



Avaliação da densidade mineral óssea em crianças com dermatite atópica moderada ou grave

Bone mineral density in children with moderate or severe atopic dermatitis

Ariana C. Yang, MD, PhD¹, Vanessa R.A. Penterich, MD, PhD¹, Rosa M.R. Pereira, MD, PhD², Liliam Takayama, BSc², Marise Lazaretti-Castro, MD, PhD³, Jorge Kalil, MD, PhD¹, Fábio F.M. Castro, MD, PhD¹

RESUMO

Objetivo: Determinar o impacto da Dermatite Atópica (DA) no estado nutricional e metabolismo ósseo em crianças. **Métodos:** Quarenta e nove crianças com DA moderada ou grave (4-12 anos) e 48 crianças saudáveis foram avaliadas por z-escore altura/idade, z-escore peso/idade, z-escore IMC, duração e gravidade da doença, uso de Glicocorticoides (GC) tópico e parâmetros ósseos. Conteúdo mineral ósseo (CMO), densidade mineral óssea (DMO) e z-escores foram medidos por absorptometria de dupla emissão de raios-X (DXA). Níveis séricos de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, cortisol e telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo 1 (CTX), e níveis plasmáticos de 25 hidroxivitamina D (25OHD) e hormônio da paratireoide (PTH), foram determinados. **Resultados:** Crianças com DA apresentaram menor altura para idade quando comparadas às crianças controle ($p = 0,007$). Menor CMO em coluna lombar [16,5 (6,4) vs. 19,8 (8,3)g, $p = 0,027$] e fêmur total [12,2 (4,0) vs. 14,2 (5,0)g, $p = 0,029$] foi encontrado em crianças com DA. Níveis de CTX foram menores em pacientes com DA [1,36 (0,59) vs. 1,67 (0,79)ng/mL, $p = 0,026$] e tendência a níveis mais baixos de fosfatase alcalina foi observada em crianças com DA [228 (75,3) vs. 255 (70,7) ng/mL, $p = 0,074$]. Crianças com DA apresentaram níveis mais baixos de cortisol que crianças saudáveis [9,06 (4,8) 10,57 vs. (4,9), $p = 0,061$], sem diferença significativa. **Conclusões:** Redução em altura para idade, remodelamento ósseo e conteúdo mineral ósseo em crianças com DA moderada ou grave poderia estar associada a fatores incluindo determinantes genéticos, baixa exposição solar, inflamação crônica e uso crônico do GC tópico.

Descritores: Dermatite atópica, densidade óssea, criança, estado nutricional, glicocorticoide.

ABSTRACT

Objective: To determine the impact of atopic dermatitis (AD) on nutritional status and bone metabolism parameters in children. **Methods:** Forty-nine children with moderate to severe AD (4-12 years old) and 48 healthy children were assessed using height/age z-scores, weight/age z-scores, body mass index z-scores, disease activity and severity, topical use of glucocorticoids (GC), and bone parameters. Bone mineral content (BMC), bone mineral density (BMD), and z-scores were measured using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Serum levels of calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, cortisol, and carboxy terminal telopeptide of type 1 collagen (CTX), and plasma levels of 25 hydroxy vitamin D (25OHD) and parathyroid hormone, were determined. **Results:** AD children presented lower height/age z-score, as compared to controls ($p = 0.007$). Lower BMC at lumbar spine [16.5(6.4) vs. 19.8(8.3)g, $p = 0.027$] and total femur [12.2(4.0) vs. 14.2(5.0)g, $p = 0.029$] was found in AD children. CTX levels were lower in AD patients, as compared to healthy children [1.36(0.59) vs. 1.67(0.79)ng/mL, $p = 0.026$] and a trend to lower levels of alkaline phosphatase was observed in AD children [228(75.3) vs. 255(70.7)ng/mL, $p = 0.074$]. Children with AD presented lower levels of serum cortisol in comparison to the healthy group [9.06(4.8) vs. 10.57(4.9), $p = 0.061$], without statistical significance. **Conclusions:** Reduced height for age, BMD, and bone turnover in children with moderate to severe AD could be associated with genetic determinants, insufficient sun exposure, chronic inflammation, and chronic use of topical GC.

Keywords: Atopic dermatitis, bone density, children, nutritional status, glucocorticoid.

¹ Disciplina de Alergia e Imunologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP.

² Disciplina de Reumatologia, FMUSP, São Paulo, SP.

³ Departamento de Endocrinologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.

Correspondência para:

Ariana C. Yang
E-mail: arianacy@usp.br

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

Submetido em 13.12.2012, aceito em 14.11.2013.

