

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

**AVALIAÇÃO E INTERVENÇÃO NUTRICIONAL EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS COM OSTEOGÊNESE
IMPERFEITA**

TESE DE DOUTORADO

MARINA BAUER ZAMBRANO

Porto Alegre, Brasil, 2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

**AVALIAÇÃO E INTERVENÇÃO NUTRICIONAL EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS COM OSTEOGÊNESE
IMPERFEITA**

TESE DE DOUTORADO

MARINA BAUER ZAMBRANO

ORIENTADORA: ELZA DANIEL DE MELLO

CO-ORIENTADORA: TÊMIS MARIA FÉLIX

“A apresentação desta tese é exigência
do Programa de Pós-Graduação em Saúde da
Criança e do Adolescente, da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção
do título de Doutor ”

Porto Alegre, Brasil, 2015

CIP - Catalogação na Publicação

Zambrano, Marina Bauer
Avaliação e intervenção nutricional de pacientes
pediátricos com Osteogênese Imperfeita / Marina
Bauer Zambrano. -- 2015.
194 f.

Orientadora: Elza Daniel Mello.
Coorientadora: Têmis Maria Félix.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto
Alegre, BR-RS, 2015.

1. Osteogênese Imperfeita. 2. Intervenção
Nutricional. 3. Metabolismo Basal. 4. Calorimetria
Indireta. 5. Consumo de cálcio. I. Mello, Elza
Daniel, orient. II. Félix, Têmis Maria, coorient.
III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS- GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

ESTA TESE FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

09/06/2015

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof^a Fernanda Miraglia

Departamento: Mestrado em Saúde e Desenvolvimento Humano
UNILASALLE – Centro Universitário La Salle

Prof^a Michelli Cristina Silva de Assis

Departamento: Mestrado em Saúde e Desenvolvimento Humano
UNILASALLE – Centro Universitário La Salle

Prof^a Liane Daudt

Departamento: Saúde da Criança e do Adolescente
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais **Atilano** e **Clarisse** e aos meus filhos **Vicente** e **Maria Marta**, por me oferecerem apoio, força, incentivo, amor e carinho para a realização deste grande passo.

Ao **Felipe**, meu companheiro, amigo que contribuiu com muita paciência para este trabalho ser realizado.

Aos meus irmãos **Antônio Luiz** e **Rafael** por me amarem tanto quanto amo eles.

Às minhas queridas avós **Lyris** e **Maria** pelo carinho e pelas sábias palavras de incentivo.

À **Dra. Têmis Félix** por continuar acreditando em mim. Serei eternamente grata pelo crescimento profissional e pessoal que me proporcionaste.

PARA VOCÊS COM CARINHO!

AGRADECIMENTOS

À todos os **pacientes com Osteogêneses Imperfeita** atendidos no ambulatório, pela oportunidade de conhecer e aprender sobre esta doença, compreender suas realidades e me prender a cada um de vocês, tornando este trabalho possível e acreditando que vale a pena ajudar o próximo.

À Professora **Elza Daniel de Mello**, por me proporcionar mais este grande passo profissional.

À nutricionista **Lilia Resfoco**, por me colocar em contato com o ambulatório, onde tudo começou.

À **Luisa**, grande amiga, pelas palavras de incentivo.

À **Evelise, Bruna e Ana Paula**, colegas de ambulatório, pelas palavras de incentivo e pelas manhãs agradáveis de sexta –feira em que trabalhamos juntas no ambulatório.

Ao **Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE)** pelo apoio financeiro para a realização do estudo.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** pelo suporte financeiro

À **TODOS** que ajudaram este sonho tornar-se realidade.

MUITO OBRIGADA!

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença hereditária da formação óssea com predisposição à fratura comprometendo o estado nutricional dos indivíduos.

OBJETIVO: Avaliar a eficácia da intervenção nutricional (IN) com ênfase no consumo de cálcio em pacientes pediátricos com OI.

MÉTODOS: Foi realizado um estudo de coorte prospectiva com pacientes pediátricos de 2-19 anos de idade de ambos os sexos atendidos no ambulatório do Centro de Referência para o Tratamento da OI no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CROI-HCPA). Foram coletados dados clínicos, antropométricos e realizadas três consultas nutricionais 0, 6 e 12 meses. A IN consistia de uma orientação alimentar rica em cálcio baseada na taxa de metabolismo basal (TMB) calculada pela calorimetria indireta (CI). Foram orientadas receitas de preparações ricas em cálcio. A TMB foi estimada pela CI, método padrão-ouro e comparada com as TMB obtidas pela bioimpedância elétrica (BIA), Valores preditivos para idade propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), e pela Fórmula Kcal/cm. A composição corporal e densidade mineral óssea (DMO) foram estimados através do *Dual Energy X-Ray Absorptiometry* (DEXA) considerado padrão ouro. Os dados da composição corporal foram comparados com valores obtidos pela BIA e antropometria. O consumo de cálcio foi avaliado por um questionário de frequência alimentar (QFA). O nível sérico de vitamina D foi classificado conforme: < 10ng/ml = deficiência grave; entre 10ng/ml a 20 ng/ml = deficiência leve; entre 20 a 30 ng/ml = insuficiência e acima de 30ng/ml = desejável, e correlacionado com outras variáveis. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética do HCPA sob número 11-0585 e todos os participantes e responsáveis e legais assinaram o termo de consentimento livre esclarecido.

