

Concentrações de vitamina D em crianças e adolescentes com encefalopatia crônica não evolutiva, relação com a condição nutricional

Vitamin D concentrations in children and adolescents with chronic non-evolutionary encephalopathy, relationship with nutritional status

Tiago Donizeti Bertolacini da Silva¹
Fabiola Isabel Suano de Souza²
Roseli Oselka Saccardo Sarni³

Unitermos:

Vitamina D. Paralisia Cerebral. Estado Nutricional.

Keywords:

Vitamin D. Cerebral Palsy. Nutritional Status.

Endereço para correspondência:

Roseli Oselka Saccardo Sarni
Rua Renê Zamlutti 94/52 – Vila Mariana – São Paulo,
SP, Brasil – CEP: 04116-260
E-mail: rssarni@gmail.com

Submissão:

10 de fevereiro de 2017

Aceito para publicação:

4 de maio de 2017

RESUMO

Objetivo: Descrever as concentrações de vitamina D em crianças e adolescentes com encefalopatia crônica não evolutiva (ECNE). Relacionar, nesses pacientes, as concentrações de vitamina D com as de paratormônio, cálcio, fósforo e fosfatase alcalina e com a condição nutricional. **Método:** Foi realizado estudo transversal, com pacientes portadores de ECNE. Dados coletados: idade, causa da ECNE, morbidades associadas, uso de medicamentos e suplementos, reabilitação e exposição solar; peso, estatura e nível de comprometimento funcional. Coletaram-se 15 mL de sangue para determinação das concentrações de 25-OH-D3, fósforo, cálcio, fosfatase alcalina e paratormônio. **Resultados:** Entre os 20 pacientes, 13 (65%) eram do sexo masculino, 14 (70%) pré-púberes e a mediana de idade foi 6,4 anos. A principal causa da ECNE foi a anóxia perinatal em 11 (55%) e a maioria dos pacientes tinha importante comprometimento funcional. Baixa estatura e magreza foram as alterações mais comuns, atingindo 11 (55%) e 6 (30%) dos pacientes, respectivamente. Valores de 25-OH-D3 < 20 ng/mL foram observados em 3 (15%) pacientes. Crianças que utilizaram gastrostomia para terapia nutricional tinham concentrações mais elevadas de 25-OH-D3 em comparação às que usavam exclusivamente a via oral para oferta de dieta. As concentrações de 25-OH-D3 se associaram de forma inversa e estatisticamente significativa com o escore ZIMC. **Conclusões:** A deficiência de vitamina D foi observada em 15% dos pacientes com ECNE avaliados e não se associou com outros marcadores do metabolismo ósseo. As concentrações de 25-OH-D3 foram superiores nos pacientes com gastrostomia e se correlacionaram de forma inversa com o escore ZIMC.

ABSTRACT

Objective: To describe the concentrations of vitamin D in children and adolescents with cerebral palsy (CP). To relate, in these patients, vitamin D concentrations with those of parathyroid hormone, calcium, phosphorus and alkaline phosphatase and with nutritional status. **Methods:** A cross-sectional study was performed with patients with CP. Data collected: age, cause of CP, associated morbidities, use of medications and supplements, rehabilitation and sun exposure; weight, height and level of functional impairment. 15 mL of blood was collected for determination of 25-OH-D3, phosphorus, calcium, alkaline phosphatase and parathyroid hormone concentrations. **Results:** Among the 20 patients, 13 (65%) were male, 14 (70%) were prepubescent and the median age was 6.4 years. The main cause of CP was perinatal anoxia in 11 (55%) and most patients had significant functional impairment. Low stature and thinness were the most common alterations, reaching 11 (55%) and 6 (30%) of the patients, respectively. 25-OH-D3 values < 20 ng / mL were observed in 3 (15%) patients. Children who used gastrostomy for nutritional therapy had higher concentrations of 25-OH-D3 compared to exclusively oral use for dietary supplementation. Concentrations of 25-OH-D3 were inversely and statistically significantly associated with BMI Z score. **Conclusions:** Vitamin D deficiency was observed in 15% of patients with assessed CP and were not associated with other markers of bone metabolism. 25-OH-D3 concentrations were higher in gastrostomy patients and correlated inversely with the BMI Z score.

1. Acadêmico do 5º ano do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.
2. Professora Auxiliar do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina do ABC. Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina/Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil.
3. Professora Titular Livre Docente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina do ABC. Médica Assistente do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina/Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A encefalopatia crônica não evolutiva (ECNE) envolve um grupo de doenças neurológicas caracterizadas por alterações na função motora (finas e/ou grosseiras), associadas ou não a comprometimento cognitivo e de locomoção¹. Sua etiologia varia conforme a faixa etária. A causa mais frequente em crianças é a encefalopatia hipóxico-isquêmica e em adolescentes traumas e tumores de sistema nervoso central².

Crianças e adolescentes com ECNE têm maior risco de apresentar desnutrição energético proteica e carência de micronutrientes³. São fatores de risco para essa situação: menor ingestão por via oral (disfagia), maior número de infecções respiratórias (aspiração), aumento do gasto energético (epilepsia), alterações gastrintestinais (refluxo gastroesofágico e constipação intestinal) e interação droga-nutriente (uso de anticonvulsivantes que aumentam a excreção renal de vitamina D, folato e vitamina B12).

Recentemente, estudos sugeriram que a saúde óssea dessas crianças e adolescentes também está prejudicada, com maior risco de osteopenia, osteoporose e fraturas⁴. São descritos os seguintes fatores como relacionados a essa situação: prematuridade; deficiência de vitamina D; menor consumo de macronutrientes e micronutrientes (cálcio, fósforo, magnésio, zinco e vitamina D); imobilização; baixa exposição solar e uso crônico de medicamentos, tais como anticonvulsivantes, corticosteroides e diuréticos.

Ainda não há protocolos bem definidos para o diagnóstico e tratamento da doença óssea na ECNE, por isso, a prevenção e intervenção precoces são fundamentais para se evitar a progressão para um quadro mais grave, como as fraturas. O exame considerado padrão-ouro para avaliação da massa óssea é a dupla emissão de feixes de raio-X (DXA), entretanto, ele só pode ser realizado a partir de 6 anos de idade e os padrões de referência utilizados não atendem às particularidades da população com ECNE, como redução na massa magra, baixa estatura e deformidades ósseas⁴. Os marcadores bioquímicos, apesar da menor acurácia, podem ser utilizados para avaliar o metabolismo ósseo, especialmente nessa população de risco. Os mais utilizados na prática clínica são as dosagens de vitamina D, cálcio, paratormônio (PTH), fósforo e fosfatase alcalina⁴.

A vitamina D é reconhecida como um pró-hormônio envolvido no metabolismo ósseo e funcionamento dos sistemas imunológico, endócrino e cardiovascular. A maior parte da vitamina D circulante advém da síntese cutânea por ação dos raios ultravioleta e, um percentual menor, da ingestão dietética. Na hipovitaminose D, pode haver aumento das concentrações de PTH (hiperparatireoidismo secundário), fosfatase alcalina e redução do fósforo plasmático⁵.

A manutenção da saúde óssea é fundamental para a qualidade de vida e para a adequada reabilitação de crianças

e adolescentes com ECNE. São escassos os trabalhos na literatura abordando esse tema, por isso, o objetivo desse estudo é descrever as concentrações de vitamina D, paratormônio, cálcio, fósforo e fosfatase alcalina nessas crianças e adolescentes com ECNE e relacionar as concentrações de vitamina D com a condição nutricional.