Fontes de financiamento: Instituto de Investigação do Milênio em Imunologia/iii-INCT; Coordenação Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); Conselho Nacional de Ciência e Tecnologia (CNPq).

Este trabalho foi vencedor do Prêmio Oswaldo Seabra do XXXVIII Congresso Brasileiro de Alergia e Imunopatologia 2011.

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença crônica da pele, de caráter inflamatório, caracterizada por episódios recorrentes de eczema, acompanhada de prurido, liquenificação, escoriação e crostas, evoluindo com períodos de exacerbação e remissão. Esta condição é comum na infância e resulta em morbidade significativa e comprometimento da qualidade de vida. A DA resulta de uma interação complexa entre falhas na função da barreira cutânea natural, alterações imunológicas, predisposição genética, e agentes ambientais e infecciosos^{1,2}. A prevalência de DA aumentou nos últimos 30 anos; estima-se que 10 a 20% das crianças e 1 a 3% dos adultos em países desenvolvidos são afetados pela doença¹.

O tratamento da DA visa diminuir o prurido, reparar a pele, tratar a infecção e reduzir a inflamação. Assim, um manejo de sucesso depende de várias medicações². O uso de glicocorticoides tópicos (GC) representa a base do tratamento, controlando a inflamação, com efeitos imunossupressores e antiproliferativos. Existe uma grande gama de GC acessíveis aos pacientes, que variam de baixa (hidrocortisona) a alta potência (betametasona). Apesar de eficazes no controle da doença, os GC podem raramente apresentar efeitos adversos sistêmicos, incluindo retardo do crescimento em crianças, redução da densidade óssea e supressão do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal. Estes efeitos podem ocorrer em crianças que usam GC por longo período^{1,3}.

A mineralização óssea, com formação de novo tecido ósseo, ocorre principalmente na infância e em pré-púberes, e qualquer falha nesse processo pode levar a baixa massa óssea, e resultar em osteoporose ou outras alterações ósseas futuras⁴. Vários fatores podem ser associados ao processo de desenvolvimento da osteoporose em doenças imuno-inflamatórias como o tempo, a gravidade da doença, imobilização, atividade física, nutrição e uso prolongado de GC⁵⁻⁷. Entretanto, ainda não foi encontrada uma associação positiva entre o uso de GC tópico e o decréscimo na densidade mineral óssea (DMO) em crianças⁸⁻¹⁰.

A absorção de dupla emissão de raios-X (DXA) é método preciso, rápido e de baixa radiação, e tem sido utilizada em diversos estudos da DMO e composição corporal em pacientes crônicos^{8,10-12}. Alguns marcadores ósseos podem ser medidos no soro para ajudar a detectar o risco de baixa massa óssea em crianças. A fosfatase alcalina (FA) é uma enzima envolvida na regulação da mineralização óssea, e está presente na membrana do osteoblasto¹³. Os marcadores de reabsorção óssea são produtos da degradação do colágeno tipo 1, principalmente peptídeos e pequenas moléculas que não foram reutilizadas na síntese de novo colágeno. O mais utilizado na prática clínica é telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo 1 (CTX)^{14,15}.

Visto que doenças crônicas e uso prolongado de GC tendem a comprometer componentes da massa óssea, o objetivo deste estudo foi determinar o impacto da DA sobre o estado nutricional e o metabolismo ósseo em crianças, comparando crianças com DA moderada ou grave a grupo controle de crianças saudáveis.

SUJEITOS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, com corte transversal, com desenho caso-controle. O estudo foi aprovado pelo conselho da ética de nossa Instituição. Termo de consentimento livre-esclarecido foi assinado por todos os participantes.

Pacientes

A amostra de pacientes foi selecionada por conveniência, durante o período de março de 2009 até julho de 2010. A seleção dos participantes envolveu os seguintes critérios de inclusão: Dermatite Atópica (DA) diagnosticada pelos critérios de Hannifin & Hajka¹⁶; escore de gravidade da dermatite atópica (SCORAD) Index ≥ 2.517 ; idade entre 4-12 anos; não ter atingido a maturidade sexual, segundo os critérios de Tanner¹⁸; estar em uso contínuo de glicocorticoides tópicos (GC) por pelo menos um ano; e não estar usando GC sistêmico. Quarenta e nove crianças com DA, entre 4 a 12 anos, preencheram todos os critérios e assinaram o Termo de Consentimento.