RESULTADOS: Participaram do estudo 52 indivíduos, sendo 24 (46,1%) OI tipo I, 5 (9,6%) OI tipo III, 23 (44,2%) OI tipo IV e 1 (1,9%) OI tipo V. Obtivemos 1 perda geral, pois o paciente não voltou para as demais avaliações, já na avaliação antropométrica também tivemos 1 perda devido a presença de fraturas no momento das avaliações. Na comparação entre os métodos de avaliação da TMB observamos diferença significativa entre os métodos de uma forma geral ($p < 0,001$), onde a CI estimou valor maior que o método da BIA, porém menor que o da OMS e Kcal/cm. Na comparação dos métodos de avaliação da composição corporal, observou-se diferença significativa ($p < 0,001$) tanto para percentual de gordura corporal (%GC), quanto Massa Magra (MM), onde o DEXA estimou valores maiores de % GC e menores de MM. Ambos apresentaram uma correlação forte com o DEXA (%GC; MM- $r = 0,805$; $r = 0,981$ / $r = 0,829$ $r = 0,963$) para antropometria e BIA, respectivamente. Quanto aos níveis séricos da vitamina D (25-OHD), a mediana de concentração sérica foi de 21,7 ng/ml (18,6; 27,3) e 46 (88,4%) pacientes foram classificados como insuficiente ou deficiente. Foi observada uma correlação inversa entre 25-OHD e os minutos de atividade sedentária ($r = -0,608$) e uma correlação direta entre 25-OHD e altura dos sujeitos ($r = 0,521$) e a DMO de corpo inteiro ($r = 0,657$). Além de diferença significativa entre quantidade de consumo de leite ($p = 0,009$). Quando avaliada a IN de um modo geral observou-se, embora sem diferença significativa, uma diminuição no número de indivíduos classificados com sobrepeso (5,8%), baixo peso (3,8%) e um aumento no número de indivíduos classificados como eutróficos (5,7%). Em relação composição corporal foi observado diferença significativa entre os valores pré e pós IN apenas nas variáveis de peso de massa gorda ($p = 0,002$) e peso de massa magra ($p < 0,001$). Foi também observada diferença significativa na classificação do estágio de Tanner dos indivíduos. Analisando o consumo alimentar de cálcio, observamos

diferença significativa entre os valores pré e pós IN para os valores de cálcio total ingerido ($p < 0,001$), percentual de adequação para idade de ingestão de cálcio tanto para *Estimated Average Requirement* (EAR) quanto para *Recommended Dietary Allowance* (RDA) ($p < 0,001$), quantidade de leite ingerida ($p = 0,002$) e frequência de consumo de refrigerantes ($p = 0,012$). Quanto à avaliação da vitamina D após IN foi observada diferença significativa em relação à exposição solar dos indivíduos ($p = 0,003$) e não foram mais observados indivíduos classificados com deficiência grave. Em relação a composição corporal, observamos correlação negativa existente entre a variação dos valores pré e pós IN da DMO de corpo total com a variação dos valores pré e pós IN do % de gordura ($r = -0,445$; $p = 0,002$) e uma correlação positiva em relação a variação da DMO de coluna (L1 e L4) e o consumo de leite ($r = 0,544$; $p = 0,029$) em indivíduos que fazem tratamento com bifosfonados foi apresentada. Foi observada diferença significativa entre a variação da DMO do corpo inteiro entre os tipos de OI ($p = 0,034$), onde o tipo I se diferenciou significativamente do tipo III ($p = 0,033$), pois o tipo I apresentou uma média de variação de $0,58 \text{ g/cm}^2$ para o tipo III, e de $0,018 \text{ g/cm}^2$ para o tipo IV ($p = 0,326$).

CONCLUSÃO: Este estudo demonstra a importância de uma IN com ênfase no consumo de cálcio como tratamento coadjuvante em pacientes com OI. Para uma IN adequada é importante cuidado na escolha dos métodos para se avaliar a taxa de metabolismo basal e composição corporal, considerando a gravidade da doença e sem permutar entre as diferentes técnicas. A IN tem como principal objetivo orientar sobre uma dieta saudável rica em cálcio norteando os indivíduos com OI na escolha dos alimentos e um estilo de vida que influencie diretamente na sua saúde óssea.

ABSTRACT

BACKGROUND: Osteogenesis Imperfecta (OI) is an inherited disease of bone formation with fractures predisposition that compromises the nutritional status of these individuals

OBJECTIVE: Evaluate the effectiveness of nutrition intervention (NI) with emphasis on calcium consumption in pediatric patients with OI.

METHODS: We conducted a cohort study of pediatric patients aged 2-19 years old of both sexes treated at Reference Center for the Treatment of OI in Porto Alegre. We collect clinical and anthropometric data and nutritional counseling at times zero, 6 and 12 months. The NI consisted of a nutritional orientation for rich calcium diet based on basal metabolic rate (BMR) calculated by Indirect Calorimetry (IC). Recipes rich in calcium preparations were given. The BMR was estimated by IC and compared with those obtained by the bioelectrical impedance (BIA), predictive values proposed by the World Health Organization (WHO) and the Formula Kcal/cm. The body composition and bone mineral density (BMD) were estimated through the Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA). The data of body composition were compared with values obtained by BIA and anthropometry. Calcium intake was assessed by a food frequency questionnaire (FFQ). Serum vitamin D was classified as Sufficient = $> 30\text{ng/ml}$; Insufficient = $20\text{-}30\text{ng/ml}$; Deficient = $10\text{-}20\text{ng/ml}$; Severe Deficient = $<10\text{ng/ml}$. Ethics Committee of HCPA approved the project under number 11-0585 and all participants signed an informed consent form.

RESULTS: The study included 52 subjects, 24 (46.1%) OI type I, 5 (9.6%) OI type III, 23 (44.2%) OI type IV and 1 (1.9%) OI type V. We obtained one general loss because the patient did not return for the other evaluations, since the anthropometric measurements also had one loss due to the presence of fractures in times of evaluations.

Comparing the methods of assessment of BMR observed significant differences between the methods in general ($p < 0.001$), where the IC estimated value greater than the method of the BIA, but less than the WHO and Kcal/cm. Comparing the methods to assess body composition, it was observed significant difference ($p < 0.001$) for both body fat percentage (%BF), as Lean mass (LM), where the DEXA estimated higher values of % BF and smaller than LM. Both showed a strong correlation with DEXA (%BF, LM $r = 0.805$; $r = 0.981$ / $r = 0.829$ $r = 0.963$) for anthropometry and BIA, respectively. Serum levels of vitamin D (25-OHD), the median serum concentration was 21.7 ng/ml and 46 (88.4%) patients were classified as insufficient or deficient. An inverse correlation between 25-OHD and minutes of sedentary activity ($r = -0.608$) and a direct correlation between 25-OHD and height of the subjects ($r = 0.521$) and whole-body BMD ($r = 0.657$) was observed. Besides significant difference between the amount of milk consumption ($p = 0.009$). When evaluated nutritional status no significant difference was observed, however a decrease in the number of individuals classified as overweight (5.8%), low weight (3.8%) and an increase in the number of individuals classified as eutrophic (5.7%). Regarding body composition was observed significant difference between pre and post NI only in fat mass weight variables ($p = 0.002$) and lean weight ($p < 0.001$). It was also significant difference in Tanner stage of classification of individuals. Analyzing dietary intake of calcium, we observe significant differences between the pre and post NI values for total calcium intake values ($p < 0.001$), adequacy percentage for calcium intake age for both EAD and for RDA ($p < 0.001$), amount of milk consumed ($p = 0.002$) and soda consumption rate ($p = 0.012$). The assessment of vitamin D after NI was observe significant difference only on solar exposure of individuals ($p = 0.003$). Were not observed more individuals classified with severe deficient. In relation to body composition, was observe negative correlation

between the variation of pre and post NI the total body BMD with values of % BF ($r = -0.445$; $p = 0.002$) and positive correlation between lumbar spine BMD (L1 and L4) and milk consumption ($r = 0.544$; $p = 0.029$) in subjects under treatment with isphosphonates was presented. A significant difference was observed between the change in whole body BMD between the types of OI ($p = 0.034$), where type I to differed significantly only of type III ($p = 0.033$) with variation of 0.58 g/cm^2 and relation to type IV the variation was 0.018 g/cm^2 ($p = 0.326$).

CONCLUSION: This study demonstrates the importance of NI with emphasis on calcium intake as adjuvant treatment in patients with OI. For adequacy NI is important choose of methods to evaluate the basal metabolic rate and body composition, according to severity of disease and without switch between the different techniques. The main objective of NI was help individuals with OI choose foods and adopted lifestyle that influences directly on they bone health.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Esquema das fibras do colágeno formadas por duas cadeias alfa 1 e uma alfa 2	25
Figura 2. Modelo do mecanismo de ação do tratamento dos bifosfonados (pamidronato de sódio).	33
Figura 3. Homeostase do cálcio sanguíneo	49
Figura 4. Posição para a realização do exame de Calorimetria Indireta	60
Figura 5. Pontos de fixação dos eletrodos para realização do exame de Bioimpedância Elétrica.	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais características dos tipos de Osteogênese Imperfeita.	31
Tabela 2. Tipos de bifosfonados e via de administração	34
Tabela 3. Recomendações de cálcio para crianças e adultos jovens de acordo com <i>Dietary Reference Intakes (DRI)</i> , 2011	50
Tabela 4. Classificação da estatura para idade para crianças de 0 à 19 anos	64
Tabela 5. Classificação do estado nutricional de acordo com índice de massa corporal crianças de 0 a menos de 5 anos.	64
Tabela 6. Classificação do estado nutricional de acordo com o índice de massa corporal para crianças e adolescentes entre 5-19 anos.	65
Tabela 7. Quantidade de cálcio presente nos alimentos avaliados	67

LISTA DE ABREVIATURAS

ABOI	Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita
AI	<i>Adequate Intake</i> inante
AR	Autossômico Recessivo
ATP	Adenosina Trifosfato
BIA	Bioimpedância Elétrica
Ca	Cálcio
CI	Calorimetria Indireta
Cm	Centímetros
CMO	Conteúdo Mineral Ósseo
CO ₂	Gás Carbônico
CROI	Centro de Referência para tratamento da Osteogênese Imperfeita
DI	<i>Dentinogenesis Imperfeca</i>
DMO	Densidade Mineral Óssea
DOU	Diário Oficial da União
DP	Desvio Padrão
DRI	<i>Dietary Reference Intake</i>
DEXA	<i>Dual Energy X-Ray Absorptiometry</i>
DCT	Dobra Cutânea Tricipital
DCSUB	Dobra cutânea Subescapular
E	Estatura
EA	Escleróticas Azuladas
EAR	<i>Estimated Average Requirement</i>
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>
GEB	Gasto Energético Basal

GET	Gasto energético Total
HCPA	Hospital de Clinicas de Porto Alegre
IMC	Índice de Massa Corporal
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
MB	Metabolismo Basal
MS	Ministério da Saúde
Kcal	Quilocalorias
Kg	Quilogramas
kJ	Quilojaule
NCHS	<i>National Center for Health and Statistic</i>
O ₂	Oxigênio
OI	<i>Osteogenesis Imperfecta</i>
PTH	Paratormônio
QFA	Questionário de Frequência Alimentar
RA	Registro Alimentar
RDA	<i>Recommended Dietary Allowances</i>
RS	Rio grande do Sul
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
TOBEC	<i>Total Body Eletrical Conductivity</i>
TMB	Taxa de Metabolismo Basal
UI	Unidade Internacional
UL	<i>Tolerable Upper Level Intake</i>
WHO/OMS	World Health Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	22
2.1 Osteogênese Imperfeita	22
2.2 Epidemiologia	24
2.3 Fisiopatologia	25
2.4 Classificação da OI	27
2.5 Tratamento	31
2.5.1 Bifosfonados	33
2.5.2 Tratamento da OI no Brasil	35
3. ABORDAGEM NUTRICIONAL	36
3.1 Intervenção Nutricional	36
3.2 Avaliação Nutricional	37
3.2.1 Antropometria	37
3.2.1.1 Antropometria na OI	39
3.2.1.2 Estado Nutricional na OI	40
3.2.2 Avaliação da Composição Corporal	42
3.2.2.1 Composição Corporal na OI	43
3.3 Metabolismo Energético	44
3.3.1 Metabolismo Energético na OI	46
3.4 Consumo Alimentar	47
3.4.1 As propriedades do cálcio suas necessidades nutricionais	48
3.4.1.1 Manejo nutricional na deficiência de cálcio	51
3.4.2 Consumo alimentar com ênfase na ingestão de cálcio e vitamina D na OI	52

3.5 Vitamina D	53
3.5.1 Vitamina D na OI	54
4. JUSTIFICATIVA	56
5. OBJETIVOS	57
5.1 Objetivo Geral	57
5.2 Objetivo Específicos	57
6. METODOLOGIA	58
6.1 Delineamento	58
6.2 Local do estudo	58
6.3 Critério de Inclusão	58
6.4 Critério de Exclusão	58
6.5 Considerações Éticas	58
6.6 Intervenção Nutricional	59
6.7. Coleta de dados	59
6.7.1 Dados Clínicos	59
6.7.2 Dados do Metabolismo Basal	60
6.7.2.1 Calorimetria Indireta	60
6.7.2.2 Bioimpedância Elétrica	61
6.7.2.3 Valores Preditivos para idade propostos pela Organização Mundial da Saúde	62
6.7.2.4 Fórmula Kcal/cm	62
6.7.3 Dados antropométricos	62
6.7.3.1 Peso e Estatura	62
6.7.3.2 Medidas das Dobras Cutâneas e Circunferência do Braço	63

6.7.3.3 Classificação das Medidas Antropométricas	63
6.7.4 Dados da Densidade Mineral Óssea	65
6.7.5 Dados da Composição Corporal	65
6.7.6 Dados do Consumo de Cálcio	66
6.7.7 Exames Laboratoriais e Vitamina D	67
7. FLUXOGRAMA DO ESTUDO	68
8. ARTIGOS	70
8.1 Artigo 1	70
8.2 Artigo 2	98
8.2.1 Tradução do Artigo 2	120
8.3 Artigo 3	137
9. CONCLUSÃO	165
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	168
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	170
12. ANEXOS	181
12.1 Ficha de Avaliação e Questionário de Frequência Alimentar do Consumo de Cálcio	181
12.2 Ficha de Avaliação da Maturação Sexual	184
12.3 Ficha de Consentimento Livre e Esclarecido	185
12.4 Carta de Aprovação do Comitê de Ética	188
12.5 Carta dos Revisores do <i>Journal of the American College of Nutrition</i>	189
12.6 Exemplos de Talheres	190
12.7 Sugestões de Receitas Ricas em Cálcio	191

1. INTRODUÇÃO

A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma patologia hereditária caracterizada por baixa densidade óssea levando a uma fragilidade dos ossos e consequentemente a fraturas de repetição. Outras características clínicas da OI são esclera azulada (EA), Dentinogênese Imperfeita (DI), hiper mobilidade articular, surdez precoce, e presenças de ossos wormianos na região occipital do crânio. Observa-se também variados graus de baixa estatura, causados pelas deformidades esqueléticas progressivas. (RAUCH *et al.*, 2004, GLORIEUX, 2008)

A OI é dividida em 5 tipos de acordo com as características clínicas radiológicas apresentada pelos indivíduos (VAN DIJCK, 2014). A grande maioria dos casos ocorrem devido à presença de mutações nos genes responsáveis pela formação do colágeno, *COL1A1* e *COL1A2*, localizados nos cromossomos 7 e 17 (RAUCH *et al.*, 2010; GERMAIN-LEE, 2011; STEINLEIN *et al.*, 2011 VAN DIJK *et al.*, 2012). A OI afeta em torno de 1:10- 20.000 crianças, sem preferência em relação a sexo e/ou etnia (GLORIEUX, 2008).

O tratamento atual, que tem melhorado a qualidade de vida dos pacientes, é a utilização dos bifosfonados que são potentes inibidores da reabsorção óssea. Estes medicamentos melhoram a força muscular, ajudam na mobilidade, aumentam a massa óssea vertebral, diminuem a dor óssea e a quantidade de fraturas (ENGELBERT *et al.*, 1998; ZEITLIN *et al.*, 2003; GLORIEUX, 2008; SHAPIRO e GERMAIN- LEE, 2012).

Aliado ao tratamento medicamentoso, a realização de um trabalho multidisciplinar com médico, nutricionista, fisioterapeuta, dentistas entre outros profissionais tem oferecido uma grande melhora na qualidade de vida dos indivíduos com OI, pois a promoção do bem estar físico é muito importante na prevenção das

fraturas e complicações decorrentes da doença devendo ser iniciada precocemente (MONTI *et al.*,2010)

Com isto, a terapia nutricional na OI tem como principal objetivo fornecer dieta adequada para cada paciente, visando fornecimento adequado de cálcio, uma vez que pacientes com OI já possuem uma diminuição da DMO que pode ser acentuada pela baixa ingestão de cálcio, limitando ainda mais o crescimento linear e a mineralização óssea, favorecendo também o desenvolvimento da osteoporose (BUENO E CZEPIELEWSKI, 2008; FLYNN, 2003). Além de evitar o excesso de peso ou a má nutrição que são situações que predispõem o aumento de risco de novas fraturas.

Diante do exposto, este trabalho tem como objetivo avaliar o resultado de uma intervenção nutricional, com ênfase no consumo de cálcio, em relação a medidas antropométricas, estado nutricional, composição corporal, densidade mineral óssea e quantidade de cálcio ingerido em pacientes pediátricos com OI.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

A Osteogênese Imperfeita (OI) trata-se de uma enfermidade relacionada a um grupo de doenças do tecido conjuntivo caracterizada por fragilidade óssea devido à baixa massa óssea, causando fraturas de repetição. É uma doença que não possui cura e a sua gravidade varia amplamente, desde uma forma letal com fraturas intrauterinas até formas mais leves com nenhuma ou poucas fraturas e crescimento dentro do adequado (ROUGHLEY *et al.*, 2003; GLORIEUX, 2007; AGLAN *et al.*, 2012; VAN DIJK & SILLENCE, 2014).

As características clínicas mais frequentes na OI são a presença de esclera azulada ou acinzentada (EA), hipermobilidade articular e hiperelasticidade da pele, Dentinogênese Imperfeita (DI) devido a anexação anormal do colágeno tipo 1 no dente, resultando em uma fragilidade e opacidade dentária marcante. Podem ainda apresentar perda auditiva progressiva, devido a lesões causadas nos ossículos auditivos ao longo do tempo. Uma mistura de perda auditiva condutiva e neurosensorial afetam a maioria dos adultos com OI. Na infância, em torno de 7% dos indivíduos, possuem perda auditiva em idades entre 5-9 anos (BASEL & STEINER, 2009). A face pode ter formato triangular, e a macrocefalia são características marcantes principalmente, nos indivíduos mais gravemente afetados como OI tipo III. A presença de ossos “wormianos”, que são ilhotas que se formam, principalmente, na região occipital do crânio, são comuns na OI (ROUGHLEY *et al.*, 2003; BASEL & STEINER, 2009; MONTI *et al.*, 2010).

Esquimoses podem ocorrer frequentemente na pele devido a fragilidade da integridade tissular. A acuidade visual é geralmente normal, porém existe uma predisposição a lesão ótica, tanto espontânea causada pela ruptura da esclera, quanto

traumática. Sintomas gastrointestinais como constipação são comuns em crianças e adultos com OI, principalmente, os dependentes de cadeira de rodas (BASEL & STEINER, 2009). Alterações nas válvulas mitral e aórtica podem estar presentes (BONITA *et al.*, 2010; SOMA *et al.*, 2012)

A baixa estatura é uma característica clínica marcante na OI (GLORIUEX, 2008). Está diretamente relacionada às deformidades esqueléticas progressivas dos indivíduos e ao número de fraturas ao longo da vida. Nas formas mais graves, o crescimento vertical diminui em relação às curvas de crescimento no término do primeiro ano de vida e a velocidade de crescimento é mais lenta do que nas crianças normais. Atrasos no desenvolvimento motor são comumente associados à hiper mobilidade articular e deformidades da OI, porém podem melhorar com a idade. (BASEL & STEINER, 2009).

A OI pode ser diagnosticada em várias idades gestacionais, dependendo dos exames de imagem e da informação familiar. Na 14^a semana a ultrassonografia transvaginal pode detectar anormalidade, já a transabdominal pode encontrar alterações a partir da 17^a semana gestacional. A maioria dos casos diagnosticados no pré-natal por ultrassom são do tipo II. As anormalidades incluem múltiplas fraturas, encurtamento de ossos longos, baixa ecogenicidade dos ossos, formato anormal do crânio e costelas afiladas (PEPIN *et al.*, 1997; BYERS *et al.*, 2006; ZHAO & YAN, 2011).

Para o diagnóstico clínico a presença de fraturas associadas à EA e/ou DI ou história familiar positiva são indícios que auxiliam na confirmação da doença. Porém para o diagnóstico dos subtipos da OI são consideradas dados clínicos, radiológicos, bioquímicos e principalmente análises moleculares. Não são observadas alterações do cálcio sérico e do metabolismo da vitamina D, como consequência de sua doença,

diferenciando a OI da osteomalácia. Embora a osteoporose clínica seja uma consequência da OI, a sua natureza hereditária diferencia-se da osteoporose idiopática juvenil. Os tipos e locais de fraturas, além de exames de DMO ajudam no diagnóstico diferencial em relação violência física infantil (ROUGHLEY *et al.*, 2003; RAUCH & GLORIEUX, 2004; GLORIEUX, 2008; CHEUNG & GLORIEUX, 2008; BASEL & STEINER, 2009; GREELEY *et al.*, 2013).

A inteligência é normal nos indivíduos com OI e eles são capazes de adaptar-se as suas limitações. A expectativa de vida na OI tipo I e IV é normal, já no tipo III pode ser reduzida e é considerada letal na OI tipo II. Insuficiência pulmonar é a causa mais comum de morte na OI tipo II e afeta indivíduos adultos com formas mais graves de OI tipo III, geralmente devido a uma escoliose grave que leva a compressão vertebral, contribuindo para uma doença pulmonar restritiva (GLORIEUX, 2008).

A diversidade clínica da OI compreende desde a morte no período perinatal, devido às múltiplas fraturas, principalmente, da caixa torácica e deformidade grave dos ossos, até uma expectativa de vida normal com leve fragilidade óssea e ligeiro decréscimo da massa óssea (VAN DIJK *et al.*, 2014). O prognóstico de sucesso no deambular e autonomia são muito influenciadas pelo número de fraturas, deformidades e a idade em que elas iniciam (MONTI *et al.*, 2010; BRIZOLA *et al* 2014).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

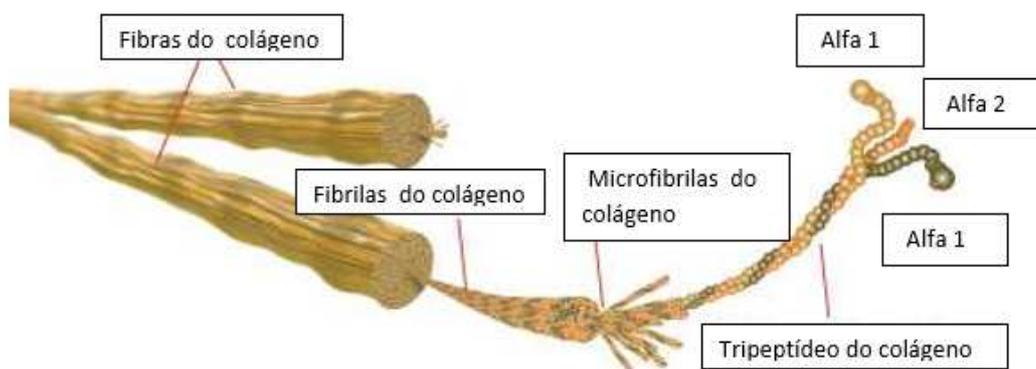
A OI afeta em torno de um a cada 10.000 a 20.000 recém-nascidos e sua incidência de OI nas populações mundiais é variada (ZHAO & YAN, 2011). Nos Estados Unidos estima-se que ela comprometa cerca de 25.000 a 50.000 indivíduos (SHAPIRO *et al.*, 2010).

Na região europeia, a Grã-Bretanha possui 3.400 casos notificados, enquanto que na Dinamarca, um estudo epidemiológico demonstrou uma prevalência ao nascimento de OI de 21,8: 100.000 e prevalência populacional de 10,6: 100.000 habitantes (MARTIN & SHAPIRO, 2007).

No Brasil não existem oficiais sobre a doença, entretanto a Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita (ABOI) estima que existam em torno de 12.000 indivíduos com OI no país (ABOI, 2009).

2.3 FISIOPATOLOGIA

O entendimento da fisiopatologia da OI esclarece sua apresentação e a larga variação fenotípica da doença. Os genes *COL1A1* e *COL1A2*, presentes nos cromossomos 7 e 17, são responsáveis pela formação do colágeno tipo I (GLORIEUX, 2004). A molécula do colágeno tipo I compreende uma tripla hélice formada por uma cadeia polipeptídica contendo duas unidades alfa 1 e uma alfa 2 (Figura 1).



Fonte: modificado de <http://www.maxway.com.br/Essence/protein3.htm>

Figura 1. Esquema das fibras do colágeno formadas por duas cadeias alfa 1 e uma alfa 2.

Em 90% dos casos, a OI é causada por mutações dominantes em qualquer um dos dois genes que codificam a cadeia do colágeno tipo I, *COL1A1* e *COL1A2*. Estas mutações causam dois tipos de defeitos; os quantitativos ou qualitativos na síntese do colágeno tipo I. Os defeitos quantitativos são um decréscimo na porção estrutural normal do colágeno tipo I, resultando em um fenótipo mais leve de OI. Os defeitos qualitativos das mutações consistem em anormalidades estruturais no colágeno tipo I, podendo afetar a associação da cadeia, formação da tripla hélice, secreção ou formação da fibrila, resultando em fenótipos mais graves. Geralmente a gravidade fenotípica depende da cadeia alfa afetada, a posição da mutação, o aminoácido substituinte ou a combinação destas três variáveis, sendo assim, esta classe inclui fenótipo letal perinatal. (BEN AMOR *et al.*, 2011; LARON & PANDYA, 2013; VAN DIJK & SILLENCE, 2014; VALADARES *et al.*, 2014).

A primeira forma recessiva de OI foi descrita em 2006, no gene *CRTAP*. A partir de então novas mutações em genes responsáveis pela forma recessiva da doença foram identificadas (VALADARES *et al.*, 2014). Os genes *CRTAP*, *LEPRE1* e *PPIB* codificam proteínas que colaboram na fase inicial de reconhecimento da cadeia procolágena e propagação do dobramento molecular. O *FKBP10* e *SERPINH1* são relativos a genes que codificam proteínas envolvidas na biossíntese do colágeno tipo I. Já o *PLOD2* está ligado a um gene codificador de proteínas envolvidas na formação de ligações cruzadas, enquanto que *SERPINF1* e *SP7* estão relacionados aos genes codificadores de proteínas envolvidas na diferenciação das células ósseas. O *BMP1* abrange o gene codificador de proteínas de clivagem do propeptídeo C de procolágeno tipo I (FORLINO *et al.*, 2011; BYERS & PYOTT, 2012; MARINI & BLISSETT, 2013; VAN DIJK & SILLENCE, 2014).

Recentemente foi identificada uma mutação no gene *IFTM5*, responsável pela OI tipo V, que apresenta padrão de herança autossômica dominante. A mutação heterozigótica adiciona 5 resíduos no N-terminal da proteína do *IFTM5* (SHAPIRO *et al.*, 2013)

2.4 CLASSIFICAÇÃO DA OI

A OI tem sido reconhecida como doença desde o século 17, quando foi denominada de Osteomalácia Congenita, porém o termo Osteogênese Imperfeita só foi adotado no final do século 19 e início do século 20 (ROUGHLEY *et al.*, 20013).

Em 1979, uma classificação baseada em critérios clínicos, radiológicos e genético foi proposto por Silience e Danks e a OI foi subdivida em quatro tipos. Com a descrição de novos genes relacionados a OI foram acrescentados a classificação inicial outros tipos de OI. Entretanto, por não haver diferença clínica entre vários casos com mutações em genes diferentes, a *Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders* sugere o uso de 5 tipos de OI (WARMAN *et al.*, 2011; VAN DIJK & SILLENCE, 2014).

OI TIPO I

É a forma mais leve e comum da doença (FANO *et al.*, 2010; MONTI *et al.*, 2010) Diferencia-se dos demais tipos devido a presença de esclera azulada, ausência de dentinogênese imperfeita e mínima ou ausente deformidade óssea. Possuem estatura normal, embora os indivíduos afetados apresentem estatura menor do que a prevista pelos indivíduos da mesma família (BASEL & STEINER, 2009, FANO *et al.*, 2010). Em geral, as fraturas começam quando a criança começa a caminhar, sendo principalmente devido a quedas. A taxa de fraturas varia de algumas poucas a muitas por ano, diminuindo com a puberdade. As fraturas geralmente aumentam depois da

quinta década de vida, quando ocorrem mais de 25% das fraturas da vida toda, estando relacionada com o período da mulher de pós-menopausa (ABELIN *et al.*, 2008; GLORIEUX,2008; CHEUNG & GLORIEUX,2008).

A hipermobilidade articular pode estar presente, aumentando o risco de degeneração articular prematura, resultando em osteoartrite e dor articular crônica. A perda auditiva progressiva ocorre em 50% dos casos dos adultos com tipo I. O modo de herança da OI tipo I é autossômica dominante (BASEL & STEINER,2009).

OI TIPO II

É a forma mais grave da doença, resultando em morte no período perinatal (VAN DIJK & SILLENCE, 2014). Mais de 60% dos afetados morrem no primeiro dia de vida e 80% morrem com uma semana de vida. Sobreviventes por mais de um ano são extremamente raros e, geralmente, envolvem um intensivo suporte como ventilação assistida contínua. Os indivíduos apresentam múltiplas fraturas intraútero de costela e ossos longos acompanhada de grave deformidade esquelética. A morte é geralmente causada pela insuficiência respiratória devido a uma pequena caixa torácica, associada a fraturas de costelas. (ROUGHLEY *et al.*,2003).

As anormalidades características da OI tipo II são evidentes no ultra-som pré-natal e ao nascimento. A esclera é tipicamente azul escuro e o tecido conjuntivo é extremamente frágil. O crânio é largo em relação ao tamanho do corpo e mole na palpação devido a pobre mineralização. As extremidades são curtas, curvadas e deformadas. Os quadris são geralmente flexionados em uma posição de batráquio. São pequenos para a idade gestacional e apresentam baixo índice de Apgar ao nascimento (BASEL & STEINER, 2009; Fano *et al.*, 2010). Radiologicamente observa-se um amassamento nos ossos longos e fraturas em diversos estágios de mineralização. O

exame histológico mostra importante diminuição na espessura da cortical óssea e na quantidade de osso trabecular. O padrão de herança é tipicamente autossômico dominante, sendo assim a maioria dos recém nascidos afetados representam uma mutação nova (BASEL & STEINER, 2009). Raramente podem se apresentar com padrão de herança autossômico recessivo (MONTI *et al.*, 2010).

OI TIPO III

É a forma mais grave da doença compatível com a vida. O diagnóstico é geralmente feito ao nascimento. Possui um prognóstico grave que está relacionado a extrema fragilidade óssea que determina deformidades esqueléticas progressivas e múltiplas fraturas, muitas delas espontâneas. Na idade adulta as incidências de fraturas continuam altas. Os indivíduos afetados podem apresentar deformidade progressiva mesmo na ausência de fraturas. O diagnóstico clínico é feito pela presença de EA da ou cinza, grave DI e face triangular (RAUCH & GLORIEUX, 2004).

O peso e a estatura das crianças com OI tipo III geralmente é reduzido devido as deformidades dos membros superiores e inferiores (ROUGHLEY *et al.*, 2003; FANO *et al.*, 2010; AGLAN *et al.*, 2011).

Mais de 50% dos indivíduos são dependentes de cadeira de rodas precocemente. O crescimento é lento e a estatura máxima na idade adulta fica entre 90 a 120 cm. A escoliose pode conduzir a problemas respiratórios, os quais são a principal causa de morte nestes indivíduos. A perda auditiva geralmente se inicia na juventude. O padrão de herança é autossômico dominante (CHEUNG & GLORIEUX,2008).

OI TIPO IV

É o grupo que apresenta a maior diversidade clínica. O fenótipo pode variar de grave a leve, com indivíduos mais gravemente afetados apresentando fraturas no nascimento, deformidade esquelética moderada e tendência a baixa estatura (ROUGLEY *et al.*, 2003). Indivíduos com OI tipo IV ainda podem apresentar: EA, dentinogênese imperfeita, surdez, hiperfrouxidão cápsulo-ligamentar e escoliose leve (ROUGLEY *et al.*, 2003; RAUCH & GLORIEUX, 2004).

Esses indivíduos possuem desde mobilidade independente a completamente dependentes de cadeira de rodas. Existe uma grande variabilidade na frequência e no número de fraturas, ocorrendo especialmente nos primeiros anos de vida, reduzindo a incidência das mesmas após a puberdade e na vida adulta. Possui padrão de herança autossômico dominante (CHEUNG & GLORIEUX, 2008).

OI TIPO V

A OI tipo V foi o primeiro tipo não ligado ao colágeno a ser identificado. Este grupo constitui em torno de 4-5% dos casos de OI (CHEUNG & GLORIEUX, 2008). Os indivíduos apresentam moderada à grave fragilidade óssea e deformidades. EA e DI são ausentes. Este grupo apresenta características distintas como: formação de calos hiperplásicos nos locais de fratura ou cirurgia ortopédica, calcificação da membrana interóssea entre os ossos do antebraço, levando à restrição da pronosupinação e a presença de uma faixa hiperdensa metafisária subjacente as placas de crescimento (GLORIEUX *et al.*, 2000; ROUGHLEY *et al.*, 2003; CHEUNG e GLORIEUX, 2008; BASEL & STEINER, 2009; RAUCH *et al.*, 2010; VAN DIJK & SILLENCE, 2014). O padrão de herança seja autossômico dominante (VAN DIJK *et al.*, 2010).

A tabela 1 apresenta as principais características dos tipos de OI.

Tabela 1. Principais características dos tipos de Osteogênese Imperfeita.

Tipo de OI	Gravidade	Fraturas	Deformidades	Estatura	DI	EA	Perda auditiva
I	Leve	Múltiplas	Incomum	Normal ou levemente baixo para a família	Raro	Azul	50% dos indivíduos
II	Morte perinatal	Múltiplas fraturas de costela, compressão dos ossos longos	Grave	Baixa estatura grave	+	Azul escuro	-
III	Grave	Costelas finas, osso grácil fino com muitas fraturas, epífises em forma de pipocas	Moderada/ Grave	Baixa estatura grave	+	Azul	Frequente
IV	Moderado/ leve	Múltiplas	Leve/moderada	Baixa estatura variável	+/-	Normal/cinza	Alguns indivíduos
V	Moderado/grave	Moderado	Múltiplas com calosidade hipertrófica	Moderada	Variável	Não	Normal

* modificado de Fonte: WWW.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=oi

Legenda: DI- dentinogênese imperfecta; EA- esclerótica azulada

2.5 TRATAMENTO

A maneira ideal para conduzir o tratamento da OI é dentro de centros clínicos com uma equipe multidisciplinar como: pediatria, genética, nutrição, endocrinologia, enfermagem, ortopedia, fisioterapia, odontologia entre outras e equipamentos especializados para promover um bem estar físico para estes indivíduos. O tratamento da OI precisa ser iniciado em uma idade muito precoce (CHEUