 2002).

Além de efeitos metabólicos importantes, o GH promove aumento da massa muscular e o crescimento longitudinal por via direta e indireta. O mecanismo indireto se dá predominantemente via promoção da síntese hepática e liberação sistêmica de fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF) I e II (Frank, 2007). O mecanismo direto autocrina/paracrina de IGF-I (Liu, 1999) somado a uma provável ação mitogênica direta do GH nos tecidos-alvo (Sotiropoulos, 2006).

O GH exerce suas ações mediante um receptor específico (GHR), membro da família dos receptores de citocinas (Brown, 2005). O receptor de GH está expresso nas membranas celulares, porém, uma forma ligeiramente modificada do mesmo encontra-se no plasma. Esta forma circulante do receptor de GH também é chamada de proteína carreadora do hormônio do crescimento (GHBP). A meia vida da GH livre no plasma é curta, cerca de 20 minutos, mas se prolonga por diversas horas após ligação com a GHBP (Fisker, 2006; Gonzalez, 2007).

Os mecanismos celulares e moleculares da ação do GH nos tecidos alvo ocorrem via ativação do receptor de GH (GHR). A transmissão do sinal ocorre mediante a ativação e a fosforilação da enzima JAK2 (*Janus kinase 2*) e de resíduos do domínio intracelular do GHR, o que resulta engajamento de diversas proteínas de sinalização intracelular, incluindo os STAT (*signal transducers and activators of transcription*) –1, –3 e –5, entre outras, como resumido na figura 1

Hormônios circulantes que afetam a secreção de GH

Os hormônios tireoideos agem, tanto na hipófise quanto no hipotálamo, estimulando a transcrição dos genes promotores de GH, assim como a produção e

secreção deste hormônio (Argente,1994; Iwasaki, 2004; Norris, 2003). Por outro lado, os hormônios tireoideos também estimulam diretamente na adenohipófise a expressão dos genes dos receptores da somatostatina (Lam,1999).

Figura 1. Representação esquemática das vias de sinalização do GHR. Fonte: LeungK-C, 2004.

Os estrógenos exercem efeito regulador sobre o GH, promovendo adequação gênero-específica da composição corpórea durante a puberdade. A ação regulatória dos estrógenos sobre o GH se dá em nível hipotalâmico, hipofisário e hepático. Sugere-se um papel facilitador dos estrógenos sobre a secreção de GH, aumento da expressão hepática de receptores de GH (GHR), aumento da produção hepática de

GHBP e elevação da produção de IGF1. Por outro lado, em nível hepático o efeito regulador dos estrógenos sobre o GH é complexo, podendo potencialmente inibir a ação do GH por modulação negativa da sinalização intracelular como mostra a figura 2

Figura 2. Mecanismos de regulação do GHR pelo estrogênio e a sinalização das vias JAK/STAT. As ações estimulatórias e inibitórias estão indicadas pelos sinais + e T, respectivamente. Algumas ações regulatórias estão definidas com interrogações. ER= Receptor de Estradiol E2= estradiol e GPR30 = “Receptor específico de estrogênio acoplado à proteína G”: Fonte: Leung K-C, 2004.

Os efeitos dos **glicocorticóides** na regulação do GH são bem conhecidos e serão abordados mais adiante.

A secreção de GH é profundamente modificada pelas doenças crônicas, anorexia

nervosa, obesidade, desnutrição e diabetes mellitus. A doença crônica provoca redução uniforme da secreção pulsátil do hormônio adrenocorticotrófico, tireoestimulante, lúteo estimulante, prolactina e do GH, com redução conseqüente de seus hormônios-alvo e comprometimento funcional de seus respectivos órgãos-alvo. A hipoglicemia estimula a secreção de GH, enquanto que a insulina a inibe. Esta ação pode ser mediada em nível hipotalâmico, uma vez que existem receptores de insulina nestes tecidos. Por outro lado, os ácidos graxos livres inibem e os aminoácidos estimulam a secreção de GH (Argente, 1994; Bondanelli, 2008).

1.1.2.3 IGF-I e IGF-II

Os fatores de crescimento insulina símile I e II (IGF-I e IGF-II) são peptídeos com propriedades mitogênicas e metabólicas. São muito semelhantes à insulina e ambos exercem importante atividade sobre o metabolismo intermediário, proliferação, crescimento e diferenciação celular.

Os IGFs exercem sua ação ligando-se a receptores específicos. Existem receptores de IGFs tipo 1 (IGF-1R) e tipo 2 (IGF-2R) (Abuzzahab, 2003).

Os IGFs circulantes são produzidos predominantemente pelo fígado embora importante produção autócrina/parácrina aconteça em outros tecidos (Martinelli Jr, 2008a; Wetterau, 1999). O GH é o principal regulador da síntese de IGFs (Frank, 2007).

O estado nutricional e o aporte protéico calórico também influenciam a síntese de IGFs, principalmente nos primeiros anos de vida. O IGF-1 sérico encontra-se diminuído em situações de restrição calórica e/ou protéica, normalizando-se com a realimentação (Martinelli Jr, 2008a).

O estrogênio influencia a expressão do gene do IGF-I estimulando a expressão de seu mRNA no útero mas inibe esta transcrição estimulada pelo GH no fígado (Rajkumar, 1996), e os hormônios tireóideos participam desta regulação aumentando a

ligação hepática do GH e conseqüentemente a síntese de IGF-1 (Iwasaki, 2004; Norris, 2003).

Os glicocorticóides inibem o crescimento longitudinal através do bloqueio da ação do eixo IGF (Fernandez-Cancio, 2008. Macrae, 2007). Este tema será abordado com mais detalhes adiante no texto.

1.1.2.4 Proteínas carreadoras de IGFs (IGFBPs)

Os níveis de IGF livre no sistema são modulados pelas taxas de produção, liberação e pelo seu grau de ligação com as IGFBPs (Wetterau, 1999; Feld, 1996).

A superfamília de IGFBPs inclui seis proteínas (IGFBP-1 a 6) que ligam os IGFs com alta afinidade e um grupo adicional de proteínas semelhantes às IGFBPs, as "IGFBP related proteins" (IGFBP-rP 1-9) as quais se ligam aos IGFs com baixa afinidade (Wetterau, 1999; Feld, 1996). A maioria das moléculas de IGF-I e IGF-II do soro são encontradas em um complexo ternário de 150-kDa formado por um IGF, IGFBP-3, e uma glicoproteína conhecida como o subunidade ácido lábil (ALS). Neste complexo, cujos integrantes têm sua secreção estimulada pelo GH predominantemente no fígado, encontram-se 85% a 90% dos IGFs circulantes (Martinelli Jr, 2008a). Em menor grau, a IGFBP-5 também forma um complexo ternário com ALS e, pequena proporção de IGFs esta ligada por outras IGFBPs. Menos que 1% dos IGFs circula na forma livre (Wetterau, 1999).

As principais funções das IGFBPs são: a) limitar a biodisponibilidade de ligação dos IGFs com seus receptores; b) prevenir a indução de hipoglicemia pelos IGFs; c) regular o transporte dos IGFs entre os espaços intra e extravascular; d) prolongar a meia vida dos IGFs na circulação; e) aumentar a ação dos IGFs formando complexos de liberação lenta f) influenciar a proliferação celular/apoptose por ações diretas em seus receptores; g) exercer ações em núcleo de células em mitose, sugerindo ação potencial no controle da expressão gênica (Martinelli Jr, 2008a; Wetterau, 1999).

A clivagem das IGFBPs por proteases específicas modulam os seus níveis e consequentemente, os níveis de IGFs livres e a sua ação nos tecidos-alvo (Wetterau, 1999).

1.1.2.5 Neuroendocrinologia da puberdade

A ativação puberal do eixo gonadotrópico é induzida principalmente pelo aumento da atividade neuroendócrina hipotalâmica do pulso gerador dos neurônios produtores do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH). O GnRH tem uma função central integradora e efetora final para os diferentes moduladores do começo da puberdade (Navarro, 2007).

A ativação progressiva do sistema do GnRH ao longo da transição puberal ocorre pela diminuição concomitante de aferentes inibitórios e o aumento dos estimulatórios (Ojeda, 2006a; Ojeda, 2006b; Navarro, 2007). Os principais sinais inibitórios são provenientes do ácido γ aminobutírico (GABA) e do peptídeo opióide endógeno, enquanto os neurotransmissores noradrenérgicos e glutaminérgicos são responsáveis pelos sinais estimulatórios (Ojeda, 2006a; Ojeda, 2006b).

A ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadas (HPG) na puberdade, e seu funcionando subsequente na vida adulta, é sensível a diversos fatores endógenos e ambientais que interagem com os reguladores centrais para definir a cronometragem precisa da puberdade (Navarro, 2007). Estes incluem o estado das reservas de energia (fatores nutricionais) e a condição metabólica do organismo cuja informação crítica é carregada ao cérebro principalmente por hormônios periféricos que se originam no tecido gorduroso (leptina) e trato gastrointestinal (grelina) (Navarro, 2007).

O crescimento adequado necessita da produção de níveis séricos adequados de GH em resposta aos esteróides gonadais. Para tanto, no início da puberdade, a elevação endógena dos hormônios sexuais acompanha-se de aumento na frequência e na amplitude dos pulsos de GH, com elevação de até duas a dez vezes na quantidade

de GH secretada a cada pulso (Martinelli Jr, 2008a; Mauras,1996). Acredita-se que estas alterações sejam motivadas pela maior sensibilidade hipofisária à estimulação pelo GHRH e à modulação da expressão do gene do GHRH, mas estes mecanismos não estão definitivamente esclarecidos (Martinelli Jr, 2008a).

Como consequência direta da elevação das concentrações de GH, as concentrações séricas de IGF-1 elevam-se de maneira significativa durante a puberdade, sem alterações importantes nas concentrações do IGF-2 (Martinelli Jr, 2008a; Mauras,1996).

Durante a puberdade ocorre elevação das concentrações de IGFBP-3, IGFBP-5 e ALS em associação à diminuição das concentrações de IGFBP-1 (Juul,1995; Martinelli Jr, 2008a). O aumento das concentrações de IGFBP-3, menos marcante que o de IGF-1, eleva a relação molar IGF/IGFBP-3. Esta elevação associada à diminuição das concentrações de IGFBP-1 pode refletir maior bioatividade dos IGFs. As concentrações de IGFBP-2 permanecem inalteradas durante a puberdade (Juul,1995; Martinelli Jr, 2008a).

O desenvolvimento do esqueleto, em termos de aquisição de massa óssea, é um fenômeno puberal importante. Andrógenos e estrógenos aumentam a maturação do esqueleto. O período final da puberdade é caracterizado pela maturação óssea (fechamento das epífises) e aumento da densidade volumétrica, ambos mediados de forma importante pelos esteróides sexuais (Venken, 2008).

Adquire-se aproximadamente 26% da massa de cálcio do adulto durante os dois anos do crescimento puberal máximo e mais de 90% da mesma antes de 18 anos de idade. Os estrógenos parecem regular e cronometrar o estirão de crescimento, a estabilização da remodelação óssea, e a justaposição mineral óssea (Mauras,1996).

Os esteróides gonadais, o GH e o IGF-I desempenham papéis complementares na regulação do crescimento pubertário, uma vez que existe um “tempo” para sua ação

sinérgica no processo da ossificação endocondral, acelerando primeiramente a proliferação celular e a síntese da matriz e, em seguida, estimulando a mineralização da matriz. O crescimento pubertário adequado requer, pois, um equilíbrio no “tempo” do GH, IGF-I e ação dos esteróides gonadais, o que sugere que um retardo do crescimento no curso do desenvolvimento pubertário poderia ser consequência de um desequilíbrio na sincronização da ação desses fatores hormonais (Mauras,1996).

Enfim, o crescimento após o nascimento e o desenvolvimento do esqueleto como um todo, estão sob a dependência de um conjunto de condições necessárias para a realização do plano genético pré-determinado. Cada criança, durante o seu desenvolvimento, segue uma trajetória de crescimento que se inclui, com oscilações mínimas, no canal da média de crianças do mesmo grupo populacional ($m \pm 2 DS$).

1.1.3 Avaliação do crescimento normal

Definir o “normal” em biologia é tarefa difícil, principalmente por causa da variabilidade dos fenômenos biológicos.

No caso do desenvolvimento físico, a tarefa é facilitada pelo fato do fenômeno ser mensurável através da obtenção das medidas como, por exemplo, do peso e estatura. Mas, o desenvolvimento físico é multifatorial e por isso passível de ampla variação sem perder o caráter de normalidade. O cerne da questão é a necessidade de se dispor de um padrão de crescimento a fim de possibilitar a detecção da normalidade do crescimento de uma criança. O padrão concretiza-se em tabelas e gráficos cujo uso é uma constante em auxologia que, por sua vez, é uma atividade prioritária em pediatria (Marcondes,1994).

A avaliação do estado nutricional através da antropometria é uma importante ferramenta para a análise das condições de saúde e nutrição de crianças. Nas últimas três décadas, no plano internacional, utilizou-se o conjunto de curvas de crescimento físico do National Center for Health Statistics (NCHS/1977) (Hamill,1977) e,

subseqüentemente, aquele do Centers for Disease Control (CDC/2000) (De Onis, 2003; Kuczmarski, 2000; <http://www.cdc.gov/GrowthCharts/>), ambas oriundas da população norte-americana. Durante esse período, com raras exceções, os estudos de avaliação antropométrica de crianças brasileiras empregaram a referência NCHS/1977 (Marcondes, 1994; Orellana, 2009).

Apesar das considerações críticas tanto sobre a referência NCHS/1977 como a CDC/2000, somente em 2006 a Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou seu próprio conjunto de curvas de crescimento para a avaliação do estado nutricional de menores de 60 meses (WHO, 2006). Estas curvas derivam de um estudo multicêntrico realizado em quatro continentes. É bastante provável que esse novo conjunto de curvas de crescimento venha a substituir aqueles anteriormente utilizados na avaliação do estado nutricional. Esse já é o caso no Brasil, onde o WHO (WHO, 2006) já é recomendado pelo Ministério da Saúde (Orellana, 2009).

A documentação sistematizada da evolução do peso e estatura da criança deve estar interligada à avaliação do desenvolvimento pubertário, ósseo e psicológico, para podermos compreender, na sua totalidade, a integração de todos os determinantes hereditários, sociais, econômicos, culturais e ambientais que influenciam o crescimento das crianças e dos adolescentes.

No Brasil, convivemos com duas definições de adolescência: uma do Estatuto da Criança e do Adolescente, que define como adolescente a pessoa entre 12 e 18 anos, e a da OMS, que define adolescência entre 10 e 20 anos de idade.

A determinação da maturação sexual (compreendendo o desenvolvimento das gônadas, dos órgãos reprodutores e dos caracteres sexuais) constitui parte importante da avaliação do desenvolvimento do adolescente, tendo em conta suas relações com diversas variáveis biológicas (peso, estatura, desenvolvimento muscular, modificações bioquímicas, etc). Os dados sobre o desenvolvimento físico de diferentes grupos

populacionais foram estudados por Tanner na população Inglesa, resultando na avaliação do crescimento evolutivo das crianças através de curvas de velocidade de crescimento (Tanner, 1976; Tanner, 1986a.).

O valor da idade óssea como índice de desenvolvimento esquelético é há muito reconhecido. A determinação da idade óssea se baseia no conhecimento de que a mineralização dos núcleos dos ossos curtos e das epífises dos ossos longos ocorre de maneira progressiva ao longo da evolução do processo de crescimento. Para determinação da idade óssea costuma-se realizar raio-X dos punhos e comparar o padrão de mineralização encontrado com padrões pré - estabelecidos. O padrão mais usado é o apresentado por Greulich & Pyle (Greulich, 1959).

O alvo parental (canal familiar) é outro aspecto importante na avaliação clínica das crianças (Tanner, 1986b). Este conceito é muito relevante, pois relativiza a altura da criança à altura dos pais. Deve-se medir a altura do pai e da mãe, visto que esses dados, quando obtidos por informação dos mesmos, freqüentemente são errados. Estabelece-se o alvo parental acrescentando-se 13 cm a altura da mãe, se a criança avaliada for menino, ou subtraindo-se 13 cm da altura do pai, se for menina. Este valor de 13 cm é proposto por ser a diferença das alturas médias, na adultícia, entre o homem e a mulher (Zeferino, 2003). Após essa transformação, calcula-se a média da altura dos dois e registra-se no gráfico. Se o paciente for menino, acrescenta-se 10 cm acima e 10 cm abaixo, determinando assim o intervalo de confiança da altura em que 95% dos filhos desse casal devem atingir na idade adulta. Se for menina, o valor é de 9,0 cm, para se estabelecer essa margem.

Para a avaliação do estado nutricional utilizamos as medidas de peso, da relação peso/estatura e do índice de massa corpórea (IMC) (Zeferino, 2003). O IMC é calculado pelo peso em quilos dividido pela altura em metros elevada ao quadrado. O IMC deve ser avaliado em relação à idade cronológica e gênero, para crianças e

adolescentes, sendo necessário o uso de curvas específicas (De Onis, 2003; Kuczmarski, 2000; <http://www.cdc.gov/GrowthCharts/>; WHO/2006).

A saúde é um estimulante fundamental para o crescimento; consequentemente, o mau funcionamento do organismo como um todo ou através dos principais aparelhos do organismo, é uma causa importante de baixa estatura, constituindo-se no grupo da baixa estatura visceral (Preece, 1986; Bondanelli, 2008). Dentre as causas de baixa estatura visceral, as de causa renal apresentam uma destacada relevância (Bondanelli, 2008).

O relato anual do estudo cooperativo de transplante renal pediátrico norte americano de 2005 (NAPRTCS) refere que mais de 1/3 das crianças já exibem falência significativa do crescimento (abaixo de -2DP ou abaixo do percentil 3 das curvas do NCHS) no momento da entrada no programa de doença renal crônica (DRC). Os pacientes que entram no programa em idades mais jovens exibem déficits mais intensos, com os índices significativos de 58%, 43%, 33%, 23% dos pacientes nas idades de 0 a 1 anos, 2 a 5 anos, 6 a 12 anos e 12 ou mais anos respectivamente. Apesar de haver correlação positiva entre a função renal e o retardo do crescimento, o diagnóstico de baixa estatura pode ser encontrado em todos os níveis de função renal, justificando a criação de estratégias de prevenção e tratamento da baixa estatura durante as fases iniciais da DRC (Mahan, 2006a; Mahan, 2006b).

1.1.4 "Catch up" ou recanalização

Muitas doenças sistêmicas prejudicam o crescimento longitudinal do osso. De forma interessante, depois da remissão da doença, o crescimento se acelera freqüentemente além das taxas de crescimento normal para aquela idade em particular, um fenômeno chamado de "Catch up", recanalização ou homeorrese e, quando a retomada de canal atinge o ponto inicial, a aceleração do crescimento cessa e volta a ser semelhante a dos indivíduos do mesmo grupo.

Este fenômeno é observado em muitas condições de crescimento retardado como síndrome de Cushing, hipotireoidismo, doença celíaca, anorexia nervosa/malnutrição, e deficiência de GH (Van Der Eerden, 2003).

Acreditava-se originalmente que um mecanismo cerebral comparava o tamanho atual do corpo com um ponto alvo apropriado para a idade e ajustava a taxa de crescimento adequadamente, buscando este alvo (Boersma, 1997). Esta hipótese neuroendócrina foi desbancada por novos estudos que propuseram a teoria de que o mecanismo da recanalização era intrínseco à placa de crescimento, também chamada de hipótese da placa de crescimento (Gafni, 2000). O mecanismo proposto seria a existência de um número máximo de divisões celulares para os condrócitos da placa de crescimento, com diminuição progressiva de sua capacidade de proliferação, a cada nova divisão celular, um processo denominado de envelhecimento. O retardo do crescimento reduziria a proliferação dos condrócitos, deixando-os menos envelhecidos e quando ocorresse a remissão da doença, estas células teriam um maior potencial proliferativo, explicando a taxa de crescimento aumentada em comparação à placa de crescimento não afetada. Ainda necessitamos de estudos adicionais em humanos para gerar uma hipótese mais sólida e satisfatória para este processo (Gafni, 2000).

1.2 MINERALIZAÇÃO ÓSSEA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES NORMAIS

Há duas fases funcionalmente distintas do desenvolvimento ósseo. A primeira é o delineamento do esqueleto que acontece durante o período embrionário, quando a posição e a forma dos vários elementos do esqueleto são determinadas pela expressão de numerosos genes reguladores e através de fatores de crescimento local. A segunda fase começa com mineralização local a qual é influenciada por diversos

fatores genéticos e moleculares (Karsenty, 2003; Zelzer, 2003) e pela tensão mecânica (teoria mecanostática) (Rauch, 2001; Yanagisawa, 2007).

O conteúdo total de cálcio no esqueleto do corpo passa de 30 gramas no neonato para 1200g no adulto e o fósforo aumenta de 17g para 700g (Lorenzo, 2008).

O osso, ao contrário dos outros tecidos, possui diversos mecanismos enzimáticos que permitem a mineralização de sua matriz celular e sua transformação em uma estrutura dura, firme e adequada para suportar o organismo, além de desempenhar também um papel metabólico importante na regulação e homeostase do cálcio plasmático e de outros elementos inorgânicos (Khosla, 2001).

O esqueleto não é homogêneo, aloja a medula óssea, o local principal dos elementos formadores do sangue e apresenta dois tipos bem diferenciados de arquitetura óssea: o osso cortical, mais compacto, que representa 80% da massa óssea total e o osso trabecular ou esponjoso, que constitui os 20% restantes. O osso trabecular está localizado, principalmente, no esqueleto axial. Como sua renovação é mais rápida, ele é mais sensível às alterações do teor de minerais do que o osso cortical (Lorenzo, 2008).

O desenvolvimento e manutenção do esqueleto dos mamíferos envolvem a regulação e interação de seus componentes celulares. Os contribuintes principais para arquitetura do esqueleto incluem os condrócitos que formam a cartilagem; os osteoblastos que sintetizam e depositam a matriz óssea e osteoclastos que reabsorvem o osso (Bucay, 2006).

1.2.1 Os Condrócitos

Os condrócitos são derivados das células mesenquimatosas e tem como função gerar um modelo de cartilagem inicial requerido para a formação óssea endocondral. A ossificação endocondral na placa de crescimento segue um programa organizado de

maturação, proliferação e diferenciação do condrócito (Stevens, 1999; Kronenberg, 2003).

Este processo é caracterizado por um grande aumento na concentração do cálcio intracelular que é essencial para a formação das vesículas da matriz quem por sua vez, secretam fosfato de cálcio, hidroxiapatita e metaloproteinases (MMPs), resultando na mineralização das vesículas e da matriz em sua volta. Os condrócitos mineralizados perdem subseqüentemente, a capacidade de se multiplicar e sofrem morte celular programada (apoptose) deixando os andaimes para a formação do osso novo (Van Der Eerden, 2003). Os osteoblastos, derivados de células da medula óssea, chegam ao local para formar o novo osso trabecular metafisário e completar o processo de ossificação endocondral.

Como o osso continua aumentando, centros de ossificação secundários são estabelecidos. Nos ossos longos dos membros, condrócitos em crescimento continuam proliferando entre regiões dos centros de ossificação primários e secundários. Esta cartilagem é chamada então de **placa de crescimento** (Stevens, 1999; Kronenberg, 2003).

Alem dos processos descritos que ocorrem para a formação óssea no período embrionário e no crescimento pós- natal do individuo, temos também a remodelação óssea, que é um processo fisiológico dinâmico no qual a massa óssea é mantida constante ao longo de vida dos vertebrados adultos. Este processo acontece continua e simultaneamente em locais múltiplos no esqueleto e consiste em reabsorção óssea pelos osteoclastos seguida de formação óssea através de osteoblastos (Karsenty, 2001; Kronenberg, 2003).

1.2.2 Os Osteoclastos

Os osteoclastos são células multinucleadas formadas pela fusão de progenitores mononucleares da família de monócitos/macrófagos. Eles são as principais, se não

exclusivas, células de reabsorção óssea, representando um papel central na formação do esqueleto e na regulação da massa óssea (Teitelbaum, 2000).

A promoção da osteoclastogenese necessita da influência de duas moléculas essenciais, o fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF) e o ligante do ativador do receptor do fator nuclear Kappa B (RANKL) com a ativação subsequente do ativador do receptor do fator nuclear Kappa B (RANK) na superfície das células (Boyle, 2003). Juntos, RANKL e M-CSF são necessários para ativar a expressão de genes que induzem a linhagem osteoclástica, incluindo a codificação da fosfatase ácida tartarato resistente (TRAP), catepsina K (CATK), dos receptores da calcitonina e β integrinas que, por sua vez, levam ao desenvolvimento dos osteoclastos maduros. O osteoclasto é uma célula polarizada e uma vez maduro, em resposta à ativação do RANK pelo seu ligante RANKL inicia alterações estruturais internas que o capacitam para a reabsorção (Boyle, 2003; Bucay, 2006).

Durante o processo de reabsorção mediada pelos osteoclastos são elaborados fatores protéicos que atuam como moléculas sinalizadoras para iniciar a renovação óssea através dos osteoblastos. Os osteoblastos, em troca, podem influenciar a função dos osteoclastos pela expressão de reguladores solúveis ou ligados a membrana (Matsuo, 2008). A ação integrada de osteoblastos e osteoclastos é crítica para modelar, remodelar e reparar o esqueleto.

1.2.3 Os Osteoblastos

O osteoblasto é de origem de mesenquimatosa. Em cultura de células, os osteoblastos são quase indistinguíveis dos fibroblastos (Ducy, 2000; Karsenty, 2001).

Os osteoblastos ficam situados na superfície do osso onde sintetizam, transportam, e organizam as proteínas da matriz óssea. Estas células sintetizam uma molécula essencial para a modulação da osteoclastogênese, chamada de osteoprotegerina (OPG). OPG é reconhecida como um receptor solúvel “chamariz” que

compete com RANK na sua ligação com o RANKL inibindo desta forma a ativação dos osteoclastos. O equilíbrio entre a expressão do estimulador da osteoclastogênese, RANKL, e o seu inibidor, OPG, é que dita a quantidade de osso a ser reabsorvida (Bucay, 2006).

Os osteoblastos secretam colágeno e proteínas não colágenas de forma orientada e produzem mais colágeno tipo I e fosfatase alcalina que qualquer outra célula mesenquimatosa. A osteocalcina, a maior proteína não colágena da matriz óssea, é sintetizada pelos osteoblastos maduros e se liga à hidroxiapatita, mantendo a sua estrutura secundária. Mudanças nos níveis séricos de osteocalcina refletem mudanças na atividade dos osteoblastos (Lorenzo, 2008; Pagani, 2005).

1.2.4 Regulação hormonal sistêmica da mineralização óssea

Os principais hormônios sistêmicos que regulam crescimento longitudinal do osso durante a infância são GH e IGF-I, os hormônios tireoideos (T3 e T4), e os glicocorticóides (GC), e durante a puberdade, os esteróides sexuais (andrógeno e estrógenos) (Van Der Eerden, 2003).

1.2.4.1 Eixo GH, IGFs e IGFBPs e o crescimento longitudinal

Os condrócitos humanos expressam HGR e GHBP, reforçando a hipótese de que o GH atua de forma direta na placa de crescimento. O GH atua na zona de reserva dos condrócitos estimulando a expansão clonal de uma maneira autócrina e parácrina (Van Der Eerden, 2003).

Ambas as IGFs, IGF-I e IGF-II, são complementares na regulação do crescimento ósseo. A expressão de mRNA para IGF-I na placa de crescimento é baixa, sugerindo que a IGF-I chega até o local através do pericôndrio e ossos adjacentes proveniente da circulação sistêmica. Ao contrário, IGF-II é altamente expressada na placa de crescimento, exercendo papel fundamental tanto na proliferação das células da zona de reserva como na zona proliferativa (Parker, 2007).

A presença de receptores de GH no pericôndrio sugere capacidade de estímulo da produção local de IGF-I por GH.

A expressão de todas as IGFBPs na placa de crescimento é baixa, demonstrando a importância da ação livre das IGFs neste local.

No pericôndrio, a expressão do mRNA para as IGFBP-1- 2 -3 e 4 aumenta conforme a idade, o mesmo ocorrendo para IGFBP-3 e 4 na metáfise óssea. Estes achados reforçam a hipótese de que o envelhecimento da placa de crescimento ocorre em parte pela diminuição da viabilidade das IGFs.

GH/IGF-I são críticos para o crescimento na puberdade, mas IGF-II não o é. Durante a fase pré puberal, o efeito do IGF-I no osso é mediado pelo GH, enquanto na puberdade, a mesma exerce efeitos no crescimento ósseo, dependentes e independentes do GH (Parker, 2007).

1.2.4.2 Hormônios Tireóideos

Os hormônios tireóideos são essenciais para o metabolismo e desenvolvimento ósseo normal. Atuam nos condrócitos ligando-se aos seus receptores (TRs) que modulam a proliferação, diferenciação e invasão vascular da placa de crescimento. Estes efeitos são fruto da ação dos hormônios tireóideos no estímulo à secreção de GH e também em nível da placa de crescimento, através de aumento de expressão de GHR e de mRNA de IGF1, exercendo também estímulo à proliferação e diferenciação dos condrócitos, indução da expressão de colágeno tipo II e X, de atividade da fosfatase alcalina e da hipertrofia dos condrócitos (Van Der Eerden, 2003; Freitas, 2005).

1.2.4.3 Paratormônio

O PTH é um peptídeo com uma cadeia de 84 aminoácidos liberado pelas glândulas da paratireóide em resposta a um estímulo hipocalcêmico. Sua secreção pode aumentar a reabsorção renal de cálcio através do aumento da atividade do

cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, que além de levar à reabsorção de NaCl promove a reabsorção paracelular de cálcio e magnésio. Outro mecanismo possível é o aumento da atividade do vanilóide 5 (TRPV5), das calbindinas e do trocador sódio-cálcio (NCX1), que promovem a elevação da reabsorção renal ativa de cálcio por ação do PTH (Goltzman, 2008). Adicionalmente, o PTH pode aumentar a conversão do metabólito da vitamina D, 25 hidroxivitamina D (25OHD) para 1,25 dihidroxivitamina D (1,25(OH) $_2$ D) que por sua vez, aumenta a absorção de cálcio do intestino.

O PTH se liga a células da linhagem de osteoblastos, estimulando o RANKL e reduzindo a OPG com promoção de osteólise pelos osteoclastos, aumento da reabsorção óssea e mobilização de cálcio do esqueleto. Todas estas ações elevam o cálcio extracelular que ao atingir níveis normais, elimina o estímulo para a liberação de PTH (Goltzman, 2008).

O PTHrP é um peptídeo geneticamente relacionado ao PTH, que compartilha homologia com o PTH dentro do domínio amino terminal, o que permite sua ligação ao receptor tipo 1 PTH/PTHrP (PTHR1) e uma simulação da ação do PTH.

Tanto o PTH como PTHrP podem modular o tamanho e a atividade dos osteoblastos diretamente ou indiretamente (Yang, 2007).

1.2.4.4 Vitamina D

Para manter o cálcio sérico em níveis fisiológicos, a 1,25-(OH) $_2$ D liga-se ao seu receptor (VDR) e induz no intestino delgado e no rim, o aumento da reabsorção do cálcio (Masuyama, 2006).

Além do seu papel na homeostase do cálcio, a vitamina D também afeta a homeostase do fósforo participando de "feedback" negativo via "fibroblast growth factor-23" (FGF23). O FGF23 é um fator fosfatúrico produzido principalmente no osso, que age por supressão da expressão do cotransportador tubular renal sódio – fósforo

tipo IIa (NPT2a). A vitamina D aumenta a produção do FGF23 que, por sua vez, suprime a expressão genética da 1α hidroxilase (CYP27B1) renal (Masuyama, 2006).

Nos osteoblastos, a 1,25-(OH)₂D pode regular a expressão de marcadores de fenótipo osteoblástico positivamente ou negativamente conforme o ritmo de crescimento e a fase de maturação das células (St-Arnaud, 2008).

Nos condrócitos pré-hipertróficos e hipertróficos superiores (zona de crescimento) a 1,25-(OH)₂D, inibe a proliferação celular, mas estimula atividade da fosfatase alcalina, síntese de colágeno, e síntese de proteoglicanos. Efeitos adicionais da 1,25-(OH)₂D na zona de crescimento incluem aumento da fluidez da membrana condrocitária, aumento no metabolismo do ácido aracnóide, e ativação da proteína quinase C (St-Arnaud, 2008).

O VDR se expressa diretamente nos condrócitos, a ativação do VDR, nestas células, pela 1,25-(OH)₂D, regula a osteoclastogênese por promoção da expressão do RANKL (Masuyama, 2006).

O conjunto destes dados fornece evidências que a sinalização de VDR em condrócitos é requerida para formação oportuna de osteoclastos durante o desenvolvimento ósseo e para a ação endócrina do osso na homeostase do fosfato (Masuyama, 2006).

A Vitamina D inibe a ação do hormônio tireoideo na indução da diferenciação dos condrócitos da placa de crescimento e este processo também é inibido pelo ácido retinóico. Portanto, interações do ácido retinóico com a vitamina D são determinantes importantes da resposta dos condrócitos aos hormônios da tireóide (Stevens, 1999).

1.2.4.5 Calcitonina

A Calcitonina (CT) é um hormônio hipocalcêmico produzido pelas células C da tireóide. Os efeitos da CT são mediados pela sua ligação a um receptor acoplado a

proteína G (CTR). A ação principal da CT na remodelação óssea é na inibição da reabsorção óssea em nível de osteoclastos que, ao contrário dos osteoblastos, expressam níveis altos de CTR (Huebner, 2008). A administração de calcitonina produz queda rápida dos níveis séricos do cálcio, principalmente por inibição da reabsorção óssea pelos osteoclastos (Huebner, 2008).

1.2.4.6 Esteróides sexuais

A atividade biológica dos esteróides sexuais (andrógenos e estrógenos) é de fundamental importância no tecido ósseo. Estes hormônios podem atuar no esqueleto por ativação direta dos seus receptores, utilizando sinalização genômica e não genômica (Venken, 2008).

É bem reconhecido que os esteróides sexuais estimulam o crescimento ósseo longitudinal no começo de puberdade. Esta ação estimulatória na formação óssea endocondral depende da ativação dos seus receptores em ambos os sexos, que é responsável pelo fechamento da placa de crescimento epifisária. Os efeitos dos estrogênios podem, pelo menos em parte, ser atribuído à ativação indireta do eixo GH-IGF-I (Venken, 2008).

O mecanismo da ação antirreabsortiva dos esteróides sexuais se exerce por diminuição da ativação dos precursores dos osteoclastos (diminuição da osteoclastogênese) na medula óssea (Venken, 2008).

Os estrogênios levam a diminuição do fator transformador do crescimento β (TGF β) promovendo a redução no número e na atividade dos osteoclastos e favorecendo a indução da apoptose dos mesmos. Os esteróides sexuais também podem suprimir a osteoclastogênese levando à produção aumentada de OPG e diminuída de RANKL pelos osteoblastos. Além disso, pelo menos em vitro, os esteróides sexuais também podem reduzir diretamente a osteoclastogênese, independentemente da ação em osteoblastos. Dados em vitro também indicam que os

esteróides sexuais estimulam a proliferação e diferenciação dos osteoblastos e inibem a sua apoptose (Venken, 2008).

1.2.4.7 Glicocorticóides

Os efeitos dos glicocorticóides na formação óssea são bem conhecidos e serão revisados em um capítulo especial mais adiante.

1.2.4.8 Sistema Nervoso Central e Periférico

Neuropeptídios e os seus receptores regulam a função de osteoblastos e osteoclastos. Entre eles apresentam maior importância a leptina, a epinefrina e seu receptor β_2 adrenérgico, os endocanabinoides e seus receptores CB1 e CB2, assim como a dopamina, serotonina e seus receptores, o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, nNOS (óxido nítrico sintase neuronal) e glutamato.

Este novo corpo de evidências sugere que o sistema nervoso central integra informações dos meios interno e externo como homeostase energética, glicemia ou funções reprodutoras com a remodelação óssea, através de mecanismos ainda pouco explorados (Ducy, 2000; Elefteriou, 2008).

1.2.5 Influências nutricionais

A ingestão adequada de nutrientes durante o crescimento é um fator essencial para a expressão fenotípica do potencial genético do crescimento e mineralização óssea.

Deve-se fornecer energia a uma criança para atender às necessidades de: 1) Metabolismo basal; 2) Ação dinâmica específica dos alimentos; 3) Perda calórica pela excreta; 4) Atividade muscular e 5) Crescimento e mineralização do esqueleto.

O crescimento consome energia, 40% das calorias fornecidas normalmente à criança no primeiro ano de vida são destinados ao crescimento. No final do primeiro ano, essa cifra baixa a 20%. A fonte de calorias é proporcionada principalmente pelos hidratos de carbono, gorduras e acessoriamente pelas próprias proteínas.

O déficit no aporte nutricional predispõe a osteopenia (Davies, 2005), expressão diminuída de IGF-1, resistência ao GH e hipogonadismo (Martinelli Jr, 2008a). O aporte nutricional exagerado também pode influenciar negativamente na formação do osso, pois crianças obesas têm uma predisposição maior para redução da densidade mineral óssea e aumento de fraturas. Há evidências crescentes que o hormônio leptina secretado pelos adipócitos esteja envolvido nestas alterações (Davies, 2005).

O cálcio é um elemento fundamental ao organismo, e sua importância está relacionada às funções que desempenha na mineralização óssea, principalmente na saúde óssea, desde a formação, manutenção da estrutura e rigidez do esqueleto (Bueno, 2008). A normatização de práticas que promovam uma adequada ingestão de cálcio durante toda vida do indivíduo, desde a infância precoce, precisa ser implementada. Para tanto, a Academia Americana de Pediatria lançou a diretriz: "Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents" que elenca as boas práticas para manutenção da ingestão adequada de cálcio ao longo da faixa etária pediátrica (Geer, 2006).

A Vitamina D é outro fator dietético essencial para mineralização normal do tecido osteóide, por atuar na regulação do metabolismo do cálcio e do fósforo (Bueno, 2008).

Nos indivíduos adultos a concentração sérica de 25(OH)D de 30 ng/mL (75 nmol/L) é considerada suficiente ou desejável. Nessa concentração, há substrato suficiente para produção de calcitriol (1,25-(OH)₂D) por ação da enzima 1 alfa hidroxilase sobre a 25(OH)D (NKF 2003; Corrêa, 2008). A concentração da 25(OH)D é definida como insuficiente quando se encontra abaixo do valor desejável, enquanto caracteriza-se a deficiência da vitamina D para concentrações inferior a 15 ng/mL. Esses parâmetros, embora ainda sem consenso, são utilizados na prática clínica (NKF 2003; Corrêa, 2008).

Vários fatores determinam a concentração sérica da 25(OH)D, sendo os mais importantes as estações do ano, etnia, idade, ingestão e os hábitos culturais dos povos quanto à exposição ao sol. Outros fatores intervenientes são doenças gastrointestinais, renais e medicações. A relação observada entre as concentrações de vitamina D e as estações do ano (insolação) é mais relevante em grandes latitudes, onde as estações do ano são definidas. Em qualquer latitude, a quantidade de raios ultravioleta que atinge a superfície terrestre depende da interação da radiação solar com as nuvens, gases e partículas presentes na atmosfera (Corrêa, 2008).

As recomendações nutricionais diárias de vitamina D são difíceis de serem estabelecidas, pois a necessidade de vitamina D depende do aporte dietético de cálcio e fósforo, da idade, sexo, tipo de pigmentação da pele e grau de exposição solar. Diretrizes recentes discutem o consumo adequado diário de vitamina D em diversas faixas etárias e condições clínicas (Bueno, 2008). A suplementação precoce de Vitamina D tem sido associada com um aumento na densidade mineral óssea na fase pré puberal (Davies, 2005).

O consumo de legumes como cebolas está associado com inibição da reabsorção óssea, embora o composto farmacologicamente ativo que leva a esse efeito ainda não esteja identificado. Ao contrário, um alto consumo de bebidas carbonadas pode conduzir a uma redução na densidade mineral óssea durante a adolescência. Este efeito provavelmente é o resultado da substituição do leite da dieta por estas bebidas, e não por efeitos diretos dos componentes das mesmas, como cafeína, fósforo, ou glicose (Davies, 2005).

1.2.6 Avaliação da mineralização óssea

1.2. 6.1 Marcadores bioquímicos da mineralização óssea

Informações sobre a atividade metabólica do tecido ósseo são obtidas através da determinação, no sangue e urina, dos produtos derivados da atividade das células ósseas. A habilidade de determinar o remodelamento ósseo com marcadores bioquímicos tem sido muito considerada nos últimos anos em diversos experimentos na busca de marcadores mais sensíveis e específicos. Variações nestes marcadores podem demonstrar alterações recentes do metabolismo do osso, constituindo-se em um método não invasivo que pode ser repetido com frequência, favorecendo intervenção precoce, antes ou mesmo sem que alterações da densidade mineral óssea, avaliadas pela densitometria óssea, tenham ocorrido (Pagani, 2005).

Os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo podem ser classificados de acordo com o processo a partir do qual foram gerados. Dentre os *marcadores de formação óssea*, gerados pela atividade dos osteoblastos, podemos citar: Fosfatase alcalina óssea (ALP), Osteocalcina (OC), Prócolagênio I N- terminal propeptídeos (PINP) e Prócolagênio I C- terminal propeptídeos (PICP). Dentre os *marcadores da reabsorção óssea*, gerados pela atividade dos osteoclastos, podemos citar: Fosfatase ácida tartarato resistente (TRACP), Piridinolina, telopéptido carboxiterminal e telopéptido aminoterminal do colágeno tipo 1 (CTX-I e NTX-I). A técnica para a determinação dos marcadores da mineralização no sangue é realizada por imunoenaios, que são cada vez mais sensíveis e específicos, e já estão sendo disponibilizados para uso comercial (Pagani, 2005; Singer, 2008).

1.2. 6.2 Métodos de imagem na avaliação da mineralização

O método mais utilizado para a mensuração da densidade mineral óssea (DMO) é a emissão dupla de raio-X (DEXA). A DEXA mede a DMO tanto no esqueleto axial como no apendicular, sendo, portanto, capaz de avaliar o osso trabecular e cortical (Campos, 2003).

O método DEXA é considerado o método de escolha para medir a massa óssea, pois é rápido (5 a 20 min), preciso e de baixa exposição à radiação (<10 mrem) (Bringinghurst, 2008). A densitometria óssea detecta perdas de massa óssea inferiores a 5%, enquanto o raio-X detecta perdas a partir de 30% a 50%. Devido às alterações no tamanho e na geometria do osso durante o crescimento e o desenvolvimento infantil, a interpretação da DEXA em crianças é um desafio. A interpretação apropriada dos dados deve considerar a maturidade esquelética, o desenvolvimento puberal, a etnia, o peso e a altura do paciente (Campos, 2003).

A massa óssea é relatada em termos de conteúdo mineral ósseo (CMO), em gramas, e de DMO, em g/cm^2 , sendo que ambos podem ser influenciados pelo tamanho do osso. Embora, a DMO seja ajustada para a área escaneada do osso, não há correção para as diferenças na espessura óssea, o que leva a superestimação da DMO em ossos grandes e à subestimação da mesma em ossos pequenos. No sentido de minimizar este viés, desenvolveram-se vários modelos matemáticos para estimar o volume do osso. Para correção da DMO do corpo total em relação ao tamanho ósseo, sugere-se levar em consideração a altura do indivíduo e a área óssea. Apesar da ausência de consenso sobre o melhor método de ajuste, a idade esquelética e o estágio puberal devem ser considerados na interpretação de estudos densitométricos pediátricos (Campos, 2003).

Os valores de referencia para adultos jovens e crianças, sugeridos pela Sociedade Internacional de Densitometria Clinica (ISCD), em 2007, para definição de “redução de massa óssea e osteoporose”:

- Redução de massa óssea: DMO abaixo de -2 DP em relação ao “Zscore” para idade cronológica
- Osteoporose: DMO abaixo de $-2,5$ DP em relação ao “Zscore” para idade cronológica

Para mulheres após a menopausa e homens acima de 50 anos o “Tscore” deverá ser utilizado (ISCD, 2007).

Outros métodos utilizados para medir a DMO incluem a tomografia computadorizada quantitativa (CTQ) e a ultra-sonografia quantitativa (USQ). A CTQ mede a DMO volumétrica, porém o paciente é submetido a uma alta dose de radiação, a qual pode ser minimizada com a técnica de tomografia computadorizada quantitativa periférica (CTQp). A USQ é comumente utilizada para avaliar a DMO em calcâneo e falanges. Trata-se de um exame de fácil execução, baixo custo e isento de radiação, no entanto, na infância, a macroestrutura óssea dos locais avaliados muda constantemente, comprometendo a sensibilidade do exame (Campos, 2003).

1.3 SÍNDROME NEFRÓTICA IDIOPÁTICA

1.3.1 Conceito

A síndrome nefrótica é uma entidade clínica caracterizada pela perda protéica urinária maciça ($>40 \text{ mg/h/m}^2$ ou relação $\text{Pr}_u / \text{Cr}_u > 2$) associada à hipoalbuminemia ($<2,5 \text{ g/100 ml}$), edema generalizado e hiperlipidemia. A proteinúria é a anormalidade primária inicial; os demais achados clínicos e laboratoriais são manifestações secundárias (Eddy, 2003; Crew, 2004).

A síndrome nefrótica recebe a classificação de primária ou idiopática e secundária. Considera-se primária aquela em que a agressão inicial é renal. Na síndrome nefrótica secundária, o rim é parte de alterações induzidas por uma doença sistêmica ou ainda por alterações provocadas por outros eventos identificáveis como infecção, exposição a drogas ou neoplasias (Eddy, 2003; Crew, 2004).

Menos comumente, a síndrome nefrótica da criança é conseqüência de alterações glomerulares isquêmicas ou devido a doenças renais hereditárias. Embora a patogênese da síndrome nefrótica idiopática na infância permaneça obscura,

ocorreram importantes avanços para sua elucidação, inclusive a identificação de várias mutações em genes que codificam proteínas funcionalmente importantes relacionados ao funcionamento dos elementos do filtro glomerular (Eddy, 2003).

1.3.2 Epidemiologia

A incidência de síndrome nefrótica idiopática é de dois a sete casos novos por ano para cada 100.000 crianças abaixo de 16 anos, e a prevalência de 16/100.000 crianças (Eddy, 2003). Existe um franco predomínio de meninos em relação às meninas, 2,8/1, e o início da doença ocorre com mais freqüência entre dois e cinco anos de idade (Foote, 1985).

1.3.3 Classificação histopatológica

Na criança, a maioria dos casos de síndrome nefrótica é idiopática. Há três tipos principais de apresentações histológicas da síndrome nefrótica idiopática (SNI) à microscopia óptica: lesões mínimas (SNLM), glomeruloesclerose focal e segmentar (GEFS) e nefropatia membranosa. SNLM e GEFS podem representar os pontos opostos de um mesmo processo fisiopatológico ou distintas entidades de doença (Eddy, 2003; Gulati, 1999). Em contraste, a nefropatia membranosa, rara em crianças, é uma doença distinta, associada com depósitos de imunecomplexos localizados entre os podócitos e a membrana basal glomerular (Eddy, 2003).

As lesões glomerulares mínimas são observadas na maioria das crianças com síndrome nefrótica que realizam biópsia. Sugere-se que tem ocorrido um aumento na prevalência de lesões glomerulares focais na SNI. A detecção de alterações histológicas renais é mais freqüente quando a biópsia é realizada em crianças corticorresistentes (Srivastava, 1999; Gulati, 1999; Crew, 2004).

1.3.3.1 Lesão Glomerular Mínima (LGM)

À **microscopia óptica** os glomérulos são normais, as paredes dos capilares glomerulares são finas e não há proliferação celular ou somente proliferação mesangial mínima. O lúmen capilar é normal. A lesão tubular é discreta, relacionada ao aumento na reabsorção de proteínas e à presença de gotículas de lipídios nas células epiteliais tubulares. Edema intersticial é raro.

Na **imunofluorescência** os glomérulos normalmente não mostram nenhuma fixação de imunoglobulinas com anti-soro específico a não ser, de forma esporádica, o achado de baixa fixação de IgM e C3 em mesângio.

Na **microscopia eletrônica**, as lesões glomerulares acometem os podócitos e o mesângio. Existe uma fusão aparente dos pedicelos. Esta anomalia é freqüentemente difusa e reversível e se acompanha de densidade aumentada do citoesqueleto podocitário. A membrana basal apresenta estrutura e espessura normais (Nachman, 2007).

1.3.3.2 Glomeruloesclerose Focal e Segmentar (GEFS)

GEFS é, por definição, um processo focal em um número limitado de glomérulos. Na **microscopia óptica**, as lesões acometem inicialmente os glomérulos justamedulares, embora em seguida se tornem mais generalizadas. Nos segmentos escleróticos existe colapso das membranas basais, aumento da matriz mesangial e depósito de massas hialinas (hialinose), muitas vezes com gotículas lipídicas. Com o tempo, ocorre a esclerose total dos glomérulos com acentuada atrofia e fibrose intersticial levando inclusive ao colapso total do glomérulo (Nachman, 2007).

Na **imunofluorescência**, os glomérulos podem raramente apresentar baixa fixação mesangial de IgM e C3 (Nachman, 2007).

As características da **microscopia eletrônica** da GESF não são específicas, as áreas glomerulares não escleróticas mostram perda difusa dos pedicelos, com desnudamento pronunciado, algumas vezes focal, das células epiteliais. Encontram-se ainda presentes massas de material amorfo eletrodenso e grânulos lipídicos nas áreas escleróticas (Nachman, 2007).

1.3.4 Correlações anátomo-clínicas

A corticossensibilidade corresponde, em 90-95% das vezes, a lesões glomerulares mínimas na biópsia inicial (Eddy, 2003). A presença de lesões glomerulares discretas ou lesões tubulares focais não modifica este bom prognóstico (Eddy, 2003) e a presença da proliferação mesangial difusa também não tem significado prognóstico diferente da LGM (Gulati, 1999; Silverstein, 2008).

A resposta inicial aos corticosteróides em um paciente com GEFS é pobre. Somente 38,8% adquirem remissão completa da proteinúria e 31,4% tem resposta parcial após curso inicial com prednisona oral. Após o diagnóstico da doença, a probabilidade de desenvolvimento de doença renal crônica é de 8% em 5 anos, 17% em 10 anos e 32% em 15 anos (Abrantes, 2006).

1.3.5 Evolução

Na SNI, após o curso inicial com glicocorticóides há duas evoluções possíveis: a **corticossensibilidade**, na qual a proteinúria desaparece com o tratamento, e a **corticorresistência**, na qual a síndrome nefrótica persiste apesar do tratamento com o glicocorticóide por até 8 semanas (Abrantes, 2006; Eddy, 2003). Atualmente, a experiência mostra que esta distinção é mais satisfatória que o aspecto histológico para prever a evolução ulterior do paciente. A maioria das crianças portadoras de SNI apresenta comportamento corticossensível (Eddy, 2003).

No paciente corticossensível em remissão, após o primeiro curso completo de corticoterapia, várias evoluções são possíveis:

1.3.5.1 Cura

A síndrome nefrótica se manifesta uma única vez e a remissão é definitiva (Eddy, 2003).

1.3.5.2 Recidivas Frequentes – Corticodependência

60 a 80% das crianças corticossensíveis apresentarão recidivas e destas, 60% terão recidivas frequentes.

A maioria dos pacientes (40-60%) tem mais de duas recidivas em 6 meses (recidivas frequentes) após a suspensão do tratamento, ou apresenta recidiva da proteinúria quando a dose do glicocorticoide se reduz abaixo de um determinado nível (corticodependência) (Abrantes, 2006).

1.3.5.3 Corticorresistência

É definida pela persistência da síndrome nefrótica após o tratamento contínuo por 4 a 8 semanas. Esta definição, apesar de arbitrária, qualifica pacientes muito diferentes daqueles que respondem ao tratamento com corticoide, pela grande frequência da evolução para a insuficiência renal. Existem, no entanto, pacientes transitoriamente corticorresistentes, esta condição frequentemente se relaciona à coexistência de comorbidades infecciosas. Em crianças e adolescentes com SNI estima-se que 5% das LGM e 75-80% das GESF são corticorresistentes (Abrantes, 2006; Eddy, 2003).

1.3.6 Etiopatogenia

1.3.6.1 Defeito glomerular primário

O filtro glomerular consiste de três elementos estruturais que constituem a barreira seletiva: o endotélio, a membrana basal glomerular (MBG) composta de uma rede de matriz protéica, e as células epiteliais viscerais (podócitos). Em condições normais, as

proteínas plasmáticas do tamanho da albumina (69 kd) ou maiores não atravessam o filtro glomerular, esta restrição depende fundamentalmente da integridade dos três componentes da barreira (Hinkes, 2006; Deen, 2004; Haraldsson, 2008). Defeitos em qualquer um dos elementos do filtro glomerular podem resultar em proteinúria (Deen, 2004; Haraldsson, 2008).

Nos últimos anos, foram identificadas, em famílias com síndrome de nefrótica hereditária, várias mutações em proteínas podocitárias (Hinkes, 2008). A clonagem posicional da nefrina e logo após da podocina, em casos de síndrome nefrótica familiar, identificou estas duas proteínas respectivamente, como relacionadas à SN do tipo finlandês (CNF, NPHS1) e à SN corticorresistente tipo 1 (SRN1, NPHS2). Mutações foram descritas também nos genes WT1 (Gene supressor do tumor de Wilms), LAMB2 (codificador da laminina- β 2), ACTN (codificador da alfa actinina - 4) e TRPC 6 (codificador do canal iônico “transient receptor potential cation channel 6”) e associadas a formas sindrômicas de Síndrome nefrótica e a casos raros SNI isolada (Hinkes, 2006; Hinkes, 2008). As formas de SNI relacionadas às mutações descritas são corticorresistentes, mas, mais recentemente, descobriu-se uma nova forma autossômica recessiva de SN relacionada à mutação da fosfolipase C épsilon (PLCE), denominada NPHS3, que se mostrou responsiva à corticoterapia em alguns casos (Hinkes, 2006).

1.3.6.2 Bases imunológicas para a síndrome nefrótica

Existem diversos fatores que indicam uma associação de síndrome nefrótica com alterações imunológicas primárias: 1) resposta ao tratamento com corticosteróides e imunossupressores; 2) associação freqüente com infecções e vacinação (Eddy, 2003); 3) associação com distúrbios atópicos como eczemas e rinite (Araya, 2006; Fuke, 2002; Jian, 1994; Saxena, 1992; Shalhoub, 1974; Shu, 1988); 4) maior prevalência de HLA-B8 ou HLA-DR7 em pacientes com LGM associada à atopia, sugerindo uma

predisposição genética (Abe,1995; Haeffner, 1997; Jin,1991); 5) maior freqüência de LGM em pacientes com doença de Hodgkin, nos quais são bem reconhecidos os defeitos na imunidade mediada pela célula T (Crowley,1982); 6) relatos de elaboração de substâncias com atividade semelhante a linfocinas, pelos linfócitos de pacientes com LGM (Araya, 2006; Lama, 2002; Neuhaus,1995; Saxena,1993; Shalhoub,1974).

Um fator solúvel circulante, produzido pelos linfócitos, de pacientes com SNI foi proposto como mediador de alterações na permeabilidade da parede capilar, glomerular e da albuminúria (Garin, 2000; Kemper, 2001). Um evento primário das células T poderia resultar na produção de um fator de permeabilidade que interferisse com a expressão/ função, das proteínas podocitárias, causando proteinúria. O alvo podocitário de tal fator permanece, porém, obscuro (Araya, 2006; Hinkes, 2008).

Uma possível causa infecciosa para GEFS foi sugerida devido à identificação de genomas virais como HIV, parvovírus B, SV 40 e hepatite C, em pacientes com aparente GEFS idiopática (Eddy, 2003).

1.3.7 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da SNI resultam, principalmente, da hipoalbuminemia. Desenvolve-se edema insidioso, que tende a se acumular em áreas de menor pressão tecidual, como face e genitais. Com a progressão da doença o edema se generaliza, podendo se instalar ascite e, menos freqüentemente, hidrotórax (Palmer,1997; Eddy, 2003; Crew, 2004).

Há anormalidades da coagulação com tendências tromboembólicas (Bernard, 1988; Böhler, 1992; Cameron, 1984; Citak, 2000; Llach, 1985). A trombose da veia renal é uma das mais sérias complicações da síndrome nefrótica (Citak, 2000).

A hiperlipidemia é uma marca da síndrome nefrótica (Kees-Folts,1993; Radhakrishnan,1993; Sain-Van Der Velden,1998), e tem sido implicada em risco

cardiovascular aumentado (Radhakrishnan,1993; Silva, 2002) e progressão da lesão renal nestes pacientes (Kees-Folts,1993).

As várias anormalidades imunológicas levam os pacientes a uma incidência maior de doenças alérgicas como asma, eczema, rinite e urticária além de sérias infecções de repetição, especialmente celulite e peritonite espontânea, que podem complicar a síndrome nefrótica. O edema intenso também colabora para o aumento de infecções (Crew, 2004; Eddy, 2003).

Podem ocorrer, conforme a gravidade da doença, alterações hormonais principalmente dos hormônios tireoideanos (Fonseca, 1991; Crew, 2004; Ito, 1994), sexuais (Elias, 1992) e do crescimento (Feld, 1996); alterações da vitamina D, do cálcio e outros sais minerais (Crew, 2004; Freundlich, 1986; Grymonprez, 1995); além de anemia e perda funcional renal progressiva (Crew, 2004; Eddy, 2003).

A síndrome nefrótica comporta-se como doença crônica, levando a grande frequência de consultas nos ambulatorios de nefrologia pediátrica e, eventualmente, a internações prolongadas. Algumas vezes impossibilita à criança uma vida normal, levando-a a afastar-se da escola por longos períodos. Não raramente esse quadro estende-se até a adolescência.

Como o nosso objetivo de estudo é o crescimento e a mineralização óssea, daremos a seguir um maior enfoque aos fatores relacionados a estes aspectos nas crianças e adolescentes com síndrome nefrótica idiopática.

1.3.8 Tratamento

O tratamento específico da SNI é realizado com glicocorticóides, sendo a prednisona a mais utilizada. Felizmente, a grande maioria das crianças responde à prednisona oral, que, por suas propriedades antiinflamatórias e imunossupressoras, são no momento o tratamento de escolha universalmente aceito (Eddy, 2003; Feber, 2009; Webster, 2002).

1.3.8.1 Os Glicocorticóides

A resposta de uma célula exposta a um glicocorticóide advém de diversos fatores moduladores, tais como a concentração do hormônio livre, a potência relativa do hormônio e a habilidade da célula em receber e traduzir o sinal hormonal (Faria 2006).

Para que a ação do glicocorticóide ocorra, é necessário que ao entrar nas células, este se ligue a um receptor no citoplasma e forme um complexo que se move para o núcleo, onde atuará na transcrição de fatores que tornam os genes ativados ou não (Marx, 1995). O receptor dos glicocorticóides é constituído de 777 aminoácidos, e apresenta três domínios funcionais maiores e diversos subdomínios (Frey, 2004; Webster, 2002).

Os glicocorticóides atenuam a resposta inflamatória por múltiplos mecanismos como redução do tráfego de leucócitos para a área inflamada, supressão da maturação, diferenciação e proliferação das células imunes envolvidas em todos os aspectos da imunidade incluindo, imunidade inata, linfócitos T e B e reações alérgicas crônicas. Os glicocorticóides modulam a expressão de moléculas de adesão e seus receptores correspondentes (Webster, 2002), e inibem a ativação transcricional de genes regulados pelos fatores de transcrição AP-1 (proteína de ativação 1 do complexo dos fatores de transcrição) e NFKB (fator nuclear Kappa-B) (Marx,1995. Scheinman,1995).

Sabe-se que a utilização de corticosteróides pode levar a múltiplos efeitos colaterais, entre eles, estrias, hipertricose, fácies cushingóide, obesidade, convulsões, pseudotumor cerebral, hipertensão arterial, maior propensão a infecções, tromboembolismo, pancreatite, osteocondrite, alterações do crescimento e, graus variados de insuficiência adrenal que justificam a necessidade de retirada gradativa da dose para restabelecer a atividade do eixo hipotálamo - hipófise - adrenal ao término do tratamento (Alves, 2008; Arnaldi, 2003; Stewart, 2008). Os efeitos colaterais dos

corticóides estão relacionados com o tipo de preparação, horário, dose, duração, via e esquema de administração, idade e sexo, doença de base, associação com medicamentos que interferem na sua ação e o perfil individual de sensibilidade. Os efeitos adversos de uma mesma dose de corticóide são heterogêneos entre diferentes indivíduos, provavelmente devido à cinética, a diferentes concentrações plasmáticas das proteínas transportadoras desses medicamentos e a alterações de sua depuração (Alves, 2008; Frey, 2004).

1.4 CRESCIMENTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE COM SN

1.4.1 Fatores de crescimento relacionados à doença

1.4.1.1. Perdas Protéicas

As perdas protéicas nas crianças com síndrome nefrótica corticossensíveis são transitórias, não comprometendo seu crescimento. Nos pacientes corticorresistentes, entretanto, a perda constante e maciça de proteínas, poderá promover desnutrição protéico-calórica, tanto em decorrência da perda protéica propriamente dita, como por fatores associados como infecções de repetição, perda do apetite, diminuição da absorção intestinal de nutrientes, diarreia e fatores emocionais (Mahan, 2006a; Mahan, 2006b).

1.4.1.2 Alterações Hormonais

A síndrome nefrótica pode determinar perdas urinárias de hormônios e pró-hormônios ligados às proteínas transportadoras, afetando seus mecanismos normais de metabolismo, regulação e produção.

Ocorre precocemente perda urinária de proteínas carreadoras de vitamina D (DBP) que determina rápida depleção dos níveis de 25(OH)D e redução posterior da 1,25-(OH)₂D. Estas perdas têm importante correlação positiva com a excreção de albumina. A falta de suplementação de vitamina D, em pacientes com proteinúria

nefrótica prolongada, leva a uma inevitável queda também nos níveis séricos de cálcio (Grymonprez, 1995). A persistência de baixos níveis de vitamina D pode persistir, em pacientes corticossensíveis, até um ano após a remissão da doença (Weng, 2005).

Nos pacientes com SNI em atividade, as perdas protéicas urinárias excessivas, podem levar a concentração plasmática diminuída de hormônios tireoideanos e tireoglobulina (Crew, 2004; Fonseca, 1991; Ito, 1994), com elevação do hormônio tireoestimulante (TSH) (Fonseca, 1991; Ito, 1994) e diminuição de testosterona (Elias, 1992).

1.4.1.3 O Hormônio do Crescimento (GH) e os Fatores de Crescimento Insulina-símile (IGFs) na S N

Demonstrou-se, em estudos experimentais em ratos e em crianças com SNI, que a perda protéica urinária pode levar a diminuição dos níveis séricos de IGF-I (Feld, 1996; Garin, 1989; Hirschberg, 1995) e de IGF-2 (Garin, 1989), redução da proteína ligadora IGFBP-3 e diminuição da ligação IGFBP- IGF-1, sugerindo proteólise de IGFBP-3. Por outro lado, os níveis de IGFBP-2 encontram-se aumentados, resultado do aumento de sua síntese pelo fígado. Na urina, verificou-se presença intensa de IGFBP-3 e IGFBP-2 e de grandes quantidades de proteases de IGFBP-3 (Feld, 1996; Garin, 1989; Haeffner, 1997; Hirschberg, 1995; Lee, 1996). Os autores sugerem que estas alterações favorecem a ligação de IGFBP-2 com a IGF-1, e estes complexos binários, por serem menores, poderiam manter maior viabilidade de IGF-1 tecidual, a despeito dos níveis reduzidos de IGF-1 no soro.

1.4.2 Fatores de crescimento e o tratamento da SN

Nas crianças com síndrome nefrótica corticodependente e recidivante freqüente, a corticoterapia prolongada parece ser o principal fator potencial para comprometimento do crescimento.

Os glicocorticóides podem interferir no crescimento das crianças com síndrome

nefrótica através de ação indireta, agindo nos fatores de crescimento ou através de ação direta sobre a cartilagem de crescimento como descrito a seguir.

1.4.2.1 Relação dos Glicocorticóides (GCs) com os fatores de crescimento

Glicocorticóide e GH

Em condições fisiológicas ocorre correlação positiva entre os parâmetros que expressam a quantidade de cortisol e de GH secretada ao longo de 24 horas, sugerindo que essas secreções, em condições fisiológicas, estão intimamente relacionadas (Martinelli Jr, 1994).

Na pituitária, os GCs modulam a expressão dos genes do GH e a resposta somatotrófica a diferentes secretagogos do GH, com diferentes efeitos estimulatórios ou inibitórios dependendo das espécies animais, duração do tratamento, e condições experimentais (em vitro ou em vivo) (Thakore, 1994). Os GCs aumentam a síntese e liberação do GH das células pituitárias em vitro ativando o gene de transcrição do GH e aumentando o número de receptores do hormônio liberador do GH (GHRH) (Senaris, 1996). Em contraste, administração crônica de GCs em vivo inibe secreção de GH (Malerba, 2005). Curiosamente, em experimentos em vitro, a exposição prolongada de células somatotróficas de ratos transfectadas com o gene do GH murino, a dexametasona em presença de T3 levou a estimulação da transcrição deste gene (Iwasaki, 2004).

Estes efeitos heterogêneos da ação do GC na liberação de GH foram demonstrados por SOLIMAN, 1995, que estudou parâmetros de crescimento, resposta do GH a altas doses de clonidina e secreção noturna de GH em 10 crianças pré - púberes (5-11 anos), antes e após a administração de prednisona em dias alternados. O estudo mostrou respostas variáveis em dois grupos distintos: o grupo 1 tinha baixos picos de GH após a clonidina, e o grupo 2 apresentou resposta normal. Segundo os

autores, o grupo 1 tinha maior déficit de crescimento e menores picos noturnos de GH quando comparados com o grupo 2.

Glicocorticóides e os Fatores de Crescimento Insulina-símile (IGFs)

A terapia com GCs promove redução da bioatividade de IGF1 (Unterman, 1985) sem diminuição da concentração sérica da mesma (Gourmelen, 1982). Sugere-se que os glicocorticóides atuem também inibindo a produção autócrina/parácrina de IGF- 1, por bloqueio de transcrição via redução do mRNA de IGF-1(Adamo,1988; Luo,1989). Verificou-se também ação inibitória do GC no crescimento ósseo através da diminuição da expressão do gene do IGFI, mas não do IGF II na placa de crescimento (Fernandez-Cancio, 2008; Macrae, 2007).

O glicocorticóide tem participação na regulação de ponto mais distal do eixo GH-IGFs, modulando a expressão ou a sinalização intracelular do receptor tipo 1 dos fatores de crescimento insulina -símile (IGF-1R) (Martinelli Jr, 2008b).

Glicocorticóides e as proteínas transportadoras das IGFs (IGFBPs)

A IGFBP-1 apresenta variação ao longo das 24 horas que se sobrepõe quase perfeitamente ao ritmo circadiano do cortisol (Martinelli Jr,1999). O cortisol aumenta a produção de IGFBP-1 por mecanismo que envolve aumento da transcrição (Pereira, 1999). Há uma correlação negativa entre as concentrações matinais de IGFBP-2 e a secreção noturna de cortisol. Embora o cortisol não influencie diretamente a secreção da IGFBP-3, este esteróide parece exercer ação estimuladora sobre a proteólise da IGFBP-3 (Martinelli Jr, 1999).

Glicocorticóides e as Gonadotrofinas

Pacientes em uso prolongado de GCs tem queda nos pulsos de GH e de gonadotrofinas, e estas alterações se refletem clinicamente, em retardo nos caracteres sexuais secundários na adolescência (Rees, 1988).

O tratamento com glicocorticóide ou aumento do cortisol plasmático induzido pelo "stress" pode provocar redução das concentrações de testosterona circulantes em homens. Ao reduzir o ACTH pela adenohipófise o aumento dos glicocorticóides também causa redução da síntese e secreção dos andrógenos pelas adrenais (Patschan, 2001).

Glicocorticóides e os seus efeitos antianabólicos

Crianças pré-púberes em uso crônico de corticóide não demonstraram resposta de retenção de nitrogênio ou de fósforo, após a administração de grandes doses de GH (Morris, 1968). Por outro lado, o uso concomitante de prednisona e GH pode prevenir o catabolismo protéico produzido pelo uso prolongado da prednisona (Horber, 1990).

1.4.2.2 Relação dos Glicocorticóides com a mineralização óssea

Os pacientes com síndrome nefrótica são ideais para o estudo dos efeitos dos glicocorticóides sobre a mineralização óssea. Os pacientes corticossensíveis, com taxa de filtração glomerular normal e curtos períodos de proteinúria, não têm sua massa óssea corporal afetada pela doença. Nas demais doenças crônicas cujo manejo demanda longos períodos de uso de glicocorticóides, torna-se muito difícil separar os efeitos da doença, daqueles provocados pela corticoterapia (Kim, 2006).

Glicocorticóides e o metabolismo do cálcio

Os glicocorticóides inibem a reabsorção de cálcio no túbulo renal e também inibem a absorção de cálcio do intestino por um mecanismo independente de vitamina D, diminuindo o transporte ativo transcelular e a captação normal de cálcio por vesículas na borda em escova, como também diminuição da síntese de proteínas ligadoras de cálcio (Hoenderop, 2005; Patschan, 2001).

Glicocorticóide e o metabolismo do PTH

BONADONNA, 2005, demonstrou recentemente que o tratamento crônico com GCs induz uma redistribuição na dinâmica secretora de PTH espontâneo reduzindo a quantia do hormônio liberada de modo tônico e aumentando a quantia libertada em pulsos. Esta alteração poderia ter efeitos primários ou secundários no metabolismo ósseo dos pacientes em uso de glicocorticóide.

Efeito direto dos glicocorticóides nas células ósseas

Os glicocorticóides inibem a replicação das células da linhagem osteoblástica, diminuem a produção de novas células e induzem apoptose de osteoblastos e osteócitos. Além disso, os GCs prejudicam a diferenciação das células do estroma para a linhagem de osteoblastos e previnem a diferenciação terminal dos osteoblastos, com isso provocando uma diminuição no número de osteoblastos maduros (Canalis, 2004; Patschan, 2001).

Os GCs também alteram a diferenciação de células do estroma na linhagem adipocítica prejudicando maturação de osteoblastos e favorecendo a adipogênese (Canalis, 2004).

Os GCs inibem, nos osteoblastos, a atividade da fosfatase alcalina, produção do colágeno tipo I e a síntese de proteínas ósseas - não colágeno como a osteocalcina, que são marcadores da função dos osteoblastos. Adicionalmente, os GCs aumentam a expressão do RANK-L e diminuem a expressão da osteoprotegerina, no estroma e nas células osteoblásticas, além de aumentarem a expressão do fator estimulante de colônias (CSF)-1 que na presença de RANK-L induz osteoclastogênese (Canalis, 2001; Francucci, 2002; Malerba, 2005).

Em vigência de uso crônico de glicocorticóides, a diminuição do remodelamento ósseo que se desenvolve, é secundária a uma ação direta dos GCs nos osteoclastos (Canalis, 2004; Kim, 2006).

Glicocorticóide e o eixo GH-IGFs-IGFBPs locais na placa decrescimento

Os glicocorticóides suprimem o crescimento ósseo modificando o eixo GH-IGF em vários níveis. Além da inibição do GH na pituitária, os GCs reduzem a expressão de GHR e de GHBP, IGF-1, e o mRNA de IGF-1 na placa de crescimento (Van Der Eerden, 2003), diminuem a expressão do gene do IGFI, mas não do IGF II neste local (Fernandez-Cancio, 2008) além de reduzirem a bioatividade dos IGFs (Macrae, 2007).

Os GCs diminuem a expressão local da IGFBP-5, o mediador da atividade mitogênica da IGF-1. Ao mesmo tempo, aumentam a produção local de IGFBP-3, um inibidor do crescimento. Estes dados sugerem que a regulação diferencial das IGFBPs possa ser uma das grandes causas das alterações provocadas pelos GCs na placa óssea de crescimento (Van Der Eerden, 2003).

Os GCs são capazes de modular a ação do hormônio tireóideo na placa de crescimento (Van Der Eerden, 2003).

1.4.2.3 “Catch- up” e recuperação da massa óssea após cura do hipercortisolismo.

A suspensão do tratamento com glicocorticóides é seguida por um crescimento compensatório (Baron, 1994) causado pelo menos em parte, por um mecanismo intrínseco da placa de crescimento (Gafni, 2001). O crescimento compensatório acontece devido à proliferação celular diminuída durante o tratamento com os GCs, que conserva a capacidade proliferativa dos condrócitos reduzindo a velocidade de envelhecimento da placa de crescimento. Após o término do tratamento a placa de crescimento esta menos “envelhecida” que o normal para a idade, e conseqüentemente, poderá ter uma maior taxa de crescimento e crescimento durante um tempo mais prolongado que o esperado para idade, resultando na recuperação do crescimento ou "Catch-up" (Gafni, 2001). Da mesma forma, as alterações da mineralização óssea induzidas pelos GCs são reversíveis (Arnaldi, 2003).

Pacientes com a síndrome de Cushing tiveram restauração da atividade dos osteoblastos, avaliada pela elevação dos níveis séricos de osteocalcina, depois de 6 meses da cura da doença (Hermus, 1995). Nestes pacientes, a avaliação em longo prazo, após a normalização dos níveis de cortisol, demonstra melhoria notável da densidade mineral óssea em quase todos pacientes (Hermus, 1995; Manning, 1992).

Alterações ósseas, em pacientes com hipercortisolismo com início na infância e adolescência, foram em parte, mas não completamente, revertidas 2 anos após a normalização dos níveis de cortisol, sugerindo que a maximização do pico de massa óssea em crianças e, o restabelecimento da massa óssea, em adultos, com hipercortisolismo na infância, necessite de períodos mais longos de recuperação ou de terapêuticas aditivas (Di Somma, 2003).

1.5 ESTUDOS CLÍNICOS RELACIONADOS AO CRESCIMENTO E MINERALIZAÇÃO ÓSSEA DAS CRIANÇAS COM SN

1.2.1 Estudos clínicos relacionados mineralização óssea

Durante a terapia dos pacientes nefróticos com glicocorticóide por longos períodos, ocorre redução do conteúdo mineral ósseo avaliado pela DEXA (Bak, 2006; Chesney, 1978; Gulati, 2003; Leonard, 2004; Lettgen, 1994) assim como retardo da maturação dos ossos carpais avaliados por Raio X (Polito, 1994). Quando os pacientes recebem suplementação de cálcio e vitamina D, estes efeitos adversos não ocorrem (Morin, 1992; Polito, 1995) ou são minimizados (Bak, 2006; Gulati, 2005). Por este motivo, a suplementação de cálcio e vitamina D, nos pacientes nefróticos tratados com longos períodos de prednisona tem sido sugerida.

Doses maiores de prednisona estão relacionadas a menor conteúdo mineral ósseo (Chesney, 1978; Gulati, 2003; Lettgen, 1994; Polito, 1994), no entanto, avaliando

crianças portadoras de SNI, em uso de prednisona em dias alternados, por tempo prolongado não conseguiu encontrar relação entre a dose total de corticóide e o conteúdo mineral ósseo. Achado semelhante foi reportado por Leonard MB em 2004, em crianças e adolescentes portadores de SNI, em uso crônico de corticoterapia.

Durante a terapia com os glicocorticóides, os pacientes nefróticos apresentam redução da formação óssea dose dependente, caracterizada pelas alterações dos níveis de marcadores de mineralização (Biyikli, 2004). Na fase de descompensação os pacientes nefróticos apresentam valores significativamente mais baixos de 25(OH)D (Biyikli, 2004; Leonard, 2004; Weng, 2005) em relação direta com a proteinúria e, apesar dos níveis aumentarem com o tratamento, permanecem mais baixos que os controles (Biyikli, 2004; Weng, 2005).

A mineralização de 34 pacientes adultos com idade média de 35 anos, que receberam tratamento com glicocorticóides para síndrome nefrótica na infância e adolescência mostrou significativa redução da mineralização óssea trabecular e com isso, um maior risco de fraturas (Hegarty, 2005).

1.5.2 Estudos clínicos relacionados ao crescimento na SN

O primeiro estudo clínico foi realizado por BLODGETT FM, em 1956, que observou supressão do crescimento de crianças normais que receberam glicocorticóides. A redução da dose ou descontinuação do tratamento seguiu-se de crescimento compensatório (Blodgett, 1956; Lam, 1968).

Pré-adolescentes com SNI, que fizeram uso de altas doses de glicocorticóides, foram avaliadas por vários autores (Ekim, 1992; Polito, 1986; Polito, 1992; Rees, 1988, Rees, 1990; Saha, 1998) e apresentaram crescimento normal ou acelerado durante a infância precoce e fase pré - puberal apesar da terapia com prednisona. Quando os GCs eram utilizados na fase puberal, verificou-se retardo do aparecimento dos

caracteres sexuais secundários, com queda da secreção pulsátil de GH e gonadotrofinas (Polito, 1992; Rees, 1988, Rees, 1990).

Estudamos em 2003 o crescimento de 85 pacientes com síndrome nefrótica idiopática corticossensível, com seguimento mínimo de três anos (Donatti, 2003). O resultado deste estudo nos mostrou que pacientes pediátricos com SNI, especialmente os meninos, podem ganhar canais de crescimento através do controle adequado da doença e da descontinuidade da corticoterapia na pré-adolescência, o que favorece o estirão do crescimento. Por outro lado, perda de canais de crescimento foi observada nos pacientes que fizeram uso de esteróides em doses mais elevadas e por tempo maior, o que provavelmente contribuiu para o bloqueio e/ou retardo do crescimento puberal. Seis pacientes masculinos desenvolveram baixa estatura no curso do acompanhamento. Estes pacientes tinham no final do estudo em média 11a9m e, portanto, não haviam alcançado a estatura final.

Foote, 1985, avaliou 80 pacientes com SNI corticossensível, 5 a 24 anos após o diagnóstico. Estes pacientes receberam durante a infância, uma média total de corticoterapia de 15.000 mg/m²/vida. O autor concluiu que altas doses de corticosteróides podem suprimir o crescimento durante o tempo de administração, mas não resultam em efeito negativo sobre a estatura final.

Mais recentemente a estatura final dos pacientes nefróticos corticossensíveis foi avaliada por Ruth em 2005 e por Motoyama em 2007, sendo que no 1º estudo a duração e a dose cumulativa da corticoterapia, do tratamento com drogas citotóxicas, ou ciclosporina A não tiveram impacto significativo na altura final. Já no 2º trabalho, os autores detectaram nos pacientes, perda de, em média, 2.5 cm em relação à altura alvo, com estatura final significativamente inferior aos irmãos não afetados.