O grupo controle consistiu de 48 crianças saudáveis, recrutadas das famílias dos pacientes com DA (primos ou irmãos), a fim de minimizar as diferenças em alguns dos fatores de risco para osteoporose, como estilo de vida, nutrição e fatores constitucionais e genéticos.

Causas secundárias de baixa massa óssea foram inicialmente descartadas em pacientes e controles, como a história clínica de má absorção, insuficiência renal ou hepática, hipertireoidismo ou hipotireoidismo, tabagismo, uso de GC (por controles) e uso de drogas que causem supressão do metabolismo ósseo.

Coleta de dados

Todos os indivíduos foram entrevistados com a ajuda de seus pais através da utilização de um questionário estruturado. Dados demográficos e antropométricos de pacientes e controles foram obtidos através de entrevista e exame físico, onde as variáveis coletadas foram: idade em anos, peso em quilogramas, altura em centímetros, estágio puberal de Tanner (mama, genitália masculina e pelos pubianos), uso tópico de GC, duração da doença, hábitos de exposição ao sol e escore de atividade física. O escore de atividade física foi avaliado por meio de

questionário retrospectivo validado para a população brasileira¹⁹.

Estado nutricional

Altura e peso foram medidos com a criança em posição ereta, sem sapatos. Crescimento e estado nutricional foram avaliados segundo os z-escores da Organização Mundial de Saúde (OMS)^{20,21} de peso para idade, estatura para idade, e Índice de Massa Corporal (IMC). Um z-escore ≤ -2 desvios padrão de peso para idade, estatura para a idade, ou IMC representa desnutrição moderada a grave.

Densidade mineral óssea (DMO)

A DMO foi medida por absorptometria de dupla emissão de raios-X (*dual X-ray absorptiometry*, DXA) utilizando equipamento Hologic (Hologic Inc. Bedford, MA, EUA, modelo Discovery®) nas seguintes regiões: coluna lombar, fêmur total e corpo inteiro. A baixa DMO para a idade cronológica foi definida por um z-escore ≤ -2 desvios padrão²². Os coeficientes de variação para DMO no Laboratório de Investigação Médica de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, onde os exames foram realizados, foram de 0,7% para coluna lombar (L1-L4), 1,5% para colo do fêmur e 1,2% para o corpo todo.

Avaliação laboratorial

As amostras de sangue para análise foram coletadas antes das 10 horas da manhã, com os sujeitos em jejum de 12 horas. Foram dosados os níveis séricos de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina (FA) e cortisol, utilizando métodos padrão do Laboratório Central de Análises Clínicas da nossa Instituição.

O marcador de reabsorção óssea telopeptídeo carboxiterminal de colágeno tipo 1 (CTX) foi dosado no soro, por ELISA (sistemas de diagnóstico, Serum Crosslaps CTX ELISA REF AC-02F1 Boldon, Reino Unido). O hormônio da paratireoide (PTH) foi dosado no plasma por ensaio imunoradiométrico (DIAsource, hPTH-120 min-IRMA KIP 1491 Nivelles, Bélgica). A dosagem de 25 hidroxivitamina D (25OHD) foi realizada no plasma por radioimunoensaio (DiaSorin, referência: 68100E, Stillwater, Minnesota, EUA). Deficiência de vitamina D foi definida como um nível sérico 25OHD menor que 20 ng/mL.

Análise estatística

Os dados com distribuição numérica e contínua foram apresentados em média e desvio padrão. Os dados categóricos foram apresentados por frequência absoluta (n) e relativa (%). A comparação entre os grupos foi feita pelo teste *t* para medidas independentes no caso das

variáveis numéricas com distribuição normal. Para isso, os parâmetros foram testados quanto à normalidade dos dados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Em casos em que o resultado do teste indicou que os dados não tinham distribuição normal, foi aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney para a comparação dos grupos. O nível de significância foi considerado para valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características gerais da população estudada

As características clínicas e antropométricas dos pacientes com DA e do grupo controle estão apresentadas na Tabela 1. A média de idade dos pacientes e controles foi de 7,8 (2,2) e 8,1 (2,3) anos, respectivamente ($p = 0,374$). A distribuição por sexo foi semelhante nos dois grupos ($p = 0,363$). O z-escore de altura para idade foi significativamente menor em crianças com DA quando comparadas às do grupo controle ($p = 0,007$). O z-escore do peso para idade e do IMC não foi diferente entre os grupos ($p = 0,373$ e $p = 0,605$, respectivamente). Sobre o estágio de maturação sexual de Tanner, 100% dos pacientes com DA e indivíduos controle foram considerados pré-púberes (estágio 1 ou 2 para mama em meninas, genitália masculina e de pelos pubianos).