MÉTODO

Foi realizado estudo transversal, no período de julho de 2015 a junho de 2016, com crianças e adolescentes de 2 a 19 anos portadores de ECNE, acompanhados no ambulatório da Disciplina de Clínica Pediátrica da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), em Santo André, SP. Os responsáveis foram convidados a participar do projeto por telefone, ou no momento da consulta de seus filhos no ambulatório. Foram incluídos os pacientes cujos responsáveis concordaram em participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMABC, sob o número 1.308.763.

Foram excluídos as crianças e adolescentes com outras doenças crônicas associadas (nefropatias, endocrinopatias, hepatopatias e síndrome de má absorção), os com alterações cromossômicas, aqueles em uso de medicamentos como hormônio de crescimento e tireoidiano, assim como aqueles com quadro infeccioso ou inflamatório no momento da coleta dos dados.

Dados Coletados

- 1) Dados gerais: foi aplicado questionário pré-codificado contendo informações sobre antecedentes obstétricos (peso, comprimento e condições de nascimento), pessoais e mórbidos; familiares; nível socioeconômico; escolaridade materna; condições de entorno e hábitos de vida diária (se está em reabilitação, uso de medicamentos, suplementos vitamínicos e minerais – tipo e dose, prática de atividade física e exposição solar).
- 2) Avaliação do estadiamento puberal: foi realizado por meio dos critérios de Marshall & Tanner⁶.
- 3) Avaliação da condição nutricional: foram obtidos os dados de peso, em balança tipo plataforma, estando os pacientes apenas com roupas íntimas, e de estatura, com estadiômetro vertical ou horizontal graduado em milímetros. Para as crianças que não ficam em pé, o peso foi obtido com a criança no colo da mãe e depois descontado o peso da mesma; e a estatura foi estimada por meio das fórmulas que consideram segmentos [comprimento joelho/calcanhar: $E=(2,69 \times CJ) + 24,2 \pm (1,1)$]. Esses dados foram utilizados para cálculo do índice de massa corporal (ZIMC) e estatura/idade (ZE)

na forma de escore Z. Os pontos de corte utilizados para o diagnóstico antropométrico foram os propostos pela Organização Mundial de Saúde⁷.

- 4) Classificação do nível de comprometimento funcional: foi utilizada a Classificação da Função Motora Grossa (Gross Motor Function Classification System - GMFCS) para ECNE, baseando-se no movimento iniciado voluntariamente, enfatizando particularmente o sentar e o andar⁸.
- 5) Avaliação laboratorial: foram coletados 15 mL de sangue periférico, no período da manhã, após jejum de 8 horas. As amostras foram acondicionadas em tubos secos e foto-protegidos, refrigeradas e, imediatamente, transportadas para o Laboratório, onde foram centrifugadas (1500 rpm por 10 minutos) e aliqüotadas. Destas aliqüotas foi realizada a dosagem plasmática de:
 - a. Vitamina D: 25-OH - vitamina D₂₅ (OH) D₃ por eletroquimioluminescência. Valores abaixo de 20 ng/mL foram considerados como deficiência⁹. Marcadores do metabolismo de vitamina D: paratormônio (PTH) por imunofluorimetria (referência: 11 a 67 pg/mL), cálcio ionizado (colorimétrico, referência: 4,0 – 5,4 mg/dL), fósforo (colorimétrico, referência: 2,7 a 4,5 mg/dL) e fosfatase alcalina (colorimétrico, referência < 1100 U/L).
 - b. Função renal: ureia (colorimétrico), creatinina (colorimétrico) e ácido úrico (colorimétrico).
 - c. Marcadores inflamatórios: proteína-C-reativa ultrasensível (PCR-us, imunoturbidimetria, referência: < 3 mg/dL).