Tendo em vista a experiência restrita da literatura com este tema, sentimos a necessidade de reavaliar os pacientes do nosso estudo anterior (Donatti, 2003) em

busca dos dados da sua estatura final e dos fatores de interferência sobre a mesma. Sentimos também a necessidade de um estudo detalhado do estado ósseo destes pacientes, sabendo que a sua estrutura óssea pode ter sido potencialmente lesada tanto pela doença como pelo seu tratamento. Ponderamos que, enquanto não há alternativa a oferecer para recuperar um eventual prejuízo da estatura final, por outro lado, a perda de massa óssea decorrente da corticoterapia pode e deve ser avaliada e, se indicado, abordada terapeuticamente.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Avaliar a estatura final e a mineralização óssea de adultos com Síndrome Nefrótica Idiopática Corticossensível na infância e adolescência.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a influência do sexo, terapêutica com corticosteróides, tempo de evolução, padrão histológico da biópsia renal, conteúdo de cálcio da dieta, atividade física, comorbidades associadas e do alvo de estatura, no crescimento e mineralização óssea destes pacientes.

3. MÉTODO

3.1 COLETA DE DADOS DOS PRONTUÁRIOS ESTUDADOS:

O banco de dados foi montado no programa estatístico “Statistical Package for Social Science” (SPSS) para Windows, versão 11.0, baseado nos prontuários resgatados do banco de dados de 102 pacientes do nosso estudo anterior, no qual avaliamos o crescimento de 102 pacientes com síndrome nefrótica segundo os critérios do “International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC)” (ISKDC 1978; ISKDC 1981), com seguimento mínimo de 3 anos. Destes 102, 85 eram corticossensíveis e apresentavam depuração de creatinina normal. Analisamos 60 prontuários que cumpriam os critérios de inclusão do presente estudo, ou seja, idade mínima de dezenove anos ou estadiamento puberal segundo escala de Tanner P4G4 nos pacientes masculinos e menarca nos pacientes femininos.

3.1.1 Critérios de exclusão

Síndrome nefrótica secundária;

Comorbidades crônicas não relacionadas á SNI que pudessem interferir no crescimento e na mineralização;

Idade inferior a 19 anos na ausência de dados de desenvolvimento puberal

Comportamento corticorresistente na última avaliação

Perda funcional renal segundo a depuração de creatinina

Foram levantados os seguintes dados: sexo, idade do surgimento dos primeiros sintomas de SNI, idade na primeira consulta do seguimento no ambulatório da Unidade de Nefrologia Pediátrica do I.Criança HCFMUSP, idade dos pacientes na última consulta do seguimento no mesmo serviço, padrão histológico da biópsia renal, dose total de corticóide, dose de outros imunossupressores eventualmente ministrados, resposta terapêutica, comorbidades, outras medicações, internações, intercorrências, peso, estatura dos pais e o alvo de estatura.

O peso e a estatura anotados nos prontuários foram avaliados dentro da rotina de atendimento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica do I.Criança HCFMUSP que inclui medidas antropométricas realizadas pela equipe médica em todos os pacientes seguindo técnicas universalmente padronizadas.

Considerou-se estatura inicial, a aferida na primeira consulta e estatura final, a aferida na última.

Considerou-se peso inicial, o aferido na segunda consulta ambulatorial, e peso final, o aferido na última.

Os dados antropométricos foram coletados do prontuário, seqüencialmente, a cada 6 meses até a última consulta do acompanhamento no Serviço.

Com o programa de nutrição do EpiInfo™ , versão 3.5.1, de agosto de 2008, os dados iniciais e finais de peso, estatura e índice de massa corpórea (IMC), de cada paciente, foram comparados aos parâmetros antropométricos do CDC 2000 (De Onis, 2003; Kuczmarski, 2000; <http://www.cdc.gov/GrowthCharts/>).

O "Zscore" foi calculado pela fórmula: $\text{"Zscore"} = V_o - M / SD$, onde V_o = valor obtido de peso ou estatura; M = média de peso ou estatura e SD = desvio padrão (Zeferino, 2003).

Para o desenvolvimento puberal foi adotada a escala de desenvolvimento puberal de Tanner (Tanner, 1986).

Consideraram-se como estatura limítrofe superior e inferior, os valores de medida situados no "Zscore" +2 e -2 respectivamente (WHO 2006).

O Índice de Massa Corpórea (IMC) foi calculado pela fórmula: $\text{Peso} / \text{Est}^2$ (Zeferino, 2003).

As seguintes definições foram utilizadas quanto ao "Zscore" IMC: IMC adequado: valores entre o "Zscore" IMC -2 e +1; Sobrepeso: "Z score" IMC entre +1 e +2; Obesidade: "Zscore" IMC $\geq +2$, e desnutrição: "Zscore" IMC < -2 (De Onis, 2003; Kuczmarski, 2000; <http://www.cdc.gov/GrowthCharts/>).

Considerou-se Infecção de vias aéreas de repetição (IVAR) mais de 6 infecções respiratórias/ano (Carvalho, 2009).

Calculou-se, em cada paciente, a dose total de prednisona e o tempo de sua utilização, tanto em dose plena diária, como em dias alternados, ou ainda em doses variadas, devido à corticodependência. Calculou-se, também, a dose média e tempo médio de utilização da prednisona na casuística total e nos diversos subgrupos.

A caracterização da resposta terapêutica dos pacientes à prednisona seguiu os seguintes critérios (Abrantes, 2006; Eddy, 2003):

CORTICOSENSÍVEL: remissão completa da proteinúria durante as primeiras quatro a oito semanas de tratamento contínuo diário. Os pacientes corticossensíveis podem evoluir da seguinte maneira:

Corticodependente: corticossensível com recidivas durante a retirada gradual da prednisona ou em até duas semanas após sua suspensão.

Corticossensível não recidivante: Corticossensível sem recidivas.

Corticossensível recidivante infreqüente: Corticossensível com no máximo duas recidivas, nos 6 meses posteriores ao tratamento inicial

Corticossensível recidivante freqüente: Corticossensível com mais de duas recidivas nos 6 meses posteriores ao tratamento inicial.

CORTICORRESISTENTE: ausência de resposta ao tratamento diário durante 6 semanas.

Para cada paciente, estimou-se, na última consulta o incremento de estatura (em cm) necessário para a manutenção do mesmo “Zscore” que a criança tinha na consulta inicial. O valor calculado foi subtraído do valor encontrado na última avaliação e a esta diferença denominou-se Delta “Zscore” da estatura.

O alvo de estatura (parental) foi obtido para 36 pacientes. Estabeleceu-se o alvo de estatura somando-se a estatura do pai (cm) + estatura da mãe (cm) acrescentando-se 13 cm, se a criança avaliada era menino, ou subtraindo-se 13 cm, se era menina. Após essa transformação, calculou-se a média da altura dos dois e obteve-se o alvo médio para a estatura. O valor de 13 cm é proposto por ser a diferença das alturas médias, na adultícia, entre o homem e a mulher. Para determinar o intervalo de confiança da altura em que 95% dos filhos desse casal devem atingir na idade adulta usa-se o valor de 10 cm para cima e para baixo no caso dos meninos e 9 cm no caso das meninas (Zeferino, 2003; Tanner,1970). Para a obtenção do alvo de estatura somente foram considerados medidas obtidas pela equipe.

Para avaliar se os pacientes estavam acima ou abaixo de seus alvos de estatura, calculou-se para cada um dos pacientes, com o valor médio do alvo de estatura, o

“zscore” do alvo de estatura. Subtraindo-se o “Zscore” estatura final do paciente - “Zscore” do alvo da estatura obteve-se o delta “Zscore” alvo de estatura.

3.2 AVALIAÇÃO ATUAL DOS PACIENTES E CONTROLES

Em adição aos dados de prontuário, naqueles pacientes que já haviam descontinuado as consultas no serviço, fizemos uma convocação através de carta para uma consulta na qual, após assinatura do termo de consentimento informado, procedeu-se a exame físico completo com aferição dos dados antropométricos e complementação dos dados quanto a dose de corticóide utilizada e intercorrências desde a última avaliação no serviço. Nesta consulta requisitou-se que os pacientes viessem acompanhados de seus pais para avaliação de medidas antropométricas dos mesmos e solicitou-se avaliação laboratorial como descrito a seguir.

Os controles foram avaliados após assinatura de consentimento informado e eram adultos jovens, alunos de Medicina e funcionários da FMUSP, sem doenças crônicas ou utilização prévia de medicamentos que pudessem afetar a mineralização, pareados por idade, sexo e etnia. Os exames laboratoriais dos pacientes e controles foram colhidos no período de junho/novembro de 2007.

A avaliação laboratorial da mineralização óssea para pacientes e controles constou de dosagem no sangue de:

- 25(OH)D por método de radioimunoensaio (Kit Diasorin/RIE da Gênese Produtos Diagnósticos)
- Paratormônio intacto (PTH i) pelo método eletroquimioluminescência (PTH intacto, IMMULITE 2000 da DPC Medlab Produtos Médico-Hospitalares)
- Telopectídeo carboxiterminal do colágeno tipo I (CTx) por método eletroquimioluminescência (Kit Elecsys Beta-Crosslaps da Roche)

- Osteocalcina por método eletroquimioluminescência (Kit ELECSYS Osteocalcina da Roche)
- Propeptídeo Aminoterminal do Colágeno Tipo I. (P1NP) por método eletroquimioluminescência (Kit ELECSYS P1 NP da Roche)

Nos pacientes foram também avaliados os seguintes parâmetros no sangue (Burtis, 2006):

- Creatinina [valor de referência (vr) : 0,5 a 1,2 mg/dl]
- Cálcio total (vr: 8,5-10,5 mg/dL,
- Cálcio iônico (vr de 4,8-5,4 mg/dL)
- Fósforo (vr de 2,3-4,6 mg/dL)
- Magnésio (vr: 1,6 a 2,6 mg/dL)
- Proteínas totais e fração (vr: 3,5 -5,5 g/dl)

A depuração de creatinina foi calculada pela fórmula de Cockcroft and Gault (vr: 80-120 ml/min/1,73 m²) (Cockcroft, 1976).

Os pacientes e os controles responderam a um questionário estruturado com alimentos ricos em cálcio, para cada grupo de alimentos classificou-se a frequência de consumo em: não consome, raramente, esporadicamente, freqüente, diário 1x e diário 2 ou mais vezes. Considerou-se ingestão adequada cálcio quando superior a 1000 mg de cálcio por dia e, inadequada, quando inferior a 1000mg/dia (Geer, 2006; Bueno, 2008). O questionário abordava também a questão da atividade física e, Considerou-se qualquer tipo de atividade física como adequado quando exercido no mínimo por 1 hora, três vezes por semana (Carazzato, 2001). (Ver anexo C)

3.2.1 Densitometria Óssea

A densidade mineral óssea foi avaliada por DEXA (densitometria de dupla emissão de fontes de raios-X), no Laboratório de Metabolismo Ósseo da Disciplina de

Reumatologia (LIM-17), usando o densitômetro Hologic Discovery®, sob a responsabilidade da Dra Rosa M. R. Pereira. A densidade mineral óssea (DMO) expressa em g/cm^2 foi avaliada na coluna lombar, no colo de fêmur direito e na região de corpo total (Orstavik, 2005).

Foram utilizados os valores de referencia para adultos jovens e crianças, sugeridos pela Sociedade Internacional de Densitometria Clinica (ISCD), em 2007, para definição de “redução de massa óssea” e “osteoporose”:

- Redução de massa óssea: DMO abaixo de -2 DP em relação ao “Zscore” para idade cronológica
- Osteoporose: DMO abaixo de $-2,5$ DP em relação ao “Zscore” para idade cronológica

3.2.2 Avaliação de fratura vertebral

A fratura vertebral foi avaliada pela morfometria através do *software* do densitômetro Hologic Discovery®, específico para esta análise, na região de T4 a L4 (20) (Genant, 1993). A medida das alturas anterior, média, posterior do corpo de cada vértebra foi avaliada utilizando seis pontos de reparo. Definiu-se fratura vertebral como a redução de pelo menos 20% na razão entre a altura anterior, média e posterior (Genant, 1995).

Foram obtidos “Zscore” da densidade mineral óssea fornecido pelo aparelho que fazia a comparação com os referenciais padrões do próprio aparelho e com os controles. Para a comparação com os controles calculamos o “Zscore” através da fórmula: $\text{Zscore} = (V_o - M) / SD$, onde V_o = valor obtido da densidade mineral óssea do paciente; M = média da densidade mineral óssea obtida para os controles e SD = desvio padrão médio dos controles (Zeferino, 2003).

3.3 SEGUIMENTO DOS PACIENTES

Os pacientes com diagnóstico de fratura vertebral ou de baixa massa óssea para idade cronológica foram encaminhados para o Ambulatório de Doenças Osteometabólicas do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP, sob a responsabilidade da Dra Rosa M. R. Pereira, para seguimento e tratamento. (Anexo D)

O estudo foi aprovado pela ética e o estudo da mineralização óssea foi financiado pela Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). (Anexos A e B)

4. CASUÍSTICA

Foram avaliados 60 pacientes e/ou seus Prontuários que cumpriam os critérios fixados nos objetivos do estudo.

4.1 CARACTERÍSTICAS DOS 60 PACIENTES ESTUDADOS:

Dos 60 pacientes, 41 (68,3%) eram do sexo masculino e 19 (31,7%) do sexo feminino, a relação masculino: feminino foi de 2,1:1.

A idade média dos pacientes na primeira consulta foi de 5,3 anos (DP: 2a5m).

A idade média dos pacientes na última consulta foi de 20a5m (DP: 3a1m).

A média do “Zscore” alvo de estatura foi obtido em 36 pacientes e foi de -1,0 (DP: 0,91).

Biópsia renal foi realizada em 40 (66,7%) pacientes, dos quais, 19 (31,7%), apresentaram lesões glomerulares mínimas (LGM); 16 (26,7%), glomeruloesclerose focal e segmentar (GEFS); três apresentaram proliferação mesangial difusa (PMD) e dois, apresentaram glomerulonefrite membranosa.

Comorbidades associadas estiveram presentes em 35 (58,3%) dos pacientes e cujos diagnósticos mais freqüentes foram: Infecção das vias aéreas de repetição (IVAR) em 27 (45,0%) dos pacientes; um ou mais episódios de celulite em 13 (21,7%);

peritonite em 3 (5,0%); septicemia em 1 e hepatite crônica em 4 (6,7%) pacientes.

Todos os pacientes foram tratados com prednisona, na dose de 2 mg/kg/dia, durante 4 a 6 semanas, passando para dias alternados nas oito semanas seguintes. Após esse período, procedeu-se à retirada lenta de 25% da dose, a cada 15 dias. Se houvesse recidiva da proteinúria durante a retirada, caracterizava-se a dose de corticodependência, sendo a mesma mantida por períodos variáveis, conforme a necessidade. Nas recidivas, retornava-se à dose plena diária de prednisona de 2mg/kg/dia, até o desaparecimento da proteinúria por cinco dias consecutivos, após o que se mudava o esquema terapêutico para dias alternados por oito semanas, com retirada posterior gradual, como já referido acima.

Um curso de ciclofosfamida, durante 6 a 8 semanas, na dose de 75mg/m²/dia, foi associado à prednisona em 30 crianças (50%) corticorresistentes ou corticodependentes, que apresentavam sinais e sintomas de intoxicação pela prednisona.

Em 2 (3,3%) pacientes, foi necessária a introdução posterior de ciclosporina A, na dose inicial de 4mg/kg/dia, de 12/12 horas, inicialmente associada à prednisona. Após o desaparecimento da proteinúria, retirou-se lentamente a prednisona (6-12 meses), mantendo-se a ciclosporina A por seis meses, com monitorização do nível sérico em 50-150 ng/ml. A retirada de 1mg/kg/mês se fez em aproximadamente seis meses.

Foi utilizado clorambucil em 6 (10%) crianças, na dose de 0,1mg/kg/dia, durante 10 semanas.

Pulsoterapia com metilprednisolona, na dose de 30 mg/kg (máximo 1g/pulso), foi utilizada em três aplicações, com intervalos de dois a três dias, em 3 (5,0%) pacientes.

No início do acompanhamento, obteve-se a seguinte resposta ao tratamento: a) 52 pacientes (86,7%) comportaram-se como corticossensíveis (CS), sendo 20 (33,3%), corticossensíveis com recidivas infreqüentes (CSRI), 9 (15%), corticossensíveis com

recidivas freqüentes (CSRf), 23 (38,3%), corticodependentes (CD) e 8 (13,3%), comportaram-se como corticorresistentes (CR).

Em uma segunda avaliação evolutiva quando os pacientes tinham em média 11a9m, 56 (93,3%) pacientes, comportaram-se como CS, sendo 47 (78,3%), CSRI, 1 (1,7%), CSRf, 8 (13,3%), CD; e 4 (6,7%) como CR.

Na última avaliação todos os 60 pacientes apresentavam comportamento CS.

A dose média total de prednisona utilizada pelos pacientes foi de 1254 mg/kg (DP: 831,39 mg/kg).

O tempo médio ao longo do qual foi utilizada a dose cumulativa da prednisona foi de 85 meses (DP: 67 m).

O tempo médio entre a última dose de prednisona até a última avaliação do estudo foi de 8,0 anos (DP: 5,0 anos). No momento da avaliação final um paciente de 27 anos estava recebendo corticóide em redução para uma recidiva corticossensível.

Em relação à idade dos pacientes em uso de prednisona, 30 (50%) pacientes a utilizaram até idade igual ou menor de 12 anos e 30 (50%) até idade superior a 12 anos.

O índice de massa corpórea (IMC) na primeira avaliação do acompanhamento foi de 17,3 (DP: 2,1) com “Zscore” médio de 0,77 (DP: 1,13) e na avaliação final foi de 22,4 (DP: 3,9) com “Zscore” médio de -0,12 (DP: 1,0).

No início do acompanhamento o IMC foi considerado adequado em 36 pacientes (60%); 17 (28,3%) tinham sobrepeso e 7 (11,7%) eram obesos.

No momento da última consulta do acompanhamento, 52 (86,6%), apresentavam IMC adequado; 2 (3,3%) eram desnutridos, 5 (8,3%) tinham sobrepeso e 1 era obeso.

O tempo médio de doença prévio à primeira consulta do acompanhamento no serviço foi menor de 6 meses em 33 (55%) dos pacientes.

As características das variáveis dos 60 pacientes estão resumidas na tabela 1

Tabela 1: Resumo dos resultados das diferentes variáveis e sua significância estatística: Sexo, Idade média na primeira e última consulta, BMI na primeira e última consulta, Histologia renal, Dose total cumulativa de prednisona utilizada, Tempo médio de uso da prednisona, Idade média no final do uso da prednisona, Resposta inicial e final a prednisona, uso de outras drogas imunossupressoras, Complicações infecciosas, “Zscore” estatura médio ao início e final do acompanhamento de acordo com sua distribuição no Grupo Geral, subgrupo A (Ganho de canais de crescimento), B (Perda de canais de crescimento) e C (“Zscore” final < -2)

Subgrupo	Geral	A	B	C	Teste	significância
Variável	N=60	N=28	N=32	N=6		A B / BC
Sexo					Q quadrado	0, 22 / 0, 63
Masculino	41	21	20	4		
Feminino	19	07	12	2		
Média de idade na primeira consulta (anos)	5, 3	5, 4	5, 2	4, 4	Teste T	0, 73 / 0, 56
Média de idade na consulta final (anos)	20, 5	20, 4	20, 4	19, 9	Teste T	0, 67 / 0, 99
BMI na primeira consulta (Kg/m²)	17, 3	16, 9	17, 7	17, 7	Teste T	0, 10 / 0, 67
BMI na última consulta (Kg/m²)	22, 4	21, 6	23, 1	22, 5	Teste T	0, 13 / 0, 89
Biópsia Renal Percutânea (n° de pacientes)					Q quadrado	0, 98 / 0, 67
Realizada	40	19	21	4		
Lesões Mínimas	19	09	10	2		
Glomeruloesclerose Focal e Segmentar	16	08	08	1		
Proliferação Mesangial Difusa	03	01	02	0		
Membranosa	02	01	01	1		
Dose cumulativa de Prednisona (mg/kg)	1254	1195	1306	1135	Teste T	0, 61 / 0, 54
Tempo médio de uso da prednisona (anos)	7, 0	7, 3	6, 9	5, 8	Teste T	0, 75 / 0, 59
Idade média ao final do uso da prednisona (anos)	12, 3	12, 2	12, 1	10, 6	Teste T	0, 99 / 0, 62
Idade ao final da prednisona:					Fisher's	0, 60 / 0, 50
≤12 anos (número de pacientes)	30	14	16	03		
> 12 anos (número de pacientes)	30	14	16	03		
Resposta inicial a corticoterapia(n° de pacientes)					Q quadrado	0, 76 / 0, 68
SNRI	20	11	09	3		
SNRF	09	04	05	0		
CD	23	09	14	2		
CR	08	04	04	1		
Resposta ao corticóide na 2ª consulta (n° de pacientes)					Verossim. Q quadrado	0,81/ 0,64
SNRI	47	22	25	6		
SNRF	01	00	01	0		
CR	04	02	02	0		
Uso de drogas imunossupressoras (n° de pacientes)						
Ciclofosfamida	30	11	19	3	Fisher/Person	0, 04* / 0, 68
Clorambucil	06	02	04	1	Fisher's	0, 40 / 0, 51
Cyclosporina A	02	00	02	1	Fisher's	0, 28 / 0, 29
Pulso de Metilprednisolona	03	02	01	0	Fisher's	0, 44 / 0, 84
Comorbidades infecciosas (n° de pacientes)						
IVAR	27	12	15	2	Fisher's	0, 48 / 0, 43
Celulite	13	05	08	1	Fisher's	0, 36 / 0, 61
Peritonite	03	01	03	0	Fisher's	0, 55 / 0, 72
Hepatite crônica pelo vírus C	04	00	04	0	Fisher/Person	0, 03* / 0, 64
Media do “Zscore” estatura na 1ª consulta	-0, 60	-1, 3	0, 0	-1, 19	Teste T	0, 00 / 0, 00*
Media do “Zscore” estatura na consulta final	-0, 64	-0, 5	-0, 77	-2, 28	Teste T	0, 26 / 0, 00*
Delta “Zscore” estatura	-0, 04	0, 80	-0, 78	-1, 09		
Media do “Zscore” alvo de estatura	-1,0	-1,0	-0,97	-2,06	Teste T	0, 74 / 0,00*

*Significativo no grupo geral e sexo masculino

4.2 CARACTERÍSTICAS DOS 26 PACIENTES QUE REALIZARAM DENSITOMETRIA

A densitometria óssea foi realizada em 26 pacientes e em 35 controles.

Dos 26 pacientes, 19 (73,1%) eram do sexo masculino e 07 (26,9%) do sexo feminino, a relação masculino: feminino foi de 2,7:1. 22 (84,6%) pacientes eram brancos e 4 (15,4%) negros.

A idade média dos pacientes na primeira consulta foi de 4,8 anos (DP: 2,35a).

A idade média dos pacientes na última consulta foi de 22,2 anos (DP: 3,4 a).

A média do “Zscore” alvo de estatura -1,0 (DP: 0,93).

Biópsia renal foi realizada em 18 (69,2%) pacientes, dos quais 8 (30,8%), apresentaram LGM; 7 (26,9%), GEFS; 2 (7,7%) apresentaram PMD e uma, apresentou glomerulonefrite membranosa.

Comorbidades associadas estiveram presentes em 18 (69,2%) dos pacientes e cujos diagnósticos mais freqüentes foram: IVAR em 13 (50,0%) dos pacientes; um ou mais episódios de celulite em 8 (30,8%); peritonite em 1 (3,8%); e hepatite crônica em 1 (3,8%) pacientes.

Todos os pacientes foram tratados com prednisona. Um curso de ciclofosfamida foi associado à prednisona em 14 (53,8%); em 2 (7,7%) foi necessária a introdução posterior de ciclosporina A e o clorambucil em 4 (15,4%) pacientes.

No início do acompanhamento, obteve-se a seguinte resposta ao tratamento: a) 23 pacientes (88,5%) comportaram-se como corticossensíveis (CS), sendo 9 (34,6%), corticossensíveis com recidivas infreqüentes (CSRI), 4 (15,4%), corticossensíveis com recidivas freqüentes (CSRF) e 10 (38,5%), corticodependentes (CD); b) 3 (11,5%), comportaram-se como corticorresistentes(CR).

Em uma segunda avaliação evolutiva, quando os pacientes tinham em média 11a9m, 23 (88,5%) pacientes, comportaram-se como corticossensíveis, sendo 20

(76,9%), CSRI enquanto 3 (11,5%), CD; b) 3 (11,5%), comportaram-se como corticorresistentes.

Na última avaliação do estudo todos os 26 pacientes apresentavam comportamento corticossensível.

A dose média total de prednisona utilizada pelos pacientes foi de 1349 mg/kg (DP: 978 mg/kg).

O tempo médio ao longo do qual foi utilizada a dose cumulativa da prednisona foi de 93,2 meses (DP: 76,3 m).

O tempo médio entre a última dose de prednisona até a última avaliação do estudo foi de 9,9 anos (DP: 5,0 anos). No momento da avaliação final um paciente de 27 anos estava recebendo corticóide em redução para uma recidiva corticossensível.

Em relação à idade dos pacientes em uso de prednisona, 15 (57,7%) pacientes a utilizaram até idade ≤ 12 anos e 11 (42,3%) até idade > 12 anos.

O índice de massa corpórea (IMC) na primeira avaliação do acompanhamento foi de 17,0 (DP: 2,2) com “Zscore” médio de 0,53 (DP:1,2) e na avaliação final foi de 23,1 (DP: 3,3) com “Zscore” médio de -0,08 (DP:1,0).

No início do acompanhamento o IMC foi considerado adequado em 17 pacientes (654%); 7 (26,9%) tinham sobrepeso e 2 (7,7%) eram obesos.

No momento da última consulta do acompanhamento, 22 (84,6%), apresentavam IMC adequado; 1 (3,8%) era desnutridos e 3 (8,311,5%) tinham sobrepeso.

Todos os pacientes que realizaram densitometria tinham clearance de creatinina e cálcio sérico normal, e estavam em remissão da síndrome nefrótica.

19 (73%) dos pacientes tinham ingestão de cálcio adequada e 7(27%), inadequada.

11 (42,3%) dos pacientes tinham atividade física adequada e 15 (57,7%), inadequada.

As características do crescimento, curso clínico, comorbidades e opções terapêuticas dos 26 pacientes que realizaram densitometria estão resumidas na tabela 2

4.3 CARACTERÍSTICAS DOS 35 CONTROLES

Dos 35 controles, 19 eram masculinos e 16 femininos; 32 eram brancos e 3 negros.

A idade média era de 21a10m (DP: 2a8m).

A média do “Zscore” estatura final foi de -0,56 (DP: 0,75).

O Índice de massa corpórea (IMC) de 23,8 (DP: 3,5).

21 (60%) dos controles tinham ingestão de cálcio adequada e 3 (8,5%) inadequada. 11 (31,4%) não responderam ao questionário

8 (22,8%) dos controles tinham atividade física adequada e 16 (45,7%) inadequada e 11 (31,4%) não responderam ao questionário.

As características demográficas dos pacientes e dos controles e sua significância estatística estão resumidas na tabela 3.

4.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Realizou-se o teste de Kolmogorov - Smirnov para avaliar se os dados de percentil e “Zscore” apresentavam distribuição normal.

Realizou-se o teste de t pareado, para comparar as médias “Zscore” da estatura na primeira e última consulta, na casuística total e nos diversos subgrupos.

Para comparar a influência de diversos fatores no “Zscore” estatura final, no ganho ou perda de canais de crescimento (delta de estatura positivo ou negativo), no

Tabela 2: Resumo dos resultados das diferentes variáveis e sua significância estatística: Sexo, Idade média na primeira e última consulta, BMI na primeira e última consulta, Histologia renal, Dose total cumulativa de prednisona utilizada, Tempo médio de uso da prednisona, Idade média no final do uso da prednisona, Resposta inicial e final a prednisona, uso de outras drogas imunossupressoras, Complicações infecciosas, “Zscore” estatura médio ao início e final do acompanhamento de acordo com sua distribuição no Sub Grupo A com massa óssea normal (> ou = -2), subgrupo B com massa óssea reduzida (“Zscore” BMD <-2), ou Sub grupo C com osteoporose (“Zscore” BMD < -2,5)

Variável	Subgrupo			Teste	P A/B A+B/C
	A N=20	B N=06	C N=02		
Sexo				Fisher's	0, 47/ 0,52
Masculino	14	05	02		
Feminino	06	01	00		
Média de idade na primeira consulta (anos)	4,9	4,5	3,5	Teste T	0, 77 / 0,41
Média de idade na consulta final (anos)	22,2	24,3	20, 4	Teste T	0, 67/ 0, 99
BMI na primeira consulta (Kg/m²)	16,8	17,5	19,7	Teste T	0,57/ 0,21
BMI na última consulta (Kg/m²)	23,3	22,4	20,9	Teste T	0,53/ 0,33
Biópsia Renal Percutânea (nº de pacientes)				Verossimilhança do	054 / 0,67
Realizada	15	03	02	Q quadrado	
Lesões Mínimas	07	01	01		
Glomeruloesclerose Focal e Segmentar	05	02	01		
Proliferação Mesangial Difusa	02	00	00		
Membranosa	01	00	00		
Dose cumulativa media de Prednisona (mg/kg)	1097	2189	2510	Teste T	0,01* / 0,08
Tempo médio de uso da prednisona (anos)	6,1	13	14	Teste T	0,01* / 0,15
Idade média ao final do uso da prednisona (anos)	11,0	15,9	17,5	Teste T	0,06 / 0,17
Idade ao final da prednisona:				Verossimilhança do	0,17/ 0,81
≤ 12 anos (número de pacientes)	13	02	01	Q quadrado	
> 12 anos (número de pacientes)	07	04	01		
Resposta inicial a corticoterapia (nº de pacientes)				Verossimilhança do	0,60/ 0,72
SNRI	07	02	01	Qui quadrado	
SNRF	03	01	00		
CD	07	03	01		
CR	03	00	00		
Resposta ao corticóide na 2ª avaliação (nº de pacientes)				Verossimilhança do	0,41/ 0,31
SNRI	15	05	01	Qui quadrado	
SNRF	0	00	00		
CD	02	01	01		
CR	03	00	00		
Uso de drogas imunossupressoras(nº de pacientes)				Fisher's	0,24 / 0,20
Ciclofosfamida	12	02	00	Fisher's	0,32 / 0,71
Clorambucil	04	00	00	Fisher's	0,58 / 0,84
Cyclosporina A	02	00	00		
Pulso de Metilprednisolona	00	00	00		
Comorbidades infecciosas (nº de pacientes)				Fisher's	0,60 / 0,24
IVAR	12	01	00	Fisher's	0,62 / 0,66
Celulite	06	02	02	Fisher's	0,76 / 0,92
Peritonite	01	00	00	Fisher's	0,76 / 0,92
Hepatite crônica	01	00	00		
Media do “Zscore” estatura na consulta inicial	-0, 63	-0,94	-2,0	Teste T	0,55 / 0,07
Media do “Zscore” estatura na consulta final	-0, 66	-0, 89	-1, 93	Teste T	0, 26 / 0,09
Delta “Zscore” estatura	-0, 04	0, 05	-0, 07		
Media do “Zscore” alvo de estatura	-0,94	-1,16	-1,89	Teste T	0,63 / 0,16

* Significativo no grupo geral e sexo masculino

Tabela 3. Análise comparativa das características dos pacientes e dos controles que realizaram densitometria óssea

	Pacientes	Controles	Teste
Sexo			
Masculino	19	19	Exato de Fisher p=0,16
Feminino	07	16	
Idade média	22a2m	21a10m	Teste T p= 0,62
Etnia			
Branco	22	32	Exato de Fisher p= 0,33
Negros	04	03	
“Zscore” Estatura Final	-0,66	-0,56	Teste T p= 0,65
IMC Final	23,1	23,8	Teste T p= 0,45
Ingestão de Ca			
Adequado	19	21	Exato de Fisher p= 0,17
Inadequado	7	3	
Atividade Física			
Adequada	11	08	Exato de Fisher p= 0,35
Inadequada	15	16	

desenvolvimento de canais de crescimento $\leq$ ao “Zscore” -2 e na mineralização óssea nos pacientes com síndrome nefrótica idiopática utilizaram-se os testes: Quiquadrado, exato de Fisher e razão da verossimilhança do quiquadrado, em ambos os sexos, na casuística total e nos subgrupos, tendo em vista variáveis nominal como: tipo histológico, tipo de resposta à terapêutica com prednisona, uso de outras medicações imunossupressoras e patologias associadas; nas variáveis contínuas tempo de uso de prednisona, idade de início, idade final, dose cumulativa de prednisona, alvo de estatura, BMD, “Zscore” BMD, PTH; 25(OH)D; Osteocalcina, CTx , e P1NP empregou-se o teste t de Student, Teste de correlação de Pearson e ANOVA.

Fixou-se o nível de 5% para excluir a hipótese de nulidade (Rosner,1995).

5. RESULTADOS

5.1 CRESCIMENTO E ESTATURA FINAL

A média do escore do desvio padrão (“Zscore”) da estatura inicial dos 60 pacientes foi de -0,60 (DP: 1,0) e a final de -0,64 (DP: 0,92). Estes dados, quando comparados pelo teste t pareado, não mostraram significância estatística ($p=0,72$). O delta médio do Zscore estatura inicial e final dos 60 pacientes foi de - 0,04. O delta “Zscore” alvo de estatura foi de 0,36.

A análise mais pormenorizada do crescimento da amostra, quando comparamos os pacientes individualmente, revelou 3 subgrupos distintos: Subgrupo A, com 28 (46,7%) pacientes que ganharam canais de crescimento durante o acompanhamento, o subgrupo B com 32 (53,3%) pacientes que perderam canais de crescimento e o subgrupo C com 6 pacientes que apresentaram “Zscore” final ≤ -2 .

5.1.1 Subgrupo A, que ganhou canais de crescimento.

Com 28 pacientes, cuja média do “Zscore” da estatura inicial foi de - 1,3 (DP: 0,69) e final de -0,50 (DP: 0,95), ($p=0,00$) e um delta “Zscore” médio de estatura de 0,8 (DP 0,72).

6 dos 28 pacientes do subgrupo A (5 masculinos e 1 feminina) apresentavam “Zscore” inicial de estatura < -2 . Todos ganharam canais de crescimento ao longo do estudo, sendo que

5 deles, ao final do acompanhamento, atingiram “Zscore” de estatura > -2 .

Dos 28 pacientes, 21 (75%) eram do sexo masculino e 7 (25%) do sexo feminino, com uma relação M:F de 3:1.

O “Zscore” alvo de estatura foi obtido em 17 pacientes deste subgrupo e foi de -

1,0 (DP: 0,96). O Delta “Zscore” alvo de estatura deste grupo foi de 0,5.

A idade média de apresentação dos pacientes à primeira consulta foi de 5,4 anos (DP: 2,8a).

O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 15,2anos (DP: 3,9a).

A idade média dos pacientes na última consulta foi de 20,4anos (DP: 3,2a).

A dose média de prednisona utilizada no subgrupo A foi de 1195,6 mg/kg (DP: 834 mg/kg).

O tempo médio de uso da prednisona foi de 88 meses (DP: 72,9m).

O tempo médio transcorrido desde a última dose de corticóide até a ultima avaliação foi de 97 meses (DP: 59,1).

Biópsia renal foi realizada em 19 pacientes. Nove (32,1%), apresentaram LGM e 8 (28,6%) GEFS, 1 (3,6%) apresentou glomerulopatia proliferativa mesangial difusa e 1(3,6%) apresentou glomerulonefrite membranosa. Neste subgrupo, 9 (32,1%) pacientes não realizaram biópsia.

Todos os pacientes deste subgrupo utilizaram corticóide e, na ultima avaliação, encontravam-se responsivos ao mesmo. Em relação à resposta terapêutica à prednisona no início do tratamento: 24 (85,7%) pacientes comportaram-se como corticossensíveis (CS), sendo 11 (39,3%) CSRI, 4 (14,3%) CSRF, 9 (32,1%), CD; e 4 (14,3%) CR. Em uma segunda avaliação evolutiva os pacientes tiveram o seguinte comportamento: 26 (92,9%) comportaram-se como CS, sendo 22 (78,6%) CSRI, 4 (14,3%) CD; e 2 (7,1%), CR.

A ciclofosfamida foi associada à prednisona em 11 (39,3%); a pulsoterapia com metilprednisolona em 2 (7,1%); clorambucil em 2 (7,1%).

Em relação à idade dos pacientes em uso de prednisona: 14 (50%) pacientes a utilizaram até idades ≤ 12 anos e 14 (50%), a usaram até > 12 anos.

IVAR esteve presente em 12 (42,9%) pacientes deste subgrupo; um ou mais

episódios de celulite em 5 (17,9%); um ou mais episódios de peritonite em 1 (3,6%) e um ou mais episódios de septicemia em 1 (3,6%). Neste subgrupo, 14 (50%) pacientes não apresentaram patologias associadas.

O IMC na primeira avaliação do acompanhamento foi de 16,9 (DP: 1,9) com “Zscore” médio de 0,5 (DP: 1,0) e na avaliação final foi de 21,6 (DP: 2,9) com “Zscore” médio de -0,28 (DP: 1,0).

No início do acompanhamento o IMC foi considerado adequado em 21 (75%) pacientes; 5 (17,9%) tinham sobrepeso e 2 (7,1%) eram obesos. No momento da última consulta do acompanhamento, 25 (89,3%), apresentavam IMC adequado; 1 (3,6%) era desnutrido, 2 (7,1%) tinham sobrepeso.

As características dos pacientes que ganharam canais de crescimento estão resumidas na tabela 1.

As figuras 3 e 4 apresentam o gráfico de crescimento dos pacientes femininos e masculinos respectivamente, que ganharam canais de crescimento.

5.1.2 Subgrupo B, que perdeu canais de crescimento.

Subgrupo constituído de 32 pacientes, cuja média do “Zscore” da estatura inicial foi de 0,01 (DP: 0,81) e final de -0,77 (DP: 0,89) (Teste T pareado: $p=0,00$), com um delta “Zscore” médio de estatura de -0,78 (DP: 0,54).

O alvo de estatura foi obtido em 19 pacientes e foi de -0,97 (DP: 0,89). O delta “Zscore” alvo de estatura dos pacientes foi de 0,20.

Dos 32 pacientes, 20 (62,5%) eram do sexo masculino e 12 (37,5%) do sexo feminino, com uma relação Masc: Fem de 1,6: 1.

A idade média de apresentação à primeira consulta foi de 5,1anos (DP: 2,3a).

O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 15,1anos (DP: 3,7a).

A idade média dos pacientes na última consulta foi de 20,4anos (DP: 3,0a).

Figura 3. Pacientes do sexo feminino que ganharam canais de crescimento no período de estudo

Figura 4. Pacientes do sexo masculino que ganharam canais de crescimento no período de estudo

A dose média de prednisona utilizada no grupo foi de 1306 mg/kg (DP: 838 mg/kg).

O tempo médio de uso da prednisona foi de 83 meses (DP: 62,4m).

O tempo médio transcorrido entre a última dose de prednisona até o momento da última avaliação foi de 95,8 meses (DP: 63,6m). Um paciente ainda utilizava corticóide no momento da última avaliação.

Biópsia renal foi realizada em 21 pacientes do subgrupo B. Dez (31,3%), apresentavam LGM, 8 (25%), GEFS e 1 (3,1%) glomerulonefrite membranosa e 2 (6,3%) proliferação mesangial difusa. Onze (34,4%) pacientes deste subgrupo não realizaram biópsia.

Todos os pacientes deste subgrupo utilizaram corticóide e, na ultima avaliação, encontravam-se responsivos ao mesmo. Em relação à resposta terapêutica à prednisona no início do tratamento: 28 (87,5%) pacientes comportaram-se como CS, sendo 9 (28,1%) CSRI, 5 (15,6%) CSRF e 14 (43,8%) CD; enquanto 4 (12,5%) comportaram-se como CR.

Em uma segunda avaliação evolutiva os pacientes tiveram o seguinte comportamento: 30 (93,7%) comportaram-se como CS, sendo 25 (78,1%) CSRI, 1 (3,1%) CSRF e 4 (12,5) CD; e 2 pacientes (6,3%) comportaram-se como CR.

A ciclofosfamida foi associada à prednisona em 19 (59,4%); pulsoterapia com metilprednisolona em 1 (3,1%); clorambucil em 4 (12,5%) e a ciclosporina A em 2 (6,3%) paciente.

Em relação à idade dos pacientes em uso de prednisona: 16 (50%) pacientes a utilizaram até idade igual ou menor de 12 anos e 16 (50%) a utilizaram até idade superior a 12 anos.

IVAR esteve presente em 15 (46,9%) pacientes; um ou mais episódios de celulite em 8 (25%); um ou mais episódios de peritonite em 2 (6,3%); hepatite C crônica em 4

(12,51%) e 1 episódio de obstrução venosa em um (3,0%). 11 (34,4%) pacientes deste subgrupo B não apresentaram patologias associadas.

O IMC na primeira avaliação do acompanhamento foi de 17,7 (DP: 2,1) com “Zscore” médio de 1 (DP:1,1) e na avaliação final foi de 23,1 (DP: 4,4) com “Zscore” médio de 0,02 (DP: 1,1).

No início do acompanhamento o IMC foi considerado adequado em 15 (46,6%) pacientes; 12 (37,5%) tinham sobrepeso e 5 (15,6%) eram obesos. No momento da última consulta do acompanhamento, 27 (84,4%), apresentavam IMC adequado; 1 (3,1%) eram desnutridos, 3 (9,4%) tinham sobrepeso e 1 (3,1%) era obeso.

As características dos pacientes que perderam canais de crescimento estão resumidas na tabela 1

As Figuras 5 e 6 mostram o gráfico de crescimento dos pacientes femininos e masculinos respectivamente, que perderam canais de crescimento.

5.1.3 Sub Grupo C, que apresentou “Zscore” final ≤ -2

Subgrupo constituído de 6 pacientes, cuja média do “Zscore” da estatura inicial foi de -1,19 (DP: 0,82) e final de -2,28 (DP: 0,29) (Teste T pareado: $p=0,03$), com um delta “Zscore” médio de estatura de -1,0 (DP: 0,49).

Destes, 1 paciente masculino ganhou canais de crescimento e 5 perderam canais de crescimento durante o acompanhamento.

Dos 6 pacientes, 4 (66,7%) eram do sexo masculino e 2 (33,3%) do sexo feminino, com uma relação Masculino: Feminino de 2:1.

A idade média de apresentação dos pacientes à primeira consulta foi de 4,4 anos (DP: 1,6 anos).

O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 15,5 anos (DP: 4,3 anos).

Figura 5. Pacientes do sexo feminino que perderam canais de crescimento no período de estudo

Figura 6. Pacientes do sexo masculino que perderam canais de crescimento no período de estudo

A idade média dos pacientes na última consulta foi de 19,9 anos (DP: 3,3 anos). A dose média de prednisona utilizada no grupo foi de 1135 mg/kg (DP: 756 mg/kg).

O tempo médio de uso da prednisona foi de 69,8 meses (DP: 52,8 m)

O tempo médio transcorrido entre a última dose de prednisona até o momento da última avaliação foi de 109 meses (DP: 31,7 meses).

Biópsia renal foi realizada em 4 pacientes. 2 (33,3%) apresentavam LGM, 1 (16,7%), GEFS e 1 (16,7%) Proliferação mesangial difusa. 2 (33,3%) pacientes deste subgrupo não realizaram biópsia.

Todos os pacientes deste subgrupo utilizaram corticóide. Em relação à resposta terapêutica à prednisona no início do tratamento: 5 (83,3%) pacientes comportaram-se como CS, sendo 3 (50%) CSRI, 2 (33,3%) CD; sendo que 1 paciente (16,7%) se comportou como CR. Em uma segunda avaliação evolutiva todos os pacientes comportaram-se como CS RI.

A Ciclofosfamida foi associada à prednisona em 3 (50%); Clorambucil em 1 (17,7%) e a Ciclosporina A em 1 (17,7%) paciente.

Em relação à idade dos pacientes em uso de prednisona: 3 (50%) pacientes a utilizaram até idade ≤ 12 anos e 3 (50%) a utilizaram até idade > 12 a .

IVAR esteve presente em 2 (33,3%) pacientes; um ou mais episódios de celulite em 1 (16,7%) e 1 episódio de obstrução venosa em um (16,7%). 2 (33,3%) pacientes deste subgrupo B1 não apresentaram patologias associadas.

O IMC na primeira avaliação do acompanhamento foi de 17,7 (DP: 2,7) com “Zscore” médio de 0,71 (DP: 1,1) e na avaliação final foi de 22,5 (DP: 4,1) com “Zscore” médio de -0,05 (DP: 1,2). Nesta ocasião, o IMC foi considerado adequado em 4 (66,7%) pacientes; 1 (16,7%) tinha sobrepeso e 1 (16,7%) era obeso. No momento da última consulta do acompanhamento, 6 (100%) pacientes apresentavam IMC adequada.

As características dos pacientes com “Zscore” estatura final < -2 estão resumidas na tabela 1

As figuras 7 e 8 mostram o gráfico de crescimento dos pacientes femininos e masculinos respectivamente, com baixa estatura final.

5.2 DENSITOMETRIA (DMO)

5.2.1 Pacientes

A DMO média da coluna L1L4 dos 26 pacientes foi de 0,956 (DP: 0,120).

O “Zscore” médio da DMO da coluna L1L4 dos 26 pacientes foi de -1,0 (DP: 1,11)

A DMO média da cabeça do fêmur dos 26 pacientes foi de 0,891 (DP: 0,144)

O “Zscore” médio da DMO da cabeça do fêmur dos 26 pacientes foi de -0,37 (DP: 0,99).

A DMO média do fêmur total dos 26 pacientes foi de 0,956 (DP: 0,145)

O “Zscore” médio da DMO do fêmur total dos 26 pacientes foi de -0,36 (DP: 0,81)

5.2.2 Controles

A DMO média da coluna L1L4 dos 35 controles foi de 0,999 (DP: 0,111).

O “Zscore” médio da DMO da coluna L1L4 dos 35 controles foi de -0,6 (DP: 0,94).

A DMO média da cabeça do fêmur dos 35 controles foi de 0,907 (DP: 0,146).

O “Zscore” médio da DMO da cabeça do fêmur dos 35 controles foi de -0,09 (DP: 0,94).

A DMO média do fêmur total dos 35 controles foi de 0,999 (DP: 0,161).

O “Zscore” médio da DMO do fêmur total dos 35 controles foi de -0,09 (DP: 0,93).

Figura 7. Pacientes do sexo feminino com baixa estatura final

Figura 8. Pacientes do sexo masculino com baixa estatura final

A tabela 4 resume a análise comparativa da densitometria óssea (DMO) e “Zscore” DMO dos 26 pacientes, com os 35 controles.

Tabela 4: Análise comparativa entre as variáveis DMO e “Zscore” DMO de L1L4; Cabeça do Fêmur e Fêmur total dos pacientes e dos controles. Teste T

		N	Média	DP
DMO L1L4 P=0,16	Paciente	26	0,95	0,12
	Controle	35	0,99	0,11
“Zscore” DMO L1L4 P=0,07	Paciente	26	-1,08	1,11
	Controle	35	-0,60	0,94
DMO Cabeça do Fêmur P=0,67	Paciente	26	0,89	0,14
	Controle	35	0,90	0,14
“Zscore” DMO Cabeça do Fêmur. P=0,26	Paciente	26	-0,37	0,99
	Controle	35	-0,09	0,94
DMO Fêmur Total P=0,28	Paciente	26	0,95	0,14
	Controle	35	0,99	0,16
“Zscore” DMO Fêmur Total P=0,25	Paciente	26	-0,36	0,81
	Controle	35	-0,09	0,93

O cálculo dos “Zscore” DMO dos pacientes obtidos pelas médias e desvios padrões dos controles pareados pelo sexo e idade resultou em massa óssea reduzida < -2 (osteopenia) em 4 pacientes e, < -2,5 (osteoporose) em 1 paciente. O resultado obtido ao compará-los com o banco de dados do aparelho com pareamento para sexo e idade, resultou em massa óssea < -2 em 6 pacientes e, < -2,5 em 2 pacientes.

Ao compararmos o “Zscore” DMO dos controles com o banco de dados do aparelho com pareamento para sexo e idade, obteve-se massa óssea < -2 em 2 pacientes e, < -2,5 em 1 paciente.

5.2.3 Características dos 6 pacientes que tinham massa óssea reduzida

6 dos 26 pacientes (23,0%) quando comparados de forma individual com o banco

de dados do aparelho de densitometria para idade e sexo, apresentavam redução da massa óssea, com “Zscore” DMO < -2 . Destes 6 pacientes, 2 tinham “Zscore” DMO $< -2,5$ ou seja, compatível com o diagnóstico de osteoporose.

O “Zscore” da estatura inicial dos 6 pacientes foi de $-0,94$ (DP:1,4) e final de $-0,89$ (DP:1,0), (Teste T pareado: $p=0,81$) e um delta “Zscore” médio de estatura de $0,05$ (DP:0,51).

O “Zscore” alvo de estatura foi de $-1,16$ (DP: 0,73) e os pacientes se encontravam com “Zscore” médio de estatura final $0,27$ (DP: 0,58) acima do alvo.

Na análise individual, encontramos 4 (66,7%) pacientes tinham “Zscore” estatura final cima do “Zscore” alvo de estatura (Teste T: $p=0,49$) e 2 (33,3%) abaixo do alvo (Teste T: $p=0,02$)

Dos 6 pacientes, 5 (83,3%) eram do sexo masculino e 1 (16,7%) do sexo feminino, com uma relação Masculino:Feminino de 5:1.

A análise individual dos pacientes que apresentavam massa óssea reduzida mostrou, no momento da avaliação final, 2 (33,3%) pacientes que tinham ganhado canais de crescimento durante o acompanhamento e 4 (66,7%) pacientes que perderam canais de crescimento.

A idade média de apresentação dos pacientes à primeira consulta foi de 5,3 anos (DP: 2,6 anos).

A idade média dos pacientes na última consulta foi de 24,3 anos (DP: 3,9 anos).

O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 18,11anos (DP: 3,9 anos).

A dose média de prednisona utilizada foi de 2189 mg/kg (DP:1029 mg/kg).

O tempo médio de uso da prednisona foi de 157 meses (DP: 98,7 meses).

O tempo médio transcorrido desde a última dose de corticóide até a última avaliação foi de 100 meses (DP: 55 meses)

Em relação à idade dos pacientes em uso de prednisona: 2 (33,3%) pacientes a

utilizaram até idades ≤ 12 anos e 4 (66,7%), a usaram até > 12 anos.

Biópsia renal foi realizada em 3 pacientes. 1 (16,7%) apresentou LGM e 2 (33,3%), apresentaram GEFS. Neste grupo, 3 (50%) pacientes não realizaram biópsia.

Todos os pacientes deste grupo utilizaram corticóide e, na ultima avaliação, encontravam-se responsivos ao mesmo. Em relação à resposta terapêutica à prednisona no início do tratamento: 6 (100%) pacientes comportaram-se como CS, sendo 2 (33,3%), CSRI, 1 (16,7%), CSRF e 3 (50%), CD. Em uma segunda avaliação evolutiva os pacientes tiveram o seguinte comportamento: 6 (100%) comportaram-se como CS, sendo 5 (83,3%), CSRI e 1 (16,7%) CD.

A ciclofosfamida foi associada à prednisona em 2 (33,3)

Um (16,7%) paciente deste grupo apresentou IVAS e 2 (33,3%) apresentaram um ou mais episódios de celulite. Neste grupo, 3 (50%) pacientes não desenvolveram patologias associadas.

O IMC na primeira avaliação do acompanhamento foi de 17,5 (DP: 3,0) com “Zscore” médio de 0,68 (DP: 1,8) e na avaliação final foi de 22,4 (DP: 3,1) com “Zscore” médio de -0,18 (DP: 0,9).

No início do acompanhamento o IMC foi considerado adequado em 2 pacientes (33,3%); 2 (33,3%) tinham sobrepeso e 1 (16,7%) era obeso. No momento da última consulta do acompanhamento, 4 (66,7%), apresentavam IMC adequado e 1 (16,7%) tinha sobrepeso.

As características dos 6 pacientes com massa óssea reduzida estão resumidas na tabela 2

5.2.4 Características dos 2 pacientes que tinham osteoporose

Paciente número 48, sexo masculino, idade inicial de 1a11m, idade final de 18 anos. “Zscore” estatura inicial de -2,49 e final de -2, 21. O paciente ganhou canais de crescimento com delta “Zscore” estatura de 0,28. O “Zscore” alvo de estatura de -2,34

com delta “Zscore” alvo de estatura de 0,13.

O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 14,7 anos.

Em relação à resposta terapêutica à prednisona, comportou-se como CSRI durante todo o acompanhamento. Fez uso de 1400 mg/kg de prednisona ao longo de 6,0 anos. Utilizou prednisona até a idade de 8a2m e no momento da última avaliação já estava sem prednisona há 9,8 anos.

Não fez uso de outros imunossupressores e apresentou um episódio de celulite.

Realizou a biópsia renal cujo laudo histológico foi LGM.

O IMC inicial foi de 15,7 com “Zscore” IMC -0,64 e IMC final de 18,3 com “Zscore” -2, ou seja, limítrofe inferior para desnutrição.

Marcadores de mineralização: 25(OH)D: 7,05 ng/ml; PTH: 23,7 pg/ml; CTX: 1,59 ng/ml; P1NP: 199 ng/ml; Osteocalcina: 31,19 ng/ml.

Ingestão de cálcio adequada e atividade física inadequada.

Paciente número 43, sexo masculino, idade inicial de 5a, idade final de 27 anos. “Zscore” estatura inicial de -1,51 e final de -1,65. O paciente perdeu canais de crescimento com delta “Zscore” estatura de -0,14. O “Zscore” alvo de estatura de -1,44 com delta “Zscore” alvo de estatura de -0,21.

O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 22 anos.

Em relação à resposta terapêutica à prednisona, comportou-se como CD com alguns períodos de retirada total. Fez uso de 3624 mg/kg de prednisona ao longo de 22 anos. No momento da última avaliação fazia uso de prednisona em um episódio CS, já em retirada. Fez uso de ciclofosfamida, clorambucil e ciclosporina.

Apresentou um episódio de celulite durante o acompanhamento.

Tinha LGM em três biópsias, mas após uso de Ciclosporina apresentou biópsia renal compatível com atrofia tubular focal com imunofluorescência negativa.

O IMC inicial foi de 22,3 com “Zscore” IMC 3,24 e IMC final de 23,6 com “Zscore” 0.

Marcadores de mineralização: 25(OH)D: 16,19 ng/ml; PTH: 22,7 pg/ml; CTX: 0,35 ng/ml; P1NP: 33,7 ng/ml; Osteocalcina: 5,12 ng/ml.

Tinha ingestão de cálcio e atividade física inadequada.

5.3 PTH (pg/ml); 25(OH)D (ng/ml); OSTEOCALCINA (ng/ml); CTX (ng/ml) e P1NP(ng/ml)

5.3.1 Pacientes

O nível sérico médio do PTH dos 26 pacientes foi 22,8 pg/ml (DP: 8,2 pg/ml)

O nível sérico médio da 25(OH)D dos 26 pacientes foi 16,0 ng/ml (DP: 7,8 ng/ml)

O nível sérico médio da Osteocalcina dos 24 pacientes foi 15,8 ng/ml (DP: 11,3 ng/ml)

O nível sérico médio do CTx dos 22 pacientes foi 0,93 ng/ml (DP: 0,47 ng/ml)

O nível sérico médio do P1NP dos 22 pacientes foi 81,2 ng/ml (DP: 42,1 ng/ml).

5.3.2 Controles

O nível sérico médio do PTH dos 23 controles foi 28,4 pg/ml (DP: 11,2 pg/ml).

O nível sérico médio da 25(OH)VitD3 dos 23 controles foi 14,8 pg/ml (DP: 3,5 ng/ml).

O nível sérico médio da Osteocalcina dos 18 controles foi 11,9 ng/ml (DP: 3,0 ng/ml).

O nível sérico médio do CTx dos 19 controles 0,92 ng/ml (DP: 0,32 ng/ml).

O nível sérico médio do P1NP dos 19 controles foi 68,6 ng/ml (DP: 22,0 ng/ml).

A Tabela 5 mostra a análise comparativa entre os pacientes e controles das variáveis 25(OH)D, Paratormônio, CTX, P1NP e Osteocalcina, assim como a sua significância estatística.

Tabela 5. Análise comparativa dos marcadores 25(OH)D (ng/ml); PTH (pg/ml); CTX (ng/ml); P1NP (ng/ml) e osteocalcina (ng/ml) dos pacientes em relação aos controles. Teste T

		N	Média	DP
25(OH)D P=0,52	pacientes	26	16,05	7,89
	controles	23	14,87	3,53
PTH P= 0,05	pacientes	26	22,83	8,24
	controles	23	28,43	11,23
CTX P=0,93	pacientes	22	,934	,47
	controles	19	,92	,32
P1NP P=0,25	pacientes	22	81,21	42,12
	controles	19	68,69	22,09
OSTEOCALCINA P=0,17	pacientes	24	15,83	11,39
	controles	18	11,98	3,07

Em relação á 25(OH)D, ao compararmos os resultados dos pacientes e dos controles com os parâmetros de normalidade segundo o K/DOQI 2003 obtivemos: 14(53,8%) dos pacientes e 10 (43,5%) dos controles tinham níveis séricos inferiores a 15 ng/ml, considerados níveis de deficiência; 11 (42,3%) dos pacientes e 12 (52,2%) dos controles tinham níveis séricos entre 15-30 ng/ml considerado níveis de insuficiência e apenas 1 paciente e 1 controle tinham níveis maiores de 30 ng/ml, considerados normais (ver tabela 6).

Tabela 6. Frequência de distribuição da 25(OH)D em relação aos parâmetros de normalidade, segundo K/DOQI 2003

	Paciente	Controle
< 15 ng/ml	14(53,8%)	10 (43,5%)
15-30 ng/ml	11(42,3%)	12 (52,2%)
> 30 ng/ml	1(3,8%)	1 (4,3%)
Total	26	23

5.4 AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DOS DIVERSOS FATORES NO “Z SCORE” ESTATURA FINAL, NO GANHO E PERDA DE CANAIS DE CRESCIMENTO E NA MINERALIZAÇÃO ÓSSEA

5.4.1 Análise da influência dos diversos fatores no ganho ou perda de canais de crescimento (A e B)

A análise da influência dos diversos fatores no ganho ou perda de canais de crescimento (A e B) mostrou as seguintes variáveis com significância estatística (Ver tabela 1):

"Zscore"

Pacientes com “Zscore” mais elevado na primeira consulta perderam canais de crescimento ao longo do seguimento, enquanto aqueles com “Zscore” mais baixo na primeira consulta ganharam canais de crescimento ao longo do seguimento, tanto no sexo masculino (Teste T: $p=0,00$) como nos femininos (Teste T: $p=0,00$).

Uso da ciclofosfamida: A utilização de ciclofosfamida foi maior nos pacientes do sexo masculino que perderam canais de crescimento do que nos que ganharam canais de crescimento. Teste exato de Fisher e Correlação de Person: $p=0.04$.

Hepatite Crônica pelo vírus da Hepatite C: A ocorrência de hepatite crônica afetou pacientes de sexo masculino e se associou a perda de canais de crescimento em todos os casos. Teste exato de Fisher: $p=0,04$ e Correlação de Person: $p=0,03$.

5.4.2 Análise da influência dos diversos fatores para “Zscore” estatura final

O teste de correlação de Pearson mostrou que o “Zscore” estatura final correlacionou-se de forma significativa com o “Zscore” estatura inicial e com “Zscore” alvo de estatura.

Todas as demais variáveis analisadas seja pelo teste de correlação de Pearson ou pelo teste Anova não mostraram correlação com a estatura final.

A influência das diversas variáveis na estatura final, analisadas através dos índices de correlação de Pearson e teste Anova estão resumidas nas tabelas 7 e 8 respectivamente.

5.4.3 A análise da influência dos diversos fatores no “Zscore” estatura final ≥ -2 ou < -2

A análise da influência dos diversos fatores no “Zscore” estatura final ≥ -2 ou < -2 mostrou as seguintes variáveis com significância estatística e estão resumidas na tabela 1.

“Zscore” estatura inicial: Os pacientes do sexo masculino que desenvolveram “Zscore” estatura final ≤ -2 tinham “Zscore” estatura na primeira consulta significativamente mais baixo que aqueles com “Zscore” estatura final > -2 (Teste T: $p=0,00$). Este fato também ocorreu com o sexo feminino porém não de forma significativa (Teste T: $p=0,42$).

Zscore” alvo de estatura: Os 5 pacientes desenvolveram “Zscore” estatura final ≤ -2 tinham “Zscore” alvo de estatura de -2,06. Os 31 cujo “Zscore” estatura final foi > -2 tinham alvo de estatura de -0,85. O “Zscore” alvo de estatura influenciou de forma significativa (Teste T: $p=0,007$) para que os pacientes desenvolvessem “Zscore” estatura final ≤ -2 . A análise em separado do sexo masculino e feminino não pode ser realizada devido à pequena amostra. As figuras 9, 10 e 11 mostram os gráficos de

correlação entre alvo de estatura e estatura inicial; alvo de estatura e estatura final e alvo e estatura aos 11a 9m respectivamente (teste de correlação de Pearson)

Tabela 7. Análise da influência das variáveis: "Zscore" estatura inicial, "Zscore" do alvo de estatura, idade inicial, idade final, tempo de acompanhamento, idade final do corticóide, tempo de uso corticóide, tempo sem corticóide, dose total do corticóide (mg/kg/total), IMC inicial, "Zscore" IMC inicial, IMC final e "Zscore" IMC final na estatura final de acordo com o ÍNDICE DE CORRELAÇÃO DE PEARSON

	p	Mínimo	Máximo	Média	DP
"Zscore" Estatura inicial	,00	-2,72	1,65	-,60	1,01
"Zscore" do Alvo de estatura	,00	-2,62	1,10	-1,02	,91
Idade inicial	,76	18	146	63,28	29,70
Idade final	,67	190	348	245,65	38,11
Tempo de acompanhamento	,70	93	304	182,17	45,59
Idade final do Corticóide	,59	43	324	147,38	64,73
Tempo de uso corticóide	,92	4	288	85,68	67,02
Tempo sem corticóide	,44	0	263	96,67	61,08
Dose total do corticóide (mg/kg/total)	,97	150,0	3620,8	1254,73	831,40
IMC inicial	,54	13,8	22,6	17,34	2,12
"Zscore" IMC inicial	,75	-1,83	3,24	,78	1,14
IMC final	,87	17,5	37,5	22,43	3,91
"Zscore" IMC final	,36	-2	3	-,12	1,09

Tabela 8. Influência das variáveis: sexo, tempo de doença prévio a primeira consulta, Tipo histológico, comorbidades associadas, comportamento inicial, comportamento sequencial e medicações imunossupressoras na estatura final segundo o teste de análise de variância ANOVA

Variável	Significância
Sexo	0,11
Tempo de doença prévio a consulta inicial	0,25
Hepatite crônica	0,43
Um ou mais episódios de peritonite	0,67
Um ou mais episódios de celulite	0,97
Infecção de vias aéreas de repetição	0,44
Comorbidades associadas (conjunto)	0,88
Comportamento sequencial ao corticóide	0,98
Comportamento inicial ao corticóide	0,70
Pusoterapia com metilprednisolona	0,99
Uso de Clorambucil	0,60
Uso de Ciclofosfamida	0,43
Uso de Ciclosporina	0,93

Figura 9. Curva de correlação entre "Zscore" alvo de estatura e "Zscore" estatura inicial $p=0,004$

Figura 10. Curva de correlação entre o "Zscore" alvo de estatura e o "Zscore" estatura final. $p=0,000$

Figura 11. Curva de correlação entre o "Zscore" alvo de estatura e o "Zscore" estatura na idade de 11a 9m . $p=0,004$

5.4.4 Análise comparativa do "Zscore" DMO entre pacientes e controles:

A análise comparativa do "Zscore" DMO dos pacientes e dos controles não mostrou significância estatística e estão resumidas na tabela 4

5.4.5 A análise da influência dos diversos fatores para massa óssea normal, massa óssea reduzida ou osteoporose:

A análise da influência dos diversos fatores para massa óssea normal, massa óssea reduzida ou osteoporose estão resumidas na tabela 2 e mostrou a seguinte variáveis com significância estatística :

Dose total de prednisona: Os 14 pacientes masculinos que tinham DMO adequada ("Zscore" ≥ -2) receberam, em média, 1103,9 mg/kg de corticóide. Os 5 pacientes com diagnóstico de massa óssea reduzida ("Zscore" DMO < -2) receberam em média 2439,6 mg/kg, sendo que 1 deles recebeu 940 mg/kg. As 6 pacientes

femininas com diagnóstico de osteoporose (“Zscore” DMO < -2,5) receberam em média 1081,8 mg/kg de corticóide. A dose total de prednisona teve influência significativa no diagnóstico de massa óssea reduzida, no grupo geral (Teste T: $p=0,01$) e no sexo masculino (Teste T: $p=0,01$), mas não no sexo feminino (Teste T: $p=0,87$). Apesar de forte tendência, a dose total do corticóide não foi significativa para o diagnóstico de osteoporose no grupo geral (Teste T: $p=0,08$) e no sexo masculino (Teste T: $p=0,13$).

Tempo de uso da prednisona: Os 14 pacientes masculinos que tinham “Zscore” DMO ≥ -2 usaram a prednisona por um período médio de 6a3m; os 5 masculinos com “Zscore” DMO < -2 a usaram ao longo de 14a2m. As 6 pacientes femininas que tinham “Zscore” DMO ≥ -2 usaram a prednisona por um período médio de 5a7m; a paciente feminina com “Zscore” DMO < -2 a usou ao longo de 7a4m. O tempo ao longo do qual a prednisona foi administrada influenciou de forma significativa para o desenvolvimento de “Zscore” DMO < -2 ou ≥ -2 no sexo masculino ($p=0,01$), mas não no feminino ($p=0,15$). O tempo ao longo do qual a prednisona foi administrada não influenciou significativamente para o desenvolvimento de “Zscore” DMO $\geq -2,5$ ou < -2,5 no sexo masculino. No sexo feminino não foi possível realizar esta última análise devido ao pequeno número de pacientes.

Ao compararmos estas variáveis com os “Zscore” DMO obtidos através da média e Desvio padrão dos controles, não se obteve significância estatística em nenhuma das variáveis analisadas.

A figura 12 mostra o gráfico de correlação da dose de corticóide (mg/kg) com massa óssea normal e massa óssea reduzida.

A figura 13 mostra o gráfico de correlação do tempo de uso do corticóide com massa óssea normal e massa óssea reduzida.

Fig.12. Correlação entre Dose de GC (mg/kg) e a massa óssea normal e massa óssea reduzida. $p=0,01$

Fig 13. Correlação entre tempo de uso do GC (meses) e a massa óssea normal e massa óssea reduzida. $p=0,01$

5.4.6 Análise comparativa dos níveis séricos de 25(OH)D, PTH, OC, CTX e P1NP em relação aos controles.

A análise comparativa dos marcadores de mineralização dos pacientes e controles está resumida na tabela 5.

Não houve diferença significativa entre os níveis séricos dos marcadores de mineralização dos pacientes e dos controles, porém, houve uma forte tendência dos níveis séricos do PTH dos controles serem mais elevado que o dos pacientes ($p=0,051$).

5.4.7 Avaliação da influência dos níveis séricos de 25(OH)D, PTH, OC, CTX e P1NP na estatura final, ganho e perda de canais de crescimento e DMO.

A análise da influência dos diversos fatores para níveis séricos de 25(OH)D, PTH, OC, CTX e P1NP não mostrou significância estatística em nenhuma das análises, seja para a estatura final, para massa óssea reduzida, osteoporose ou ganho e perda de canais de crescimento.

A tabela 9 mostra o resumo da análise comparativa dos níveis séricos dos marcadores 25(OH)D, PTH, OC, CTX e P1NP em relação a massa óssea normal, massa óssea reduzida e osteoporose.

A tabela 10 mostra o resumo da análise comparativa dos níveis séricos dos marcadores 25(OH)D, PTH, OC, CTX e P1NP em relação a “Zscore” estatura final.

Tabela 9. Análise comparativa dos marcadores 25(OH)D (ng/ml); PTH (pg/ml); CTX (ng/ml); P1NP (ng/ml) e osteocalcina (ng/ml) em relação à massa óssea normal, massa óssea reduzida e osteoporose. Teste T

"Zscore" DMO		N	Média	DP
25(OH)D P= 0,07 P= 0,33	≥-2	20	17,58	8,15
	<-2	6	10,97	4,36
	<-2,5	2	11,62	6,46
PTH P= 0,07 P= 0,71	≥-2	20	21,27	7,23
	<-2	6	28,01	9,96
	<-2,5	2	23,23	, 65
CTX P= 0,48 P= 0,98	≥-2	16	, 98	, 48
	<-2	6	, 82	, 45
	<-2,5	2	, 97	, 88
P1NP P= 0,86 P= 0,29	≥-2	16	80,21	35,09
	<-2	6	83,87	61,22
	<-2,5	2	116,81	117,49
Osteocalcina P= 0,81 P= 0,83	≥-2	18	16,16	12,37
	<-2	6	14,86	8,67
	<-2,5	2	18,15	18,43

Tabela 10. Análise comparativa dos marcadores 25(OH)D (ng/ml); PTH (pg/ml); CTX (ng/ml); P1NP (ng/ml) e osteocalcina (ng/ml) em relação "Zscore" estatura final ≥ -2 (normal) e $<-2,0$ (baixa estatura). Teste T

	"Zscore" estatura	N	Média	DP
25(OH)D P=0,27	> -2	23	15,44	6,39
	≤ -2	3	20,80	17,10
PTH P= 0,92	> -2	23	22,89	8,77
	≤ -2	3	22,41	1,94
CTX P=0,49	> -2	19	0,91	,43
	≤ -2	3	1,12	,77
P1NP P=0,71	> -2	19	79,86	32,19
	≤ -2	3	89,79	95,84
OSTEOCALCINA P=0,89	> -2	21	15,96	11,38
	≤ -2	3	15,00	14,02

6. DISCUSSÃO

O crescimento das crianças com síndrome nefrótica é influenciado por diversos fatores. Antes do aparecimento da doença, elas sofrem as mesmas influências que a população geral e a partir daí, passam a sofrer também as influências da doença, enquanto houver proteinúria. Na maioria das crianças, após o início da ação da terapêutica as perdas protéicas regridem rapidamente, restando, então, novamente as mesmas influências da população geral, somadas aos efeitos do tratamento, cuja arma terapêutica principal é o glicocorticoide.

Em nosso estudo avaliamos 60 pacientes que já fizeram parte de um estudo

anterior que realizamos em 2003 (Donatti, 2003) com 85 crianças e adolescentes com síndrome Nefrótica corticossensível, com seguimento mínimo de três anos. Na ocasião, estudamos o crescimento e avaliamos a influência que os diversos fatores associados poderiam exercer no crescimento estatural dos pacientes. Este estudo mostrou que pacientes pediátricos com SNI, especialmente os meninos, podem ganhar canais de crescimento através do controle adequado da doença e a descontinuidade da corticoterapia na pré-adolescência, que favorece o estirão do crescimento. Por outro lado, perda de canais de crescimento foi observada nos pacientes que fizeram uso de corticosteróides em doses mais elevadas e por tempo maior, os quais provavelmente contribuíram para o bloqueio e/ou retardo do crescimento puberal. Seis pacientes masculinos desenvolveram baixa estatura no curso do acompanhamento. Estes pacientes tinham, no final do estudo, em média 11a9m e, portanto, não haviam alcançado a estatura final. Na ocasião, não tínhamos os dados do alvo de estatura que somente foi obtido no estudo atual.

A análise dos 60 pacientes da casuística atual mostra que a média do “Zscore” da estatura inicial (-0,60; SD: 1,0) e final (-0,64; SD: 0,92), não diferiu significativamente (Teste T: $p=0,72$) ao longo do período de estudo, uma vez que ganhos e perdas individuais de canais de crescimento compensaram-se na amostra total.

Estes achados confirmam os dados da maioria dos estudos clínicos da literatura (Lam, 1968; Motoyama, 2007; Polito, 1986; Ruth, 2005) em que a análise das crianças em conjunto não mostra diferenças entre a primeira e a última aferição, mesmo quando fazem uso de altas doses de prednisona.

Pela análise do crescimento estatural individual de cada um dos 60 pacientes ao longo do período do estudo atual, foi possível definir, assim como no estudo anterior, três subgrupos de pacientes: o subgrupo A, com 28 pacientes (46,7%) que ganhou canais de crescimento, o subgrupo B, com 32 pacientes (53,3%) que perdeu

canais de crescimento e o subgrupo C com 6 pacientes (10%) que apresentou baixa estatura final ("Zscore" < -2).

A que podemos atribuir o fato dos pacientes ganharem ou perderem canais de crescimento durante o acompanhamento?

O "Zscore" estatura inicial foi significativo para o ganho ou perda de canais de crescimento. As crianças que à apresentação da doença, tinham os "Zscore" mais baixos de estatura evoluíram com ganho significativamente maior de canais de crescimento, enquanto aquelas com o "Zscore" de estatura mais elevado ao início do quadro tenderam a perder canais de crescimento ($p=0,00$). Este fato é intrigante, uma vez que a história clínica dos pacientes, dentre do que foi possível coletar, não revela dados sugestivos de qualquer doença crônica antes do início da síndrome nefrótica. A doença havia iniciado há menos de 6 meses da apresentação, na maioria das crianças (56,7%) e o tempo de doença prévio a primeira consulta no serviço, não influenciou significativamente os "Zscore" estatura iniciais ($p=0,20$) e finais ($p=0,64$) bem como não influenciou ao ganho e perda de canais de crescimento ($p=0,30$). Os pacientes apresentavam bom estado nutricional, sendo o IMC inicial adequado ou sobrepeso em 81,6% dos pacientes. O "Zscore" estatura dos pacientes no início do acompanhamento, cuja idade média era de 5a3m, se correlacionava significativamente com o "Zscore" alvo de estatura (Figura 7).

O ganho de canais de crescimento apresentado pelo subgrupo A, ao longo do período de estudo, já se havia demonstrado em nosso estudo anterior (Donatti,2003) assim como em outros estudos da literatura, verificando-se que o ganho de canais de crescimento pode ocorrer tanto em vigência de corticoterapia como após a suspensão da mesma (Lam,1968, Polito,1986).

A aquisição ou perda de canais de crescimento, verificada ao longo do presente estudo, em relação ao "Zscore" de estatura inicial, não pode ser atribuída à idade de

início da prednisona, à resposta inicial ao corticóide, à dose cumulativa da prednisona, à idade final de uso da prednisona, sexo, tipo histológico e índice de massa corpórea.

Em 1994, Martinelli Jr estudou crianças normais e demonstrou que em condições fisiológicas ocorre significativa correlação positiva entre os parâmetros que expressam a quantidade de cortisol e de GH secretada ao longo de 24 horas, e que a secreção destes hormônios, em condições fisiológicas, está intimamente relacionada. Os GCs aumentam a síntese e liberação do GH das células pituitárias *em vitro* ativando o gene transcrição do GH e aumentando o número de receptores do hormônio liberador do GH (GHRH) (Senaris, 1996). Em contraste, administração crônica de GCs *em vivo* inibe secreção de GH (Malerba, 2005), porém, dependendo do tempo de exposição e a presença de outros hormônios (T3) provoca estimulação da transcrição destes genes (Iwasaki, 2004).

Durante os períodos de hipercortisolismo ocorre o aumento das concentrações de IGFBP-1, o aumento de fragmentos resultantes da proteólise da IGFBP-3 e a diminuição das concentrações de IGFBP-2, consequência de concentrações mais elevadas de glicocorticóides, que poderiam ser responsáveis pela diminuição da biodisponibilidade ou mesmo da bioatividade dos IGF. Esta diminuição de ação dos IGFs, por sua vez, ao reduzir a retroalimentação negativa em nível hipotalâmico-hipofisário, estimularia o aumento da secreção de GH, fazendo que as secreções de cortisol e de GH apresentassem variações concordantes (Martinelli Jr, 2008a). A resposta de aumento da produção do GH poderia ocorrer de forma eficaz em algumas crianças e estimular satisfatoriamente os IGFs mantendo crescimento. Em outras, alterações hormonais como o hiperinsulinismo secundário ao hipercortisolismo, poderia mascarar este equilíbrio regulador. A redução da liberação de GHRH e/ou o aumento do tônus somatostatinérgico ou, ainda, a inibição direta dos somatotrófos poderiam causar a diminuição da secreção hipofisária de GH induzida pela exposição prolongada

a concentrações suprafisiológicas de glicocorticóides (Martinelli Jr, 2008b). Nestes casos, haveria prejuízo do crescimento.

Outro fator importante a ser considerado é o crescimento compensatório. O retardo do crescimento resultante do período de proteinúria ativa somada ao uso do corticóide em doses mais elevadas afetaria negativamente a proliferação dos condrócitos, deixando-os menos envelhecidos. Com a remissão da SNI, melhoria das condições gerais do paciente, normalização da albuminemia, do perfil hormonal e de fatores de crescimento e a concomitante redução da corticoterapia, estas células teriam um maior potencial proliferativo, resultando em crescimento compensatório (Gafni, 2000). A administração de glicocorticóides em dias alternados poderia ser um fator favorecedor da retomada do crescimento, como demonstrado por (Elders,1975), em pacientes em uso de prednisona em dias alternados, nos quais os níveis séricos de somatomedinas eram maiores no dia em que a prednisona não era administrada. BARON, em 1994 demonstrou que a suspensão do tratamento com glicocorticóides se segue de crescimento compensatório, causado pelo menos em parte, por um mecanismo intrínseco na placa de crescimento.

A constatação destes fenômenos, nas crianças nefróticas que ganham canais de crescimento, quando em tratamento com glicocorticóide, carece de estudos mais aprofundados do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal nesta situação clínica e de sua relação com os outros fatores relacionados ao crescimento estatural.

Como demonstramos em nosso estudo anterior (Donatti, 2003), o ganho de canais de crescimento ocorre nas crianças menores, que utilizam doses menores de glicocorticóides e a queda dos canais ocorre em idades mais tardias, comprometendo o crescimento na adolescência, fase que é controlada por mecanismos genéticos e hormonais diferentes daqueles que controlam o crescimento durante a infância (Bergada,1998; Tanner,1994). A ação dos GCs sobre a liberação das gonadotrofinas

torna-se um fator preponderante na adolescência podendo levar a comprometimento do crescimento e do desenvolvimento puberal (Patschan, 2001; Rees, 1988).

A análise da relação entre a utilização de outras drogas imunossupressoras e o crescimento dos pacientes deste estudo demonstrou que, a utilização de ciclofosfamida foi mais freqüente, nos pacientes do sexo masculino, que perderam canais de crescimento ($p=0,04$). Estes achados podem ser interpretados como reflexo de doença de maior gravidade, tendo em vista que a ciclofosfamida é indicada nos pacientes corticodependentes e corticorresistentes. Os 5 pacientes que desenvolveram hepatite crônica vírus C relacionada, todos do sexo masculino, perderam canais de crescimento ($p=0,04$). Este achado também pode ser explicado pela alta gravidade desta comorbidade.

A aquisição ou perda de canais de crescimento dos 60 pacientes do presente estudo, não alterou significativamente a estatura final dos pacientes. Não se demonstrou relação do “Zscore” estatura final com a idade de início da prednisona, à resposta inicial ao corticóide, à dose cumulativa da prednisona, à idade final de uso da prednisona ou ao sexo, tipo histológico, comorbidades, uso de outras drogas imunossupressoras e índice de massa corpórea. O “Zscore” estatura final apresentou correlação significativa apenas com a estatura inicial e com o “Zscore” alvo de estatura.

A estatura ao final do acompanhamento do estudo anterior, quando estes pacientes tinham idade média de 11a9m (SD: 3a9m) mostrou uma influencia significativa da dose cumulativa da prednisona utilizada e da idade final do uso da prednisona na perda dos canais de crescimento. Porém, é importante ressaltar que, mesmo sofrendo as fortes influências da doença e do seu tratamento na perda de canais de crescimento, assim como a estatura final, o “Zscore” dos pacientes naquele momento ainda se mantinha significativamente correlacionado com o “Zscore” alvo de

estatura ($p=0,05$) e com o “Zscore” da estatura inicial ($p=0,00$)(Figuras 8 e 9).

Nossos dados são concordantes com os achados do estudo realizado por RUTH em 2005, que também demonstrou que a estatura final, em ambos os sexos, não foi diferente da estatura esperada. Segundo a autora, este resultado favorável poderia ser atribuído à manutenção da corticoterapia em longo prazo administrada em dias alternados, sendo que após a suspensão do corticóide, poderia haver um crescimento compensatório que recuperaria o retardo do crescimento ocorrido na puberdade.

Ao analisarmos agora os 6 pacientes que atingiram “Zscore” estatura final < -2 encontramos, novamente, forte correlação com o “Zscore” estatura inicial e com o “Zscore” alvo de estatura nos pacientes masculinos. Os pacientes que atingiram a idade adulta com baixa estatura, já apresentavam canais de crescimento mais baixos ao início da doença e ao mesmo tempo, já se encontravam em relação direta com seus alvos de estatura. No sexo feminino também houve esta tendência, mas acreditamos que pelo número pequeno de casos, não se chegou a significância estatística. Nenhuma das demais variáveis analisadas foi significativa para o desenvolvimento da baixa estatura no sexo masculino ou no feminino.

Ainda em relação a estes 6 pacientes com baixa estatura na idade adulta, 3 deles apesar da baixa estatura, tinham “Zscore” estatura acima do “Zscore” alvo de estatura. 5 perderam canais de crescimento e 1 ganhou canais de crescimento.

Os níveis séricos de 25(OH)D, Paratormônio, CTX, P1NP e osteocalcina não mostraram correlação significativa com ganho ou perda de canais de crescimento, com estatura final ou com os diagnósticos de massa óssea reduzida / osteoporose.

Em relação à densitometria óssea, a análise comparativa dos 26 pacientes com os 35 controles não mostrou diferença significativa na DMO e “Zscore” DMO de L1L5; Cabeça do fêmur e do Fêmur total.

Ao classificarmos os pacientes e controles, segundo os critérios do ISCD 2007,

com o banco de dados do aparelho pareado para sexo e idade, firmamos o diagnóstico de massa óssea reduzida em 6 pacientes e em 2 controles e de osteoporose em 2 pacientes e 1 controle.

O cálculo dos “Zscore” DMO dos pacientes obtidos pelas médias e desvios padrões dos controles pareados pelo sexo e idade, resultou no diagnóstico de massa óssea reduzida em 4 pacientes e de osteoporose em 1 paciente.

Os pacientes com massa óssea considerada normal receberam dose média de prednisona de 1097 mg/kg durante um período médio de 6a1m, aqueles com diagnóstico de massa óssea reduzida receberam dose média de prednisona de 2189 mg/kg ao longo de 13 anos (Teste T: $p=0,01$) e, os com diagnóstico de osteoporose, receberam 2510 mg/kg durante 14 anos (Teste T: $p=0,08$). As demais variáveis analisadas em relação à doença e seu tratamento, assim como o ganho ou perda de canais de crescimento e a estatura final não apresentaram correlação significativa com a DMO.

Portanto, há relação, nos pacientes, entre índices menores de massa óssea e uso de doses mais altas da prednisona por tempo mais prolongado.

Nossos achados são concordantes com outros trabalhos em populações semelhantes que demonstraram que doses maiores de prednisona estavam relacionadas a conteúdo mineral ósseo menor (Chesney,1978; Gulati, 2003; Lettgen,1994).

As alterações da mineralização óssea induzidas pelos GCs são reversíveis após a suspensão dos mesmos (Arnaldi, 2003) desde que os pacientes sejam colocados em condições favoráveis para que a mineralização ocorra.

O mecanismo da recuperação em DMO relatado por diversos autores (Hermus,1995; Manning,1992; Di Somma, 2003) só pode ser especulativo. Um dos efeitos principais dos GCs no osso é diminuir taxa de formação óssea, este efeito é reversível segundo

dados obtidos em pacientes após cura de síndrome de Cushing em acompanhamento de longo prazo, através de exames seriados de DEXA (Manning, 1992). Uma segunda contribuição importante para a recuperação óssea pode ser o fato de que apesar do adelgaçamento sofrido pelo osso trabecular na osteoporose induzida pelos GCs, há preservação da arquitetura trabecular, mantendo-se assim intacto o vigaamento no qual os osteoblastos podem sintetizar osso novo, após a suspensão do efeito dos GCs. Este achado contrasta com a perda trabecular que acontece em outras formas de osteoporose (Arnaldi, 2003). Sugere-se que a recuperação da perda óssea seja gradual, levando aproximadamente dez anos para se completar (Di Somma, 2003).

Em
nosso estudo, o tempo médio livre de prednisona dos pacientes com massa óssea normal foi de 10 anos e daqueles com massa óssea reduzida foi em média de 8a3m (Teste T: $p=0,36$).

Quanto aos 2 pacientes com osteoporose, um deles é um paciente branco, masculino, de 27 anos com SNI de lesões mínimas, comportamento corticodependente de altas doses, desde os 5 anos de idade, em uso atual de prednisona. Este paciente apresenta níveis insuficientes de 25(OH)D, baixa atividade física e ingestão inadequada de cálcio. O outro paciente, é negro, masculino, tem 18 anos de idade, apresenta SNI de lesões mínimas com comportamento corticossensível livre de corticóide há 9a10m, Este paciente, no entanto, demonstra baixa estatura familiar, “Zscore” IMC -2, ingestão inadequada de cálcio, nível insuficiente de 25(OH)D e baixa atividade física. Em ambos os casos a etiologia da osteoporose parece ser multifatorial.

No Brasil, apesar da adequada exposição solar e da radiação ultravioleta durante a maior parte do ano, já é reconhecida a deficiência de vitamina D tanto em pacientes hospitalizados como no idoso. Na cidade de São Paulo a 25(OH)D plasmática, em idosos, varia com a época do ano, com valores mais elevados no início

do outono (média de 27 ng/mL) e mais baixos no início da primavera (média de 11,6 ng/mL) (Menezes Filho, 2008).

O achado de níveis séricos médios de vitamina D de 14,8 ng/ml e de 16 ng/ml nos controles e nos pacientes com SNI. Segundo os parâmetros do NKF 2003 para 25(OH)D, 53,8% dos pacientes e 43,5% dos controles apresentam níveis séricos de 25(OH)D considerados deficientes e 42,3% dos pacientes e 52,2% dos controles apresentam níveis séricos considerados insuficientes. A maior parte destes exames foi colhida no inverno/primavera, o que poderia explicar em parte, estes achados.

Sabe-se que após a remissão da proteinúria na SNI, cessa a perda urinária de 25(OH)D (Freundlich, 1986), o que deveria se refletir no retorno de seus níveis séricos ao normal. A persistência de níveis baixos de vit D na SNI, mesmo após um ano em remissão, foi relatada em estudo recente no qual o autor também encontrou baixos níveis da vitamina D nos controles sadios (Weng, 2005). As causas das alterações encontradas foram imputadas à baixa exposição ao sol, baixa ingestão de cálcio, em associação ao sedentarismo também verificado na grande maioria dos nossos pacientes e controles.

Em conclusão, o “Zscore” estatura ao início do acompanhamento com idade média de 5a3m (SD: 2a5m), na segunda avaliação com idade média de 11a 9m (SD: 3a2m) e no estudo atual, com idade média de 20a5m (SD: 3a1m) se correlacionou fortemente com o alvo de estatura. Quando comparado com o “Zscore” estatura inicial, o “Zscore” estatura da idade adulta mostrou que alguns pacientes ganharam e outros perderam canais de crescimento, porém sem relação com o “Zscore” estatura final. A utilização da prednisona no período de estirão da puberdade provocou queda de canais de crescimento e retardo do estirão da adolescência, mas não de forma que impedisse o paciente de seguir em busca e atingir seu alvo de estatura cristalizado na estatura final.

A massa óssea e os marcadores de mineralização dos pacientes não diferiram quando comparados aos controles. Os 6 pacientes com massa óssea reduzida (2 com osteoporose) utilizaram dose total e tempo de uso da prednisona significativamente maior. Não houve correlação entre os níveis séricos dos marcadores de mineralização óssea e o crescimento, estatura final e DMO dos pacientes adultos com SNI na infância e adolescência.

É de primordial importância ressaltar o índice elevado de insuficiência/ deficiência de vitamina D detectado tanto nos controles quanto nos pacientes. A osteoporose induzida pelos GCs é reversível, após suspensão do mesmo, com a recuperação gradual e completa da perda óssea em aproximadamente dez anos. Durante o período de recuperação, os pacientes com massa óssea reduzida ficam expostos a um alto risco de fratura. Então, nestes pacientes, seria prioridade adotar medidas que podem induzir uma melhoria mais rápida da DMO bem como prevenir perda óssea adicional. Como podemos ver pelos controles deste estudo, a população geral não nefrótica e não exposta a GCs, apresenta fatores de risco para perda de massa óssea. O paciente portador de SNI encontra-se portanto sujeito aos riscos da população geral somados aos riscos advindos de sua condição mórbida. É importante portanto que todos estes riscos sejam continuamente avaliados e identificados em cada paciente portador de SNI através de monitoramento clínico, levantamento nutricional e de atividade física e exames seriados de DEXA.

Vários autores demonstraram que quando os pacientes portadores de SNI recebem suplementação de cálcio e vitamina D, os efeitos deletérios sobre o osso não ocorrem (Morin,1992; Polito,1995) ou são minimizados (Bak, 2006; Gulati, 2005). A suplementação precoce destas substâncias, para os pacientes nefróticos tratados com longos períodos de prednisona é, portanto sugerida como rotina.

7. CONCLUSÕES

5.1 o “Zscore” de estatura ao início do acompanhamento com idade média de 5a3m (SD: 2a5m) e na idade média de 20a5m (SD: 3a1m) se correlacionou fortemente com o alvo de estatura. A SNI e suas comorbidades não impediram o paciente de seguir em busca e atingir seu alvo de estatura cristalizado na estatura final.

5.2 A massa óssea e os marcadores de mineralização dos pacientes não diferiram quando comparados aos controles.

5.3 Os 6 pacientes com massa óssea reduzida em relação ao banco de dados do aparelho (2 com osteoporose) utilizaram dose total e tempo de uso da prednisona significativamente maior.

5.4 Não houve correlação significativa entre os níveis séricos dos marcadores de mineralização, óssea e o crescimento, estatura final e DMO dos pacientes adultos com SNI iniciada na infância e adolescência.

5.5 53,8% dos pacientes e 43,5% dos controles apresentaram níveis séricos de 25(OH)D considerados deficientes. 42,3% dos pacientes e 52,2% dos controles apresentaram níveis séricos de 25(OH)D considerados insuficientes.

ANEXO A

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. NOME DO PACIENTE :
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : **SEXO** : M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO **Nº** **APTO**:
BAIRRO: **CIDADE**
CEP: **TELEFONE**: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL **LEGAL**
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : **SEXO**: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: **Nº** **APTO**:
BAIRRO: **CIDADE**:
CEP: **TELEFONE**: DDD (.....)

Estamos realizando o protocolo de pesquisa intitulado **Avaliação da estatura final e mineralização óssea de pacientes adultos portadores de Síndrome Nefrótica Idiopática na infância e adolescência**

Caso o senhor(a) aceite participar como grupo controle irá realizar um exame chamado densitometria óssea para ver a quantidade de osso do corpo cuja realização não acarreta riscos ou desconforto.

Para as dosagens dos marcadores ósseos e bioquímica será colhido sangue com seringas e agulhas que só usa uma vez e joga fora (descartáveis), de uma veia sob a pele, e em pequena quantidade. No local da picada da agulha poderá sentir um pouco de dor (pequeno) e, às vezes poderá ficar uma mancha roxa que depois de vários dias sumirá sozinha.

Caso sejam constatadas alterações nos exames como osteoporose ou fraturas, temos condições de fornecer tratamento na tentativa de recuperação da massa óssea.

Os exames serão todos gratuitos. Se o(a) senhor(a) não quiser participar da pesquisa tem todo direito de se recusar.

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 2.....

 assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

 assinatura do pesquisador

(carimbo ou nome Legível)

ANEXO B

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

- 1. NOME DO PACIENTE :**
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : **SEXO :** M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO : **Nº :** **APTO:**
BAIRRO: **CIDADE :**
CEP: **TELEFONE:** DDD (.....)
- 2. RESPONSÁVEL LEGAL :**
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) :
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : **SEXO:** M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: **Nº :** **APTO:** ..
BAIRRO: **CIDADE:**
CEP: **TELEFONE:** DDD (.....)

A Síndrome Nefrótica é uma doença que, pelas manifestações freqüentes dos sintomas, que cursa com perda de proteína e edema (inchaço), faz-se necessário o uso de altas doses de medicamentos por longos períodos (glicocorticóides e outras drogas imunossupressoras). Como complicações da doença e do seu tratamento poderão ocorrer alterações do crescimento bem como diminuição da quantidade de osso no corpo (mineralização óssea).

Caso o senhor(a) aceite participar como grupo controle irá realizar um exame chamado densitometria óssea para ver a quantidade de osso do corpo cuja realização não acarreta riscos ou desconforto.

Para as dosagens dos marcadores ósseos e bioquímica será colhido sangue com seringas e agulhas que só usa uma vez e joga fora (descartáveis), de uma veia sob a pele, e em pequena quantidade. No local da picada da agulha poderá sentir um pouco de dor (pequeno) e, às vezes poderá ficar uma mancha roxa que depois de vários dias sumirá sozinha.

Caso sejam constatadas alterações nos exames como osteoporose ou fraturas, temos condições de fornecer tratamento na tentativa de recuperação da massa óssea.

Os exames serão todos gratuitos. Se o(a) senhor(a) não quiser participar da pesquisa tem todo direito de se recusar.

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 2.....

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal
 assinatura do pesquisador
 (carimbo ou nome Legível)

ANEXO C**Questionário alimentar e atividade física**

1. Coloque ao lado dos alimentos abaixo o numero correspondente da frequência de consumo:

1. Não consome
2. Raramente (1 a 2x ao mês)
3. Esporadicamente (1x semana ou finais de semana)
4. Frequente (3x semana)
5. Diário (1x dia)
6. Diário (2x ao dia ou mais)

- () amêndoa, amendoim
- () Aveia, farinha de soja, gérmen de trigo
- () Bacalhau, peixe salgado, sardinha em conserva
- () Peixe fresco
- () Chocolate, Cacau em pó, Castanha de caju
- () Feijão
- () Ovo
- () Refrigerantes a base de cola
- () Cervejas
- () Leite
- () iogurtes
- () Sobremesas lácteas e sorvetes a base de leite
- () Requeijão e queijos em geral
- () Lentilha e grão de bico
- () Couve, brócolis e nabo
- () Agrião, couve
- () Abobrinha
- () Abacaxi, goiaba, melancia e mamão

2. Você ingere algum complemento vitamínico a base de cálcio?Qual?

3. Você faz atividade física regular? Qual? Quantas vezes por semana e qual a duração da atividade física?

4. Você já teve alguma fratura óssea? Qual e como?

5. Sua família tem história de osteoporose?

6. Você nasceu prematuro?

ANEXO D

FACULDADE DE MEDICINA - USP
Laboratório de Metabolismo Ósseo - Reumatologia (LIM 17)

Av. Dr. Arnaldo, 455 - 3º andar – sala 3105
Telefone: (011) 3066-7213

Fax: (011) 30667490

São Paulo, 04 de Abril de 2006.

DECLARAÇÃO

À CAPPesq,

Declaro que como pesquisador responsável pelo Laboratório de Metabolismo Ósseo – LIM 17, estou ciente e de acordo da realização do Exame de Densitometria Óssea, Composição Corporal e Avaliação de Fraturas Vertebrais no Projeto de Pesquisa “**Avaliação da estatura final e mineralização óssea de pacientes adultos portadores de Síndrome Nefrótica Idiopática na infância e adolescência**”, em colaboração com o Dra Vera Koch, responsável pelo projeto em questão.

Atenciosamente,

Dra. Rosa Maria R. Pereira

Profa. Associada FMUSP - Disciplina de Reumatologia

8. BIBLIOGRAFIA*

1. Abe KK, Michinaga I, Hiratsuka T, Ogahara S, Naito S, Arakawa K, Tsuru N, Tokieda K. Association of DQB1* 0302 alloantigens in japanese pediatric patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Nephron*. 1995; 70: 28-34.
2. Abrantes MM, Cardoso LSB, Lima EM, Silva JMP, Diniz JS, Bambirra EA, Oliveira EA. Clinical course of 110 children and adolescents with primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21: 482–9.
3. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Florin G, Lautier C, Keller E, Kiess W, Klammt J, Kratzsch J, Osgood D, Pfaffle R, Raile K, Seidel B, Smith RJ, Chernausek SD. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med*. 2003; 349:2211-22.
4. Adamo M, Werner H, Farnsworth W. Dexamethasone reduces steady state insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid levels in rat neuronal and glial cells in primary culture. *Endocrinology*. 1988; 123: 2565-70.
5. Alves C, Robazzi TCV, Mendonça M. Retirada da corticoterapia: recomendações para a prática clínica. *J Pediatr (Rio J)*. 2008; 84(3): 192-202.
6. Araya CE, Wasserfall CH, Brusko TM, Mu W, Segal MS, Johnson RJ, Garin EH. A case of unfulfilled expectations. Cytokines in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21: 603-10.
7. Argente J, Chowen JA. Neuroendocrinology of growth hormone secretion. *Genetics & Hormones: Growth*. 1994; 10(2): 1-5.
8. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero F, Newell-Price J, Nieman LK, Sonino N, Vancem L, Giustina A, Boscaro M. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 5593–602.
9. Bak M, Serdaroglu E, Guglu R. Prophylactic calcium and vitamin D treatments in steroid-treated children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21:

350-4.

10. Baron J, Klein KO, Colli MJ, Yanovski JA, Novosad JA, Bacher JD, Cutler Jr GB. Catchup growth after glucocorticoid excess: a mechanism intrinsic to the growth plate. *Endocrinology*. 1994; 135: 1367–71.
11. Bergada C. A puberdade e a medicina do adolescente. *Anais Nestlé*. 1998; 55: 1-8.
12. Bernard DB. Nephrology Forum: Extrarenal complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 1988; 33: 1184-202.
13. Biyikli Nk, Emre S, Sirin A, Bilge I. Biochemical bone markers in nephrotic children. *Pediatr Nephrol*. 2004; 19: 869-73.
14. Blodgett Fm, Burgin L, Iezzoni D, Gribetz D, Talbot NB. Effects of prolonged cortisone therapy on the statural growth, skeletal maturation and metabolic status of children. *The New Engl. J. of Med*. 1956; 254: 636-41.
15. Boersma B, Wit JM. Catch-up growth. *Endocr Rev*. 1997; 18: 646–661.
16. Böhler T, Linderkamp O, Leo A, Wingen AM, Schärer K. Increased aggregation with normal surface charge and deformability of red blood cells in children with nephrotic syndrome. *Clinical Nephrology*. 1992; 38: 119-24.
17. Bonadonna S, Burattin A, Nuzzo M, Bugari G, Agabiti Rosei E, Valle D, Iori N, Bilezikian JP, Veldhuis JD, Giustina A. Chronic glucocorticoid treatment alters spontaneous pulsatile parathyroid hormone secretory dynamics in human subjects. *Eur J Endocrinol*. 2005; 152: 199–205.
18. Bondanelli M, Zatelli MC, Ambrosio MR, Uberti ECD. Systemic illness. *Pituitary*. 2008; 11: 187–207.
19. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003; 423: 337-42.
20. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism in: *Williams Textbook of Endocrinology*, Ed Saunders, 2008; 11th ed. Chapter 27.
21. Brown RJ, Adams JJ, Pelekanos RA, Wan Y, McKinstry WJ, Palethorpe K, Seeber RM, Monks TA, Eidne KA, Parker MW, Waters MJ. Model for growth

hormone receptor activation based on subunit rotation within a receptor dimer. *Nat Struct Mol Biol.* 2005; 12: 814-21.

22. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes & development.* 2006; 12:1260–8.
23. Bueno AL, Czepielewski MA. A importância do consumo dietético de cálcio e vitamina D no crescimento. *J Pediatr (Rio J).* 2008; 84(5): 386-94.
24. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. In: *TIETZ Textbook of Clinical Chemistry and molecular Diagnostics*. Ed. Elsevier Sanders, Philadelphia. 2006; 4a. edição: 2251 – 302.
25. Cameron JS. Coagulation and thromboembolic complications in the nephrotic syndrome. *Adv. Nephrol.* 1984; 13: 75-114.
26. Campos LMA, Bernadete L, Liphaus BL, Silva CAA, Pereira RMR. Osteoporoze na infância e na adolescência. *Jornal de Pediatria.* 2003; 79 (6): 482- 504.
27. Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Summary of a workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2001; 86(12): 5681-5.
28. Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A, Giustinae A. Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone.* 2004; 34: 593– 8.
29. Carazzato JG. A criança e a prática de esportes. *PRONAP-SBP.* 2001; Ciclo V (2): 63-86.
30. Carvalho BTC, Roxo Junior P, Tavares FS. Quando pensar em imunodeficiência primária: Como abordar a criança com infecção respiratória de repetição. 2009; Departamento científico de alergia e imunologia da Sociedade brasileira de pediatria (www.sbp.com.br).
31. Chesney RW, Mazess RB, Rose P, Jax DK. Effect of prednisone on growth and bone mineral content in childhood glomerular disease. *Am J Dis Child.* 1978;132: 768-72.

32. Citak A, Emre S, Sairin A, Bilge I, Nayir A. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol*. 2000; 14: 138–42.
33. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: 31-41.
34. CORRÊA PH. Vitamina D e o sol. *Pediatrics* (São Paulo). 2008; 30(1): 6-7.
35. Crew RJ, Radhakrishnan J, Appel G. Complications of the nephrotic syndrome and their treatment. *Clinical nephrology*. 2004; 62 (4): 245-9.
36. Crowley JP, Ree HJ, Esparza A. Monocyte dependent serum suppression of lymphocyte blastogenesis in Hodgkin's disease. An association with nephrotic syndrome. *J. Clin Immunol*. 1982; 3: 270-5.
37. Davies JH, Evans BAJ, Gregory JW. Bone mass acquisition in healthy children. *Arch Dis Child*. 2005; 90: 373–8.
38. De Onis M, Onyango AW. The Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts and the growth of breastfed infants. *Acta Paediatr*. 2003; 92: 413-9.
39. Deen WM. What determines glomerular capillary permeability? *The Journal of Clinical Investigation*. 2004; 114 (10): 1412–4.
40. Di Somma C, Pivonello R, Loche S, Faggiano A, Klain M, Salvatore M, Lombardi G, Colao A. Effect of 2 years of cortisol normalization on the impaired bone mass and turnover in adolescent and adult patients with Cushing's disease: A prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 58:302–8.
41. Donatti TL, Koch VH, Fujimura MD, Okay Y. Growth in steroid-responsive nephritic syndrome: a study of 85 pediatric patients. *Pediatr Nephrol*. 2003; 18:789-95.
42. Ducy P, Schinke T, Karsenty G. The Osteoblast: A Sophisticated fibroblast under Central Surveillance. *Science*. 2000; 289: 1501-4.
43. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *THE LANCET*. 2003; 362 (23): 629-39.

44. Ekim M, Tümer N, Öcal G, Yalçinkaya F, Ensari C, Çakar N. Effect of corticosteroids on growth in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Child Nephrol Urol*.1992; 12:10-4.
45. Elders M, Wingfield BS, McNatt ML, Clarke JS, Hughes ER. Glucocorticoid therapy in children. *Am J Dis Child*. 1975; 129: 1393- 6.
46. Elefteriou F. Regulation of bone remodeling by the central and peripheral nervous system. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2008; 473: 231–6.
47. Elias AN, Carreon G, Vaziri ND, Pandian MR, Oveisi F. The pituitary-gonadal axis in experimental nephrotic syndrome in male rats. *J Lab Chin Med*.1992; 120: 949-54.
48. Faria CDC, Longui CA. Aspectos Moleculares da Sensibilidade aos Glicocorticóides. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006; 50(6): 983-95.
49. Feber J, Al-Matrafi J, Farhadi E, Vaillancourt R, Wolfish N. Prednisone dosing per body weight or body surface area in children with nephrotic syndrome—is it equivalent? *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 1027–31.
50. Feld S, Hirschberg R. Growth hormone, the insulin-like growth factor system, and the kidney. *Endocrine Reviews*. 1996; 17(5): 423-68.
51. Fernandez-Cancio M, Esteban C, Carrascosa A, Toran N, Andaluz P, Audi L. IGF-I and not IGF-II expression is regulated by glucocorticoids in human fetal epiphyseal chondrocytes. *Growth Hormone & IGF Research*. 2008; 18: 497–505.
52. Fisker S. Physiology and pathophysiology of growth hormone-binding protein: Methodological and clinical aspects. *Growth Hormone & IGF Research*. 2006; 16:1-28.
53. Fonseca V, Thomas M, Katrak A, Sweny P, Moorhead JF. Can urinary thyroid hormone loss cause hypothyroidism? *The Lancet*. 1991; 338: 475-6.
54. Foote KD, Brocklebank JT, Meadow SR. Height attainment in children with steroid- responsive nephrotic syndrome. *The Lancet*. 1985; 26: 917-9.

55. Francucci CM, Pantanetti P, Garrapa GG, Massi F, Arnaldi G, Mantero F. Bone metabolism and mass in women with Cushing's syndrome and adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002; 57: 587–93.
56. Frank SJ. Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor I, and Growth: Local Knowledge. *Endocrinology*. 2007; 148(4): 1486–8.
57. Freitas Frs, Capelo LP, O'shea PJ, Jorgetti V, Moriscot AS, Scanlan TS, Williams GR, Zorn TMT, Gouveia CHA. The Thyroid Hormone Receptor - Specific Agonist GC-1 Selectively Affects the Bone Development of Hypothyroid Rats. *Journal of bone and mineral research*. 2005; 20 (2): 294–304.
58. Freundlich M, Bourgoignie JJ, Zilleruelo G, Abitbol C, Canterbury JM, Strauss J. Calcium and vitamin D metabolism in children with nephrotic syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 1986; 108(3): 383-7.
59. Frey FJ, Odermatt A, Frey BM. Glucocorticoid-mediated mineralocorticoid receptor activation and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004; 13: 451–8.
60. Frohman LA, Kineman RD, Kamegai J, Park S, Teixeira LT, Coschigano KT, Kopchic JJ. Secretagogues and the somatotrope: signaling and proliferation. *Recent Prog Horm Res*. 2000; 55: 269-90.
61. Fuke Y, Endo M, Ohsawa I, Satomura A, Hidaka M, Fujita T, Ohi H. Implication of elevated serum IgE levels in minimal change nephrotic syndrome. *Nephron*. 2002; 91(4): 769–70.
62. Gafni RI, Baron J. Catch-up growth: possible mechanisms. *Pediatr Nephrol*. 2000; 14: 616–9.
63. Gafni RI, Weise M, Robrecht DT, Meyers JL, Barnes KM, De-Levi S, Baron J. Catch-Up Growth Is Associated with Delayed Senescence of the Growth Plate in Rabbits. *Pediatr Res*. 2001; 50: 618–23.
64. Garin EH; Grant MB; Silverstein JH. Insulin like growth factors in patients with active nephrotic syndrome. *Am J Dis Child*. 1989; 143(7): 865-7.
65. Garin EH. Circulating mediators of proteinúria in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2000; 14: 872–8.

66. Geer FR, Krebs NF and Committee on Nutrition- American Academy of pediatrics. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2006; 117(2): 578-85.
67. Genant HK, Cy WU, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993; 8: 1137-48.
68. Genant HK, Jergas M, Van Kuijk C (Eds.). Vertebral Fractures in Osteoporosis. San Francisco, CA, University of California. Osteoporosis Research Group, 1995.
69. Goltzman D. Studies on the mechanisms of the skeletal anabolic action of endogenous and exogenous parathyroid hormone. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2008; 473: 218–24.
70. Gonzalez L, Curto LM, Miquet JG, Bartke A, Turyn D, Sotelo AI. Differential regulation of membrane associated-growth hormone binding protein (MA-GHBP) and growth hormone receptor (GHR) expression by growth hormone (GH) in mouse liver. *Growth Hormone & IGF Research*. 2007; 17: 104–12.
71. Gourmelen M, Girard F, Binoux M. Serum somatomedin, insulin-like growth factor (IGF) and IGF carrier levels in patients with cushing's syndrome or receiving glucocorticoid therapy. *J. of Clin. Endocrinol and Met*. 1982; 54: 885-92.
72. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of Hand and Wrist*. 1959; 2^a ed. Stanford: Stanford University Press.
73. Grymonprez A, Proesmans W, Van Dyck M, Jans I, Goos G, Bouillon R. Vitamin D metabolites in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1995; 9: 278-81.
74. Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta A. Changing trends of histopathology in childhood nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*. 1999; 34: 646–50.
75. Gulati S, Godbole M, Singh U, Gulati K, Srivastava A. Are children with idiopathic nephrotic syndrome at risk for metabolic bone disease? *Am J Kidney Dis*. 2003; 41:1163–9.

76. Gulati S, Sharma RK, Gulati K, Singh U, Srivastava A. Longitudinal follow-up of bone mineral density in children with nephrotic syndrome and the role of calcium and vitamin D supplements. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 1598–603.
77. Haffner D, Tonshoff B, Blum WF, Vickers M, Siebler T, Cronin MJ, Baxter RC, Mehls O. Insulin-like growth factors (IGFs) and binding proteins, serum acid-labile subunit and growth hormone binding protein in nephrotic children. *Kidney Int*. 1997; 52(3): 802-10.
78. Haeffner A, Abbal M, Mytilineos J, Konrad M, Krammer I, Bouissou F, Opelz G, Schärer K. Oligotyping for HLA-DQA, -DQB, and -DPB in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1997; 11:291-5.
79. Hamill PV, Drizd TA, Johnson CL. National center for health statistics (NCHS) growth curves for children birth-18 years. *National Health Survey (United States)*. 1977; 155(11).
80. Haraldsson B, Nyström J, Deen WM. Properties of the Glomerular Barrier and Mechanisms of Proteinuria. *Physiol Rev*. 2008; 88: 451-87.
81. Hegarty J, Mughal MZ, Adams J, Webb NJA. Reduced bone mineral density in adults treated with high-dose corticosteroids for childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2005; 68: 2304-9.
82. Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM, Huysmans DA, Pieters GF, Sweep CF, Corstens FH, Kloppenborg PW. Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 2859–65.
83. Hinkes BG, Wiggins RC, Gbadegesin R, Vlangos CN, Seelow D, Nurnberg G, Garg P, Verma R, Chaib H, Hoskins B And Cols. Positional cloning uncovers mutation in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet*. 2006; 38:1397–405.
84. Hinkes BG. NPHS3: new clues for understanding idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23: 847–50.
85. Hirschberg R, Kaysen GA. Insulin-like growth factor I and its binding protein in the experimental nephrotic syndrome. *Endocrinology*. 1995; 136(4): 1565-71.
86. Hoenderop JGJ, Nilius B, Bindels RJM. Calcium Absorption Across Epithelia.

Physiol Rev. 2005; 85: 373–422.

87. Horber FF, Haymond MW. Human growth hormone prevents the protein catabolic side effects of prednisone in humans. *The J. Clin Invest.* 1990; 86: 265-72.
88. Huebner AK, Keller J, Catala-Lehnen P, Perkovic S, Streichert T, Emeson RB, Amling M, Schinke T. The role of calcitonin and α -calcitonin gene-related peptide in bone formation. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2008; 473: 210–7.
89. INTERNATIONAL STUDY OF KIDNEY DISEASE IN CHILDREN (ISKDC) Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics time of diagnosis. *Kidney Int.* 1978; 13:159–65.
90. INTERNATIONAL STUDY OF KIDNEY DISEASE IN CHILDREN (ISKDC) The primary nephrotic syndrome in children: identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr.* 1981; 98: 561–4.
91. INTERNATIONAL SOCIETY FOR CLINICAL DENSITOMETRY (ISCD) Pediatric Official Positions (Updated 2007).
92. Ito S, Kano K, Ando T, Ichimura T. Thyroid function in children with nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 1994; 8: 412-5.
93. Iwasaki Y, Morishita M, Asai M, Onishi A, Yoshida M, Oiso Y, Inoue K. Effects of hormones targeting nuclear receptors on transcriptional regulation of the growth hormone gene in the MtT/S rat somatotrope cell line. *Neuroendocrinology.* 2004; 79(5): 229-36.
94. Jian K, Ke-Min B, Bao-Lin W, Zhi Y, Xue-Wen P, Wei-Fen C. Increased production of interleukin 4 in children with simple Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Chinese Medical Journal.* 1994; 107 (5): 347-50.
95. Jin DK, Kohsaka T, Tanaka M, Abe J, Kobayashi N. Human leukocyte antigens in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Jpn.* 1991; 33: 709-13.
96. Juul A, Dalgaard P, Blum WF, Bang P, Hall K, Michaelsen KF, Muller J, Skakkebaek NE. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I,

IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 2534-42.

97. Karsenty G. Minireview: Transcriptional Control of Osteoblast Differentiation. *Endocrinology.* 2001; 142: 2731–3.
98. Karsenty G. The complexities of skeletal biology. *Nature.* 2003; 423: 316-8.
99. Kees-Folts D, Diamond JR. Relationship between hyperlipidemia, lipid mediators, and progressive glomerulosclerosis in the Nephrotic Syndrome. *Am J Nephrol.* 1993; 13: 365-75.
100. Kemper MJ, Wolf G, Muller-Wiefel DE. Transmission of glomerular permeability factor from a mother to her child. *N Engl J Med.* 2001; 344: 386–7.
101. Khosla S. Minireview: The OPG/RANKL/RANK System. *Endocrinology.* 2001; 142(12): 5050–5.
102. Kim H, Zhao H, Kitaura H, Bhattacharyya S, Brewer JA. Glucocorticoids suppress bone formation via the osteoclasto. *The Journal of Clinical Investigation.* 2006; 116 (8): 2152-60.
103. Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. *Nature.* 2003; 423: 332-6.
104. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, Mei Z, Curtin LR, Roche AF, Johnson CI. CDC growth charts: United States. *Adv Data.* 2000; (314):1-27.
105. Lam CN, Arneil GC. Long-term dwarfisng effects of corticosteroid treatment for childhood nephrosis. *Arch. Dis. Childh.* 1968; 43: 589-93.
106. Lam KS, Wong RL. Thyroid hormones regulate the expression of somatostatin receptor subtypes in the rat pituitary. *Neuroendocrinology.* 1999; 69(6): 460-4.
107. Lama G, Luongo I, Tirino G, Borriello A, Carangio C, Salsano ME. T-Lymphocyte Populations and Cytokines in Childhood Nephrotic Syndrome. *American Journal of Kidney Diseases.* 2002; 39 (5): 958-65.
108. Lee DY, Park SK, Kim JS. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding proteins in children nephrotic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(5): 1856-60.

109. Leonard MB, Feldman HI, Shults J, Zemel BS, Foster BJ, Stallings VA. Long-term, high-dose glucocorticoids and bone mineral content in childhood glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *N. Engl J. Med.* 2004; 351 9: 868-75.
110. Lettgen B, Jeken C, Reiners C. Influence of steroid medication on bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1994; 8: 667-70.
111. Leung K-C, Johannsson G, Leong GM, Ho KK. Estrogen Regulation of Growth Hormone Action. *Endocrine Reviews.* 2004; 25: 693–721.
112. Liu J, Leroith D. Insulin-Like Growth Factor I is essential for postnatal growth in response to growth hormone. *Endocrinology.* 1999; 140: 5178- 5184.
113. Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1985; 28:429-39.
114. Lorenzo JA, Canalis E, Raisz LG. Metabolic bone disease in: *Williams Textbook of Endocrinology*. Ed. W.B. Saunders Company. 2008; 11^a edição: Cap 28.
115. Luo j, murphy LJ. Dexamethasone inhibits growth hormone induction of insulin-like growth factor (IGF-I) messenger ribonucleic acid levels (mRNA) in hypophysectomized rats and reduces RNAm-IGF-I abundance in the intact rat. *Endocrinology.* 1989; 125: 165-71.
116. Macrae VE, Ahmed SF, Mushtaq T, Farquharson C. IGF-I signalling in bone growth: Inhibitory actions of dexamethasone and IL-1b. *Growth Hormone & IGF Research.* 2007; 17: 435–9.
117. Mahan JD. Applying the Growth Failure in CKD Consensus Conference: Evaluation and treatment algorithm in children with chronic kidney disease. *Growth Hormone & IGF Research.* 2006; 16(supl 1): S68–S78.
118. Mahan JD, Warady BA. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 917–30.
119. Malerba M, Bossoni S, Radaeli A, Mori E, Bonadonna S, Giustina A, Tantucci C. Growth hormone response to growth hormone-releasing hormone is reduced

in adult asthmatic patients receiving long-term inhaled corticosteroid treatment. *Chest*. 2005; 127: 515–21.

120. Manning PJ, Evans MC, Reid IR. Normal bone mineral density following cure of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992; 36: 229–34.
121. MARCONDES E. Desenvolvimento biológico: Crescimento. *Sociedade Brasileira de Pediatria*, 1994.
122. Martinelli Jr CE, Yateman ME, Cotterill AM, Moreira AC, Camacho-Hubner C. Correlation between cortisol and insulin-like growth factor-binding proteins (IGFBPs) under physiological conditions in children. *Clin Endocrinol*. 1999; 50: 767-74.
123. Martinelli Jr CE, Moreira AC. Relation between growth hormone and cortisol spontaneous secretion in children. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 1994; 41:117-21.
124. Martinelli Jr CE, Custódio RJ, Aguiar-Oliveira MH. Fisiologia do Eixo GH-Sistema IGF. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52(5): 717-25.
125. Martinelli Jr CE; Palhares HMC. Tratamento com hrGH da Baixa Estatura Induzida pelo Uso Crônico de Glicocorticóide em Crianças. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52(5): 809-17.
126. Marx J. How the glucocorticoids suppress immunity. *Science*. 1995; 270: 232-3.
127. Masuyama R, Stockmans I, Torrekens S, Van Looveren R, Maes C, Carmeliet P, Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D receptor in chondrocytes promotes osteoclastogenesis and regulates FGF23 production in osteoblasts. *J. Clin. Invest*. 2006; 116: 3150–9.
128. Matsuo K, Matsuo NI, Irie N. Osteoclast–osteoblast communication. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2008; 473: 201–209.
129. Mavras N, Rogol AD, Haymond MW, Veldhuis JD. Sex steroids, growth hormone, Insulin-like growth factor-1: neuroendocrine and metabolic regulation in puberty. *Hormone Research*. 1996; 45(1-2): 74-80.
130. Mayo KE, Miller T, Dealmeida V, Godfrey P, Zheng J, Cunha SR. Regulation of the pituitary somatotroph cell by GHRH and its receptor. *Recent Prog Horm Res*. 2000; 55: 237-66.

131. Menezes Filho HC, Setian N, Damiani D. Raquitismos e metabolismo ósseo. *Pediatria (São Paulo)*. 2008; 30(1): 41-55.
132. National Kidney Foundation. NKF/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42: S1–S202.
133. Navarro VM, Castellano JM, García-Galiano D, Tena-Sempere M. Neuroendocrine factors in the initiation of puberty: The emergent role of kisspeptin. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007; 8: 11–20.
134. Norris AJ, Stirland JA, McFerran DW, Seymour ZC, Spiller DG, Loudon ASI, White MRH, Davis JRE. Dynamic Patterns of Growth Hormone Gene Transcription in Individual Living Pituitary Cells. *Mol. Endocrinol*. 2003; 17: 193-202.
135. Morin D, Kotzky PO, Valehc H. Measurement of bone mineral content by dual photon absorptiometry in children with nephrotic syndrome treated with corticosteroid therapy over a long period. *Pediatr. Nephrol*. 1992; 6:123- 30.
136. Morris HG, Jorgensen JR, Elrick H, Goldsmith RE. Metabolic effects of human growth hormone in corticosteroid-treated children. *The J. Clin. Invest*. 1968; 47: 436-51.
137. Motoyama O, Iitaka K. Final height in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatrics International*. 2007; 49: 623–5.
138. Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Primary Glomerular Disease in: *Brenner and Rector's: The Kidney*. Ed Saunders. 2007; 8th ed: cap 30.
139. Neuhaus TJ, Wadhwa M, Callard R, Barratt TM. Increased IL-2, IL-4 and interferon-gamma (IFN- γ) in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clinical and Experimental Immunology*. 1995; 100: 475-9.
140. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, Heger S, Roth C, Parent A-S, Matagne V, Mungenast AE. The neuroendocrine regulation of puberty: Is the time for a systems biology approach? *Endocrinology*. 2006; 147: 1166–74.
141. Ojeda SR, Roth C, Mungenast A, Heger S, Mastronardi C, Parent AS, Lomniczi A, Jung H. Neuroendocrine mechanisms controlling female puberty: New approaches and new concepts. *Int J Androl*. 2006; 29: 256–63.

142. Orellana JDY, Santos RV, Coimbra Jr. CEA, Leite MS. Anthropometric evaluation of indigenous Brazilian children under 60 months of age using NCHS/1977 and WHO/2005 growth curves. *J Pediatr (Rio J)*. 2009; 85(2):117-21.
143. Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, Mowinckel P, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Incidence of vertebral deformities in 255 female rheumatoid arthritis patients measured by morphometric X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int*. 2005 ; 16: 35-42.
144. Pagani F, Francucci CM, Moro L. Markers of bone turnover: biochemical and clinical perspectives. *J. Endocrinol. Invest*. 2005; 28 (Supl 10): 8-13.
145. Palmer BF, Alpern RJ. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 1997; 51(59): s21-s27.
146. Patschan D, Loddenkemper K, Buttgereit F. Molecular Mechanisms of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Bone*. 2001;29: 498 –505.
147. Parker EA, Hegde A, Buckley M, Barnes KM, Baron J, Nilsson O. Spatial and temporal regulation of GH-IGF-related gene expression in growth plate cartilage. *Journal of endocrinology*. 2007; 194: 31-40.
148. Pereira RC, Blanquaert F, Canalis E. Cortisol Enhances the Expression of mac25/Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-Related Protein-1 in Cultured Osteoblasts. *Endocrinology*. 1999; 140: 228–32.
149. Polito C, Greco N, Opallo A, Cimmaruta E, La Manna A. Alternate-day steroids affect carpal maturation more than radius, ulna and short bones. *Pediatr Nephrol*. 1994; 8: 480-2.
150. Polito C, La Manna A, Todisco N, Cimmaruta E, Sessa G, Pirozzi M. Bone mineral content in nephrotic children on long-term, alternate-day prednisone therapy. *Clinic. Pediatr*. 1995; 34(5): 234-6.
151. Polito C, Oporto MR, Totino SF, La Mamna A. Normal growth of nephrotic children during long-term alternate-day prednisone therapy. *Acta Paediatr Scand*. 1986; 75: 245-50.
152. Polito C, Di-Toro R. Delayed pubertal growth spurt in glomerulopathic boys receiving alternate-day prednisone. *Child Nephrol Urol*. 1992; 12(4): 202-7.

153. Preece MA, Law CM, Davies PSW. The growth of children with chronic paediatric disease. *Clin in Endocrinol and Met.* 1986; 15(3): 453-477.
154. Radhakrishnan J, Appel AS, Valeri A, Appel GB. The nephrotic syndrome, lipids, and risk factors for cardiovascular disease. *Am. J. of kidney Dis.* 1993; 22(1): 135-42.
155. Rajkumar K, Dheen T, Krsek M, Murphy LJ. Impaired estrogen action in the uterus of insulin-like growth factor binding protein-1 transgenic mice. *Endocrinology.* 1996; 137: 1258 – 64.
156. Rauch F, Schoenau E. The developing bone: slave or master of its cells and molecules? *Pediatr Res.* 2001; 50: 309–14.
157. Rees L, Greene SA, Adlard P, Jones J, Haycock GB, Rigden SPA, Preece M, Chantler C. Growth and endocrine function in steroid sensitive nephrotic syndrome. *Arch of Dis in Child.* 1988; 63: 484-90.
158. Rees L, Chantler C. Growth and endocrine function in children receiving long-term steroid therapy for renal disease. *Acta Paediatr Scand. Suppl.* 1990; 366: 93-6.
159. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. in: *Williams Textbook of Endocrinology.* Ed. W.B. Saunders Company. 2008; 11^a edição: Cap 23.
160. Rosicka M, Krsek M, Jarkovska Z, Marek J, Schreiber V. Ghrelin – a new endogenous growth hormone secretagogue. *Physiol Res.* 2002; 51: 435-1.
161. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics.* Ed Duxbury (NewYork).1995; 4th ed.
162. Ruth EM, Kemper MJ, Leumann EP, Laube GF, Thomas J. Neuhaus TJ. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome. *The Journal of Pediatrics.* 2005: 202-7.
163. Saha MT, Laippala P, Lenko HL. Normal growth of prepubertal nephrotic children during long-term treatment with repeated courses of prednisone. *Acta Paediatr.* 1998; 87(5): 545-8.
164. Sai
n-Van Der Velden MG, Kaysen GA, Barrett HA, Stellaard F, Gadelaa MM, Voorbij HA, Reijngoud D, Rabelink TJ. Increased VLDL in nephrotic patients

results from a decreased catabolism while increased LDL results from increased synthesis. *Kidney Int.* 1998; 53: 994-1001.

165. Saxena S, Andal A, Sharma S, Chandra M, Saxena Rk, Saxena HMK. Immune status of children suffering from minimal change nephrotic syndrome. *Indian j. Pathol. Microbiol.* 1992; 35 (3): 171-9.
166. Saxena S, Mittal A, Andal A. Pattern of interleukins in minimal-change nephrotic syndrome of childhood. *Nephron.* 1993; 65: 56-61.
167. Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, Baldwin AS. Role of transcriptional activation of $I\kappa B\alpha$ in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science.* 1995; 270: 283-6.
168. Senaris RM, Lago F, Coya R, Pineda J, Dieguez C. Regulation of hypothalamic somatostatin, growth hormone-releasing hormone, and growth hormone receptor messenger ribonucleic acid by glucocorticoids. *Endocrinology.* 1996; 137: 5236-41.
169. Shalhoub RJ. Pathogenesis of Lipoid Nephrosis: a Disorder of T-Cell function. *The Lancet.* 1974; 7: 556-60.
170. Shu K, Lian J, Yang Y, Lu Y, Wang J. Serum IgE in primary glomerular diseases and its clinical significance. *Nephron.* 1988; 49: 24-9.
171. Silva JMP, Oliveira EA, Marino VSP, Oliveira JS, Torres RM, Ribeiro ALP, Simal CRJ, Ribeiro MCA. Premature acute myocardial infarction in a child with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2002; 17: 169–72.
172. Silverstein DM, Craver RD. Mesangial hypercellularity in children: presenting features and outcomes. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23(6): 921-8.
173. Singer FR, Eyre DR. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2008; 75 (10): 739-50.
174. Soliman AT, Madina Eh, Abdel-Fattah M, El Zalanany M, Asfour M, Morsi MR. Nocturnal growth hormone (GH) secretion and response to clonidine provocation in children before and after long-term prednisone therapy. *J. of Trop. Pediatr.* 1995; 41(6): 344-7.

175. Sotiropoulos A, Ohanna M, Kedzia C, Menon Rk, Kopchick JJ, Kelly PA, Pende M. Growth hormone promotes skeletal muscle cell fusion independent of insulin-like growth factor 1 up-regulation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103: 7315–20.
176. Srivastava T, Simon SD, Alon US. High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol*. 1999; 13:13–18.
177. St-Arnaud R. The direct role of vitamin D on bone homeostasis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2008; 473: 225-30.
178. Stewart PM. The adrenal cortex. in: Kronenberg: *Williams Textbook of Endocrinology*. Ed Saunders, 2008; 11th. Ed: cap 14.
179. Stevens DA, Williams GR. Hormone regulation of chondrocyte differentiation and endochondral bone formation. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 1999; 151: 195–204.
180. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for height of parents. *Arch Dis Child*. 1970; 45: 755-62.
181. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch. of Dis. in Child*. 1976; 51:170-9.
182. Tanner JM. A History of the Study of Human Growth. Cambridge University Press (London). 1981.
183. Tanner JM. Normal growth and techniques of growth assessment. *Clin in Endocr and Met*. 1986; 15(3): 411-49.
184. Tanner JM. The use and abuse of growth standards. In: Falkner F, Tanner JM. *Human Growth*. New York:Plenum, 2^a ed. 1986; 3: 95-112.
185. Tanner JM. Auxology in: Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ. *The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders*. Ed. Springfield IL: Charles C. Thomas. 1994: 137-192.
186. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science*. 2000; 289:1504–8.

187. Thakore JH, Dinan TG. Growth hormone secretion: the role of glucocorticoids. *Life Sciences*. 1994; 55(14): 1083-99.
188. Unterman TG, Phillips LS. Glucocorticoid effects on somatomedins and somatomedin inhibitors. *J. of Clin. Endocrinol. and Met.* 1985; 61(4): 618-26.
189. Van Der Eerden BCJ, Karperien M, Wit JM. Systemic and Local Regulation of the Growth Plate. *Endocr. Rev.* 2003; 24: 782 – 801.
190. Venken K, Callewaert F, Boonen S, Vanderschueren D. Sex hormones, their receptors and bone health. *Osteoporos Int.* 2008; 19(11): 1517-25.
191. Yanagisawa M, Suzuki N, Mitsui N, Koyama Y, Otsuka K, Shimizu N. Effects of compressive force on the differentiation of pluripotent mesenchymal cells. *Life Sciences*. 2007; 81: 405–12.
192. Yang D, Singh R, Divieti P, Guo J, Bouxsein ML, Bringham FR. Contributions of parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor signaling pathways to the anabolic effect of PTH on bone. *Bone*. 2007; 40: 1453–61.
193. Zelzer E, Olsen BR. The genetic basis for skeletal diseases. *Nature*. 2003; 423: 343-8.
194. Zeferino AMB, Barros Filho AA, Bettiol H, Barbieri MA. Acompanhamento do crescimento. *Jornal de Pediatria*. 2003; 79, Supl.1: S23-S32.
195. Webster JI, Tonelli L, Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 2002; 20: 125–63.
196. Weng FL, Shults J, Herskovitz RM, Zemel BS, Leonard MB. Vitamin D insufficiency in steroid-sensitive nephrotic syndrome in remission. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: 56–63.
197. Wetterau LA, Moore MG, Lee K, Shim ML, Cohen P. Novel aspects of the insulin-like growth factor binding proteins. *Molecular genetics and metabolism*. 1999; 68: 161–181.
198. World Health Organization (WHO). Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age,

weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization. 2006; pp 312.