A Tabela 2 apresenta os resultados de exposição solar, atividade física e tempo de tratamento e de doença. O tempo de exposição solar foi menor em pacientes com DA do que no grupo controle, nos dois parâmetros analisados ($p = 0,003$ e $p = 0,001$). O escore de atividade física não apresentou diferença significativa entre os grupos ($p = 0,870$). A duração média da doença foi de 4,5 (2,01) anos, e o tempo de uso tópico de GC foi de 3,9 (1,81) anos. No momento da inclusão, os pacientes tinham doença de pele ativa, indicada por índice médio de SCORAD de 50,69 (18,07).

Densidade mineral óssea

A Tabela 3 mostra que o conteúdo mineral ósseo (CMO) foi menor nos pacientes com DA em comparação ao grupo controle na coluna lombar [16,5 (6,4) vs. (19,8 (8,3) g, $p = 0,027$] e no fêmur total [12,2 (4,00) vs. 14,4 (5,0) g, $p = 0,029$]. Além disso, a densidade mineral óssea (DMO) no fêmur total ($p = 0,042$) e o z-escore ($p = 0,043$) foram inferiores em pacientes com DA em comparação ao grupo controle (Figuras 1 e 2).

Como mostra a Figura 2, houve dois casos de pacientes com DA e z-escore < -2 para fêmur total, indicando baixa massa óssea. Um destes pacientes era do sexo feminino, com 10 anos de idade e índice SCORAD de 61, portanto classificado como DA grave. Estava em uso de GC tópico por pelo menos seis anos consecutivos, com

uso intermitente mas frequente; não usava qualquer GC sistêmico e relatava ter alergia alimentar a ovo. Apresentava um z-escore altura para a idade -1,24, com exposição ao sol por 30 minutos por dia. Os seus níveis séricos de cálcio (10,6 mg/dL) e 25O HD (31,5 ng/mL) foram considerados normais. O outro paciente era do sexo masculino, com 12 anos de idade, com DA moderada (SCORAD = 40). Usava GC tópico continuamente por pelo menos sete anos, sem uso de GC sistêmico, e não apresentava alergia alimentar. Além do z-escore < -2 para fêmur total, este paciente também apresentou uma baixa massa óssea para a idade cronológica no corpo inteiro (z-escore = -2,2). Ele relatou expor-se ao sol em uma frequência alta, cerca de três horas por

dia. Análise sanguínea revelou baixos níveis séricos de cálcio (7,6 mg/dL), 25O HD normal (28,8 ng/mL) e CTX igual a 1,55 ng/mL.

Parâmetros laboratoriais

Resultados dos parâmetros laboratoriais são apresentados na Tabela 4. Os níveis séricos médios de cálcio, fósforo, PTH e 25OHD foram semelhantes entre pacientes com DA e crianças controle. Considerando a distribuição destes parâmetros, 6 (12,7%) crianças com DA apresentaram níveis de cálcio abaixo do normal esperado (9 mg/dL), e no grupo controle apenas 3 (7,5%) apresentavam níveis insuficientes. Uma das crianças com

Tabela 1 - Características demográficas, antropométricas e estado nutricional (z-escore), em pacientes com dermatite atópica (DA) e grupo controle. Dados expressos em média e desvio padrão

	DA (n = 49)	Controle (n = 48)	p*
Dados demográficos			
Idade (anos)	7.8 (2.2)	8.1 (2.3)	0.374
Sexo (M/F)	21/28	25/23	0.363
Características antropométricas			
Peso (Kg)	29.2 (9.0)	30.6 (9.2)	0.453
Altura (m)	1.25 (0.15)	1.29 (0.14)	0.108
Estado nutricional (z-escore)			
Peso para idade	0.33 (1.02)	0.56 (1.08)	0.373
Altura para idade	-0.85 (1.13)	-0.21 (1.20)	0.007
IMC	0.95 (1.32)	0.81 (1.32)	0.605

* Teste t.

Tabela 2 - Tempo de exposição solar, escore de atividade física, tempo de tratamento (anos) em pacientes com dermatite atópica (DA) e grupo controle. Dados expressos em média e desvio padrão

	DA (n = 49)	Controle (n = 48)	p*
Exposição solar			
Dias/semana	4.9 (2.5)	6.2 (1.6)	0.003
Minutos/dia	81.6 (76.9)	489.9 (590.9)	0.001
Atividade física			
Escore	23.9 (14.6)	22.7 (12.8)	0.870
Tratamento (anos)			
Duração do tratamento da DA	4.5 (2.01)	-	-
Glicocorticoide tópico	3.9 (1.81)	-	-

* Teste t.

DA que apresentou o mais baixo nível de cálcio sérico (7,6 mg/dL) também foi considerada como tendo um baixo conteúdo de baixa massa óssea no fêmur total e no corpo inteiro.

Nos pacientes com DA a fosfatase alcalina tendeu a ser menor do que no grupo controle [228 (75,3) vs. 255 (70,7) U/L, $p=0,074$]. O marcador do metabolismo ósseo CTX foi significativamente mais baixo no grupo DA em relação ao controle [1,36 (0,59) vs. 1,67 (0,79) ng/mL, $p=0,026$] (Tabela 4).

Ao considerar-se a média da dosagem de 25OHD, observou-se uma tendência a níveis séricos mais baixos nas crianças do grupo com DA em relação aos controles. A deficiência de 25OHD (< 20 ng/mL) foi encontrada em 19 dos 49 (38,8%) pacientes com DA, e em 11 das 48 (22,9%) crianças controle. Quando se considera a distribuição, foi encontrada uma diferença significativa

entre as crianças com DA e controles ($p=0,02$). Quanto ao cortisol sérico, encontrou-se uma tendência a níveis mais baixos em pacientes com DA em comparação com controles [9,06 (4,8) 10,57 vs. (4,9) $\mu\text{g/dL}$, $p=0,061$].

DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo determinar o estado nutricional, e estudar o metabolismo ósseo em crianças com DA moderada ou grave em comparação com crianças saudáveis. Características demográficas e antropométricas de ambos os grupos foram semelhantes, aumentando o poder da análise resultados.

O grupo de crianças com DA estudado mostrou um z-escore de altura para idade significativamente menor do que as crianças saudáveis, mas, em média, ainda dentro da faixa considerada normal na população. No entanto, cinco crianças com DA apresentaram z-escore < -2 de altura para idade, e usavam em média GC tópico por 5,4 anos.

Existem poucos estudos avaliando o estado nutricional de crianças com dermatite atópica. O primeiro, realizado na Itália, com crianças menores de 4 anos de idade mostrou uma diferença significativa no índice de altura para a idade, e crianças com DA foram menores quando comparadas com crianças saudáveis²³. O segundo estudo foi realizado com 21 crianças, com idade média de 8,1 anos, com diagnóstico de DA moderada ou grave, mas não foi encontrada nenhuma diferença significativa no índice de altura para idade das crianças com DA em comparação ao grupo controle, mesmo quando relacionados com o uso de GC tópicos, sugerindo que o uso GC não estava diretamente envolvido no crescimento destas crianças²⁴.

A exposição ao sol e a atividade física podem afetar a síntese de vitamina D e a formação óssea²⁵. No presente estudo, não houve diferença no escore de atividade física entre crianças com DA e grupo controle. Considerando que o instrumento utilizado para avaliar a atividade física pode atingir uma pontuação máxima de 143 pontos, a mediana de 20 pontos encontrada nesta população mostra que ambos os grupos praticavam pouca atividade física. O tempo de exposição ao sol teve uma diferença significativa, sendo menor em pacientes com DA do que nos controles, sugerindo que as crianças com DA praticam menos atividades ao ar livre e isto poderia afetar a síntese de vitamina D e, portanto, a mineralização óssea.

Embora existam poucos estudos sobre os efeitos adversos do uso prolongado de GC tópico, sabe-se que esta droga poderia influenciar o processo de remodelamento ósseo^{3,26}. Na DA, GC tópicos são a principal escolha para tratar as agudizações do eczema. A quantidade de GC utilizado depende da frequência da exacerbação

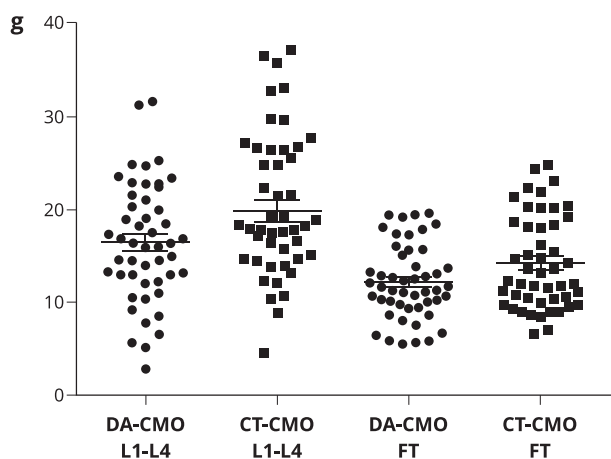


Figura 1 - Distribuição do conteúdo mineral ósseo (CMO) na coluna lombar (L1-L4) e no fêmur total em crianças com dermatite atópica (DA) e no grupo controle (CT)

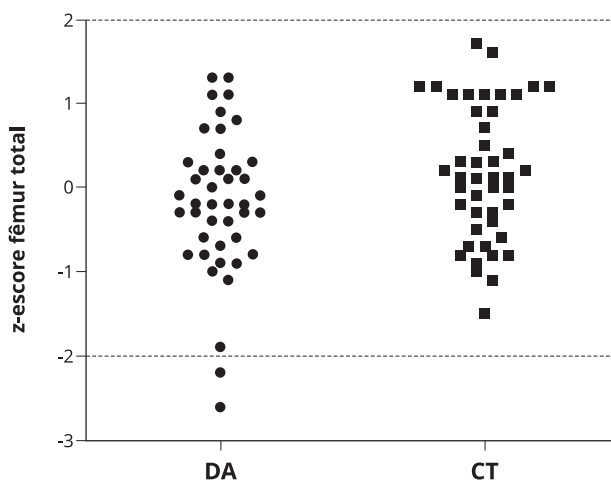


Figura 2 - Distribuição do z-escore do fêmur total em crianças com dermatite atópica (DA) e grupo controle (CT)

dos sintomas, e do número, extensão e gravidade das lesões, bem como da potência do GC utilizado. Todos esses fatores podem influenciar os efeitos sistêmicos da droga. No presente estudo, foram incluídos os pacientes com doença moderada ou grave que faziam uso frequente de GC tópicos, e, portanto, estavam suscetíveis aos efeitos metabólicos do medicamento como a supressão do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal e sobre a massa óssea.

A coluna lombar tem o tipo de osso trabecular, enquanto o resto do corpo possui mais osso cortical.

No presente estudo, encontrou-se menor conteúdo mineral ósseo na coluna lombar em crianças com DA. Este achado está de acordo com os estudos na literatura que analisaram a massa óssea de crianças com DA^{8,9}. Os resultados de CMO, DMO e z-escore do fêmur total mostraram valores diminuídos nas crianças com DA em relação ao grupo controle, sugerindo que o osso cortical também pode ser afetado em doenças crônicas em que há necessidade de usar GC tópico por longo período³.

Embora os níveis séricos de cálcio não tenham sido diferentes entre os grupos estudados, é interessante

Tabela 3 - Conteúdo mineral ósseo (CMO), densidade mineral óssea (DMO) e z-escore na coluna lombar (L1-L4), fêmur total, e de corpo inteiro, em pacientes com dermatite atópica (DA) e grupo controle. Dados expressos em média e desvio padrão

	DA (n = 49)	Controle (n = 48)	p*
CMO – L1-L4 (g)	16.5 (6.4)	19.8 (8.3)	0.027
DMO – L1-L4 (g/cm ²)	0.59 (0.06)	0.61 (0.07)	0.157
z-escore – L1-L4	0.22 (0.88)	0.38 (0.97)	0.393
CMO – fêmur total (g)	12.2 (4.0)	14.2 (5.0)	0.029
DMO – fêmur total (g/cm ²)	0.66 (0.08)	0.70 (0.09)	0.042
z-escore – fêmur total	-0.19 (0.85)	0.17 (0.80)	0.043
CMO – corpo inteiro (g)	836.8 (249.8)	929 (309.7)	0.110
DMO – corpo inteiro (g/cm ²)	0.81 (0.07)	0.83 (0.08)	0.134
z-escore – corpo inteiro	1.05 (1.31)	1.22 (1.25)	0.515

* Teste t.

Tabela 4 - Parâmetros laboratoriais do metabolismo mineral ósseo: cálcio, fósforo, fosfatase alcalina (FA), CTX, 25-hidroxivitamina D (25OHD), PTH e cortisol em pacientes com dermatite atópica (DA) e grupo controle. Dados expressos em média e desvio padrão

	DA (n = 45)	Controle (n = 42)	p*
Cálcio (mg/dL)	9.70 (0.60)	9.80 (0.50)	0.599
Fósforo (mg/dL)	4.87 (0.76)	4.96 (0.56)	0.508
FA (U/L)	228 (75.3)	255 (70.7)	0.074
CTX (ng/mL)	1.36 (0.59)	1.67 (0.79)	0.026
25OHD (ng/mL)	23.75 (7.92)	26.34 (10.31)	0.216
PTH (pg/mL)	23.9 (10.99)	20.16 (8.07)	0.095
Cortisol (µg/dL)	9.06 (4.8)	10.57 (4.9)	0.061

* Teste de Mann-Whitney.

observar que as crianças com DA com os menores valores de cálcio sérico apresentaram também uma baixa massa óssea, sugerindo que a mensuração dos níveis séricos de cálcio poderia ser uma medida importante na prevenção primária de baixa massa óssea.

Os níveis séricos de 25OHD tenderam a ser menores nos pacientes com DA, e a frequência de crianças com deficiência de vitamina D foi maior no grupo DA. Este fato confirma o esperado, pois as crianças com DA apresentaram menor tempo de exposição solar.

Alguns autores apontam que estamos enfrentando uma deficiência de vitamina D endêmica, que afeta, por exemplo, 90% da população no norte da Alemanha, onde há redução do tempo de luz solar durante o inverno²⁷. Em nosso estudo, foi encontrado que, apesar de estarmos em um país tropical, os níveis séricos de 25OHD estavam em nível insuficiente em 38,8% dos pacientes com DA e em 22,9% dos controles, podendo esta diminuição da 25OHD estar associada às alterações no metabolismo ósseo decorrentes da DA e seu tratamento.

O presente estudo demonstrou uma tendência a menor nível sérico de fosfatase alcalina (FA), que é marcador de formação óssea, e valores significativamente reduzidos do marcador de reabsorção óssea CTX, sugerindo uma diminuição do remodelamento ósseo em crianças com DA. Nossos resultados sugerem a possibilidade de efeito adverso causado pelo GC tópico sobre o mecanismo de remodelamento ósseo. Sabe-se que o GC atua principalmente em osteoblastos, diminuindo sua proliferação, diferenciação e mineralização óssea e aumenta a apoptose de células maduras, reduzindo a população de células de osteoblastos. Além disso, também atua na inibição da osteoclastogênese^{28,29}.

Embora uma das limitações do estudo tenha sido falta de avaliação sistemática da quantidade e frequência de aplicação de GC tópico, foi constatado que os pacientes com DA que usavam GC tópico continuamente há mais tempo apresentaram maior redução na massa óssea. O presente estudo não permite inferir que a causa da baixa massa óssea seja exclusivamente o uso do GC tópico. Para investigar esta hipótese, haveria necessidade de mais um grupo controle, o de crianças com DA moderada ou grave que não fizessem uso de GC tópico para comparar os resultados; entretanto um grupo controle com estas características seria praticamente impossível de recrutar na prática clínica. Assim, apesar de ter sido encontrada diferença na massa óssea e no crescimento das crianças com DA, outros fatores também poderiam contribuir para estes achados, como baixa exposição solar, comprometimento na qualidade do sono, que é comumente observado nesta população, alterações na dieta e inflamação crônica.

A osteoporose induzida por GC é a forma mais comum de osteoporose secundária a doenças crônicas que re-

querem o uso de GC sistêmicos, como artrite reumatoide juvenil^{30,31}, síndrome nefrótica³², lúpus eritematoso³³, dermatomiosite juvenil³⁴. Nosso estudo traz à atenção um achado importante, porque demonstramos pela primeira vez comprometimento da massa óssea, mesmo sem o uso sistêmico de GC, fato controlado pelo Serviço que seguiu todo o tratamento destes pacientes.

Pode-se concluir que crianças com DA podem ter um maior risco de apresentar uma estatura reduzida em relação a crianças saudáveis da mesma idade e sexo. No presente estudo, foi demonstrada baixa massa óssea envolvendo osso trabecular e cortical, associada à diminuição do remodelamento ósseo em crianças com DA. Devido às limitações do estudo e por tratar-se de uma doença complexa e multifatorial, não é possível afirmar que a causa desta diferença deva-se exclusivamente ao uso prolongado do GC tópico.

REFERÊNCIAS

1. Watson W, Kapur S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011 Nov 10;7(Suppl 1):S4 Available from: <http://www.aacjournal.com/content/7/S1/S4>.
2. Ikoma A. Analysis of the mechanism for the development of allergic skin inflammation and the application for its treatment: Mechanisms and management of itch in atopy. *J Pharmacological Sciences*. 2009;110(3):265-9.
3. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticoids. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:1-15.
4. Munro M. The effect of percutaneously absorbed steroids on hypothalamic-pituitary-adrenal function after intensive use in in-patients. *Br J Dermatol*. 1976;94:67-76.
5. Cassidy JT. Osteopenia and osteoporosis in children. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:245-50.
6. Pereira RMR, Corrente JE, Chahade W, Yoshinari NH. Evaluation by dual X-ray absorptiometry (DXA) of bone mineral density in children with juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16:495-501.
7. Lien G, Selvaag AM, Flatø B, Haugen M, Vinje O, Sørskaar D, Dale K, Egeland T, Førre Ø. A two-year prospective controlled study of bone mass and bone turnover in children with early juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:833-40.
8. Kipen Y, Buchbinder R, Forbes A, Strauss B, Littlejohn G, Morand E. Prevalence of reduced bone mineral density in systemic lupus erythematosus and the role of steroids. *J Rheumatol*. 1997;24:1922-9.
9. Pedreira CC, King E, Jones G, Moore E, Zacharin M, Varigos G, Cameron FJ. Oral cyclosporin plus topical corticosteroid therapy diminishes bone mass in children with eczema. *Pediatric Dermatol*. 2007;24(6):613-20.
10. van Velsen SG, Knol MJ, van Eijk RL, de Vroede MA, de Wit TC, Lam MG, Haeck IM, de Bruin-Weller MS, Buijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Bone mineral density in children with moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(5):824-31.
11. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Glüer CC, Grampp S, Harris ST, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res*. 1996;11:707-30.
12. Brambilla P, Rolland-Cachera M-F, Testolin C, Briand A, Salvatoni A, Testolin G, Chiumello G. Lean mass of children in various nutritional states. Comparison between dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;904:433-6.
13. Eastell R, Hannan RA. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. *Proc Nutr Soc*. 2008;67:157-62.

14. Szulc P, Kaufman JM, Delmas PD. Biochemical assessment of bone turnover and bone fragility in men. *Osteoporos Int*. 2007;18:1451-61.
15. Jurimae J. Interpretation and application of bone turnover markers in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2010 Aug;22(4):494-500.
16. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1980;92:44-7.
17. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD Index (consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis). *Dermatology*. 1993;186:23-31.
18. Tanner JM. Growth at adolescence. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962.
19. Barros MVG, Assis MAA, Pires MC, Grosseman S, Vasconcelos FAG, Luna MEP, Barros SSH. Validation of a physical activity questionnaire and food ingestion to children from 7 to 10 years old. *Rev Bras Saúde Materno Infantil*. 2007;7(4):437-48.
20. World Health Organization. Growth Standards Reference Data. Geneva. 2007.
21. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO child growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;450:76-85.
22. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML, et al. International Society for clinical densitometry 2007 adult and pediatric official positions. *Bone*. 2008;43:1115-21.
23. Laitinen K, Kalliomaki M, Poussa T, Lagstrom H, Isolauri E. Evaluation of diet and growth in children with and without atopic eczema follow-up study from birth to 4 years. *British Journal of Nutrition*. 2005;94:565-74.
24. Gradman J, Wolthers OD. Short-term growth in children with eczema during treatment with topical mometasone furoate and tacrolimus. *Acta Paediatr*. 2007;96:1233-7.
25. Boot AM, de Ridder MA, Pols HA, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density in children and adolescents: relation to puberty, calcium intake, and physical activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:57-62.
26. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int*. 2007; 18:1319-28.
27. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*. 2008;168:1629-37.
28. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt M, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids: potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *Journal of Clinical Investigation*. 1998;102(2):274-82.
29. Yao W, Cheng Z, Pham A, Busse C, Zimmermann EA, Ritchie RO, Lane NE. Glucocorticoid-induced bone loss in mice can be reversed by the actions of parathyroid hormone and risedronate on different pathways for bone formation and mineralization. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11):3485-97.
30. Mazziotti G, Giustina A, Canalis E, Bilezikian JP. Glucocorticoid-Induced osteoporosis: clinical and therapeutic aspects. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007; 51(8):1404-12.
31. Pereira RMR, Corrente JE, Chahade W, Yoshinari NH. Evaluation by dual X-ray absorptiometry (DXA) of bone mineral density in children with juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16:495-501.
32. 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;353:868-75.
33. Regio PL, Bonfá E, Takayama LM, Pereira RMR. The influence of lean mass in trabecular and cortical bone in juvenile onset systemic lupus erythematosus. *Lupus (Basingstoke)*. 2008;17:787-92.
34. Santiago RA, Silva CAA, Caparbo VF, Sallum AME, Pereira RMR. Bone mineral apparent density in juvenile dermatomyositis: the role of lean body mass and glucocorticoid use. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2008;37:40-7.