A análise estatística foi feita com os dados digitados em tabela do Excel (Microsoft®) e foram analisados no Pacote Estatístico SPSS 24.0 (IBM®). Utilizou-se o teste do Qui-quadrado ou Exato de Fisher para comparação das variáveis qualitativas, e o teste de t-Student e correlação de Pearson para as variáveis contínuas. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Foram incluídas 20 crianças e adolescentes com ECNE. Destes, 13 (65,0%) eram do sexo masculino, 14 (70%) pré-púberes e a mediana de idade foi 6,4 anos (1,7;17,9 anos). A renda *per capita* das famílias foi de R\$ 340,00±161,00 e 7 (35%) das mães tinham menos de 8 anos de escolaridade.

A principal causa da ECNE foi a hipóxia perinatal 11 (55%) e a maioria dos pacientes [16 (80%)] tinha importante comprometimento funcional (IV e V). Uma criança era abrigada e os demais tinham a mãe como cuidadora principal. As morbidades associadas à ECNE mais comumente observadas foram as deformidades ósseas (coluna e articulações) 8 (40%); doença do refluxo gastroesofágico 6 (30%); constipação intestinal 9 (45%); epilepsia 8 (40%); e disfagia 3 (15%).

Uso de via alternativa de alimentação (gastrostomia) foi constatada em 7 (35%) das crianças e adolescentes, sendo que 5/7 (71,4%) e 2/7 (11,8%) usavam a gastrostomia (GTM) associada à via oral e de forma exclusiva para oferta da dieta, respectivamente. 17 em 20 (85%) dos pacientes faziam reabilitação regularmente (fisioterapia – 75%, fonoterapia – 65%, terapia ocupacional – 30%, equoterapia - 10% e hidroterapia – 10%).

Quanto à condição nutricional, baixa estatura e magreza foram as alterações mais comuns, atingindo 11 (55%) e 6 (30%) dos pacientes, respectivamente. Apenas 2 crianças tinham sobrepeso. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à condição nutricional (ZIMC e ZEI) e o uso ou não de gastrostomia.

Os anticonvulsivantes foram os medicamentos mais utilizados nessa população - 15 (75%). Uso de suplemento medicamentoso contendo vitamina D isolada ou associada a outras foi observado em 6 (30%) das crianças e adolescentes. A dose variou de 400 a 800 UI ao dia de vitamina D. Exposição solar regular foi referida em 13 (65%) dos pacientes. Essa exposição acontecia pela manhã, em média quatro vezes por semana e por volta de 34,0±18,9 minutos.

Na Tabela 1, estão apresentadas as médias dos valores de vitamina D, PTH, cálcio e fosfatase alcalina dos pacientes com ECNE. Foram observados valores de 25-OH-D₃ < 20 ng/mL em 3 (15%) pacientes. Em comum, essas crianças foram classificadas pela GMFCS como nível V, recebiam dieta exclusivamente por via oral, usavam pelo menos duas classes de anticonvulsivantes e não tomavam nenhum tipo de suplemento medicamentoso de vitamina D.

Não foram observados valores elevados de PTH, fosfatase alcalina e nem baixos de fósforo na população estudada (Tabela 1).

Crianças que utilizaram gastrostomia para terapia nutricional tinham concentrações mais elevadas de 25-OH-D₃ em comparação às que usavam exclusivamente a via oral para receber dieta (44,0±10,5 vs. 30,7±13,7 ng/mL; p=0,040) (Figura 1). Não houve diferença dos níveis de 25-OH-D₃ em relação à exposição solar, uso de suplemento medicamentoso de vitamina D e uso de medicamentos anticonvulsivantes.

Tabela 1 – Descrição dos valores de vitamina D (25-OH-D₃), paratormônio, fosfatase alcalina, cálcio e fósforo dos pacientes com ECNE.

		Média	Desvio Padrão	Mínimo-Máximo
25-OH-D ₃	ng/mL	35,5	13,9	8,7 – 59,1
Paratormônio	pg/mL	32,1	15,0	4,9 – 66,2
Fosfatase alcalina	U/L	348,9	107,1	150,2 – 571,2
Cálcio	mg/dL	9,7	0,45	8,8 – 10,8
Fósforo	mg/dL	5,0	0,82	3,7 – 6,9

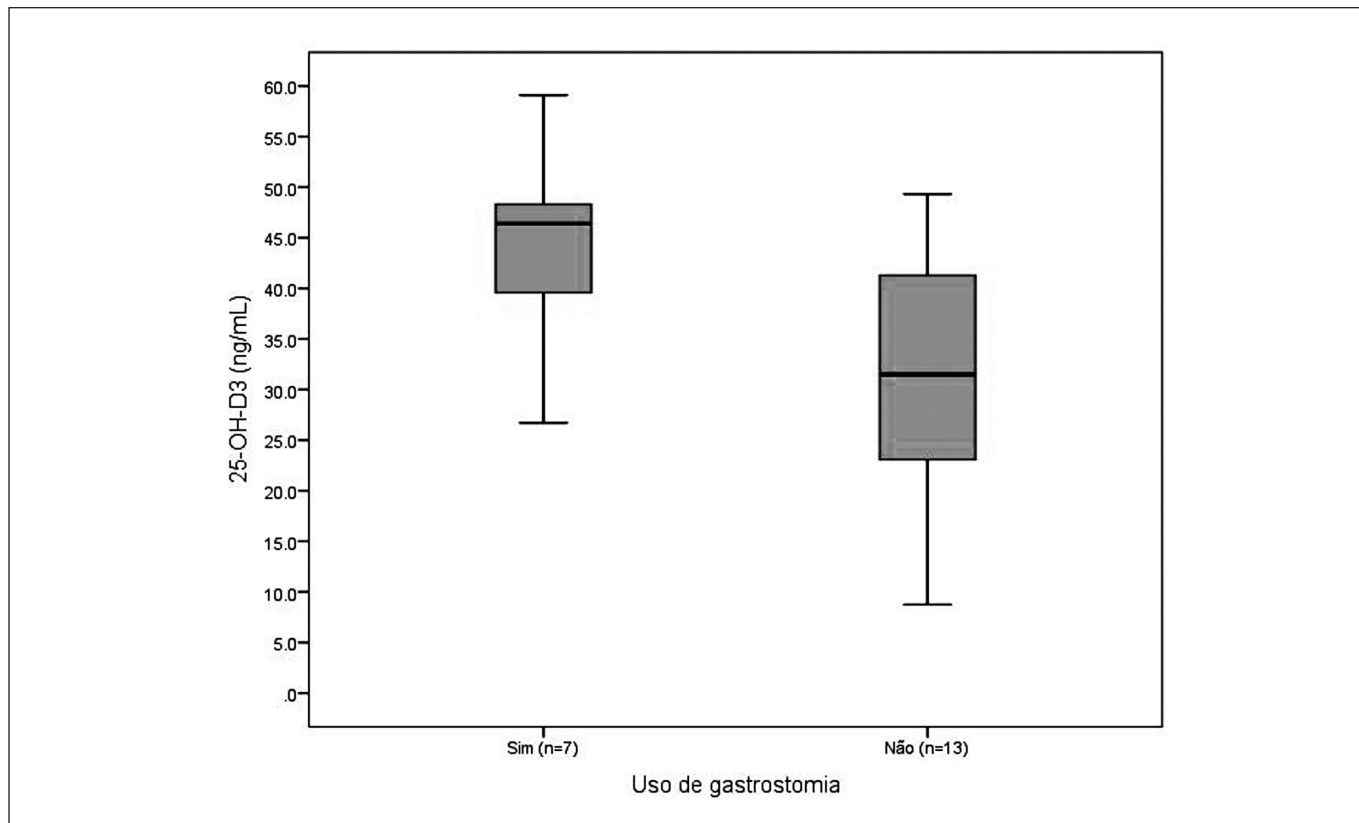


Figura 1 - Comparação das concentrações de vitamina D (25-OH-D3) em crianças e adolescentes com ECNE que usavam ou não gastrostomia.
* Nível de significância do teste t-Student ($p=0,040$)

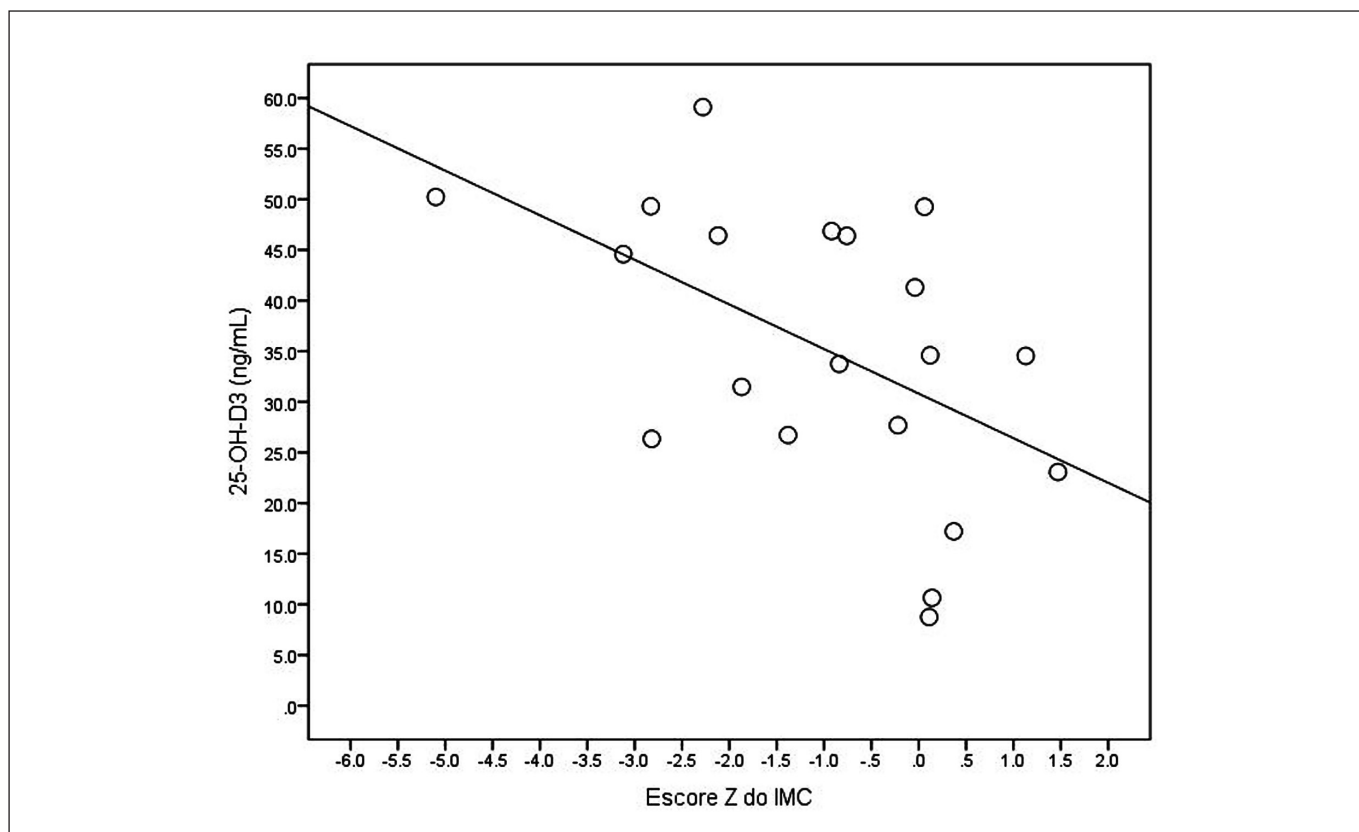


Figura 2 - Correlação entre as concentrações de vitamina D (25-OH-D3) e escore Z do índice de massa corporal nas crianças e adolescentes com ECNE.
Nível de significância da correlação de Pearson ($r=-0,516$; $p=0,020$).

As concentrações de 25-OH-D3 se associaram de forma inversa e estatisticamente significativa com o ZIMC ($r = -0,516$; $p = 0,020$) (Figura 2). Não houve associação da 25-OH-D3 com as demais variáveis laboratoriais estudadas (PTH, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina), com o ZEI e nem com o tempo de exposição solar.

DISCUSSÃO

Em crianças e adolescentes com ECNE, a frequência de hipovitaminose D foi baixa e não se associou com a suplementação medicamentosa, exposição solar ou uso de anticonvulsivantes. O uso de gastrostomia associou-se com maiores concentrações de 25-OH-D3. Possivelmente, porque, apesar da presença nesta população de vários fatores de risco para deficiência de vitamina D, a oferta mais adequada de macro e micronutrientes (incluindo vitamina D) por meio das dietas enterais completas industrializadas, fornecidas gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde, administradas pela GTM, de forma isolada ou combinada, atuou de forma a prevenir tal carência¹⁰.

Além disso, o fato dos pacientes estudados estarem sob cuidados intensivos da família, médico, equipe multidisciplinar e realizarem atividades de reabilitação pode explicar o pequeno percentual de deficiência de vitamina D encontrado nessa população. Metanálise publicada em 2013 visando avaliar o efeito da terapia nutricional administrada por gastrostomia ou jejunostomia comparativamente à via oral exclusiva em crianças com paralisia cerebral concluiu pela inexistência de estudos randômicos de boa qualidade metodológica que permitam afirmar sua superioridade¹¹.

Estudo conduzido com 51 crianças com paralisia cerebral encontrou concentrações médias de 25-(OH)-D3 semelhantes às por nós observadas e sem relação com a densidade mineral óssea avaliada por densitometria. O estudo não avaliou as concentrações da vitamina em função da terapia nutricional empregada¹². Outro estudo conduzido com 18 crianças com paralisia cerebral demonstrou concentrações insuficientes de vitamina D em proporções similares às observadas em crianças saudáveis¹³.

Houve associação inversa das concentrações de 25-OH-D3 com o ZIMC. Sabe-se que a vitamina D e o tecido adiposo interagem entre si de forma complexa. A vitamina D age na adipogênese e em situações especiais, como no caso da obesidade, pode ter efeito anti-inflamatório sistêmico e local¹⁴. Uma possível explicação para essa associação seria a modificação na composição corporal descrita em indivíduos com paralisia cerebral, que apresentam aumento da massa gorda e redução da massa magra¹⁵, o que pode explicar tal associação. Futuros estudos utilizando medidas mais apropriadas de composição corporal podem elucidar melhor tal achado.

Mesmo nos pacientes com concentrações de vitamina D consideradas insuficientes, não houve alteração dos demais marcadores do metabolismo ósseo. A elevação do paratormônio consequente à deficiência de vitamina D pode ocorrer mais tardiamente, especialmente em crianças mais jovens, conforme mencionado em estudo recente¹⁶.

As crianças e adolescentes avaliados apresentavam intenso comprometimento da condição nutricional, com mais da metade destes com diagnóstico de desnutrição e/ou baixa estatura. Não houve diferença na condição nutricional segundo o uso ou não de gastrostomia. O acometimento do estado nutricional associado à ECNE é multifatorial. A dificuldade e incoordenação à deglutição são fatores importantes, pois podem comprometer a ingestão e elevar o número de infecções pulmonares, especialmente por aspiração¹⁷. Infelizmente, por vezes, há atraso no encaminhamento para atendimento multiprofissional e terapia nutricional especializada por via oral, sondas ou estomias, o que contribui para a elevada frequência de desnutrição.

Podem ser consideradas limitações desse estudo a ausência de avaliação da ingestão dietética de macro e micronutrientes, de medidas de composição corporal e o tamanho amostral, por se tratar de um estudo unicêntrico.

CONCLUSÃO

A deficiência de vitamina D foi observada em 15% dos pacientes com ECNE avaliados. As concentrações de 25-OH-D3 foram superiores nos pacientes com gastrostomia e se correlacionaram de forma inversa com o escore ZIMC. Entretanto, as alterações dos níveis de 25-OH-D3 não se associaram com outros marcadores do metabolismo ósseo, como PTH, cálcio, fósforo e fosfatase alcalina.

REFERÊNCIAS

1. Strauss D, Kastner T, Ashwal S, White J. Tube-feeding and mortality in children with severe disabilities and mental retardation. *Pediatrics*. 1997;99(3):358-62.
2. MacLennan AH, Thompson SC, Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(6):779-88.
3. Bell KL, Samson-Fang L. Nutritional management of children with cerebral palsy. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(Suppl 2):S13-6.
4. Houlihan CM. Bone health in cerebral palsy: who's at risk and what to do about it? *J Pediatr Rehabil Med*. 2014;7(2):143-53.
5. Lee JY, So TY, Thackray J. A review on vitamin D deficiency treatment in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2013;18(4):277-91.
6. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291-303.
7. Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660-7.

8. Oliveira AIA, Golin MO, Cunha MCB. Aplicabilidade do Sistema de Classificação da Função Motora Grossa (GMFCS) na paralisia cerebral – revisão da literatura. *Arq Bras Ciênc Saúde*. 2010;35(3):220-4.
9. Su Z, Narla SN, Zhu Y. 25-Hydroxyvitamin D: analysis and clinical application. *Clin Chim Acta*. 2014;433:200-5.
10. Islek A, Sayar E, Yilmaz A, Artan R. Percutaneous endoscopic-gastrostomy in children: is early feeding safe? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(5):659-62.
11. Gantasala S, Sullivan PB, Thomas AG. Gastrostomy feeding versus oral feeding alone for children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7):CD003943.
12. Finbråten AK, Syversen U, Skranes J, Andersen GL, Stevenson RD, Vik T. Bone mineral density and vitamin D status in ambulatory and non-ambulatory children with cerebral palsy. *Osteoporos Int*. 2015;26(1):141-50.
13. Razmdjou S, Seufert J, Rensing-Zimmermann C, Kirschner J, Korinthenberg R. Differential analysis of bone density in children and adolescents with neuromuscular disorders and cerebral palsy. *Neuropediatrics*. 2015;46(6):385-91.
14. Calton EK, Keane KN, Soares MJ. The potential regulatory role of vitamin D in the bioenergetics of inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(4):367-73.
15. Walker JL, Bell KL, Stevenson RD, Weir KA, Boyd RN, Davies PS. Relationships between dietary intake and body composition according to gross motor functional ability in preschool-aged children with cerebral palsy. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(4):349-57.
16. Maeda SS, Saraiva GL, Kunii IS, Hayashi LF, Cendoroglo MS, Ramos LR, et al. Factor affecting vitamin D status in different populations in the city of São Paulo, Brazil: the São Paulo vitamin D Evaluation Study (SPADES). *BMC Endocr Disord*. 2013;13:14.
17. Erasmus CE, van Hulst K, Rotteveel JJ, Willemsen MA, Jongerius PH. Clinical practice: swallowing problems in cerebral palsy. *Eur J Pediatr*. 2012;171(3):409-14.

Local de realização do trabalho: Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

Financiamento: Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) – CNPq. Processo: 158814/2015-0.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver.

Apresentado no Congresso Brasileiro de Nutrologia Pediátrica – Belém – PA, em 30 de setembro de 2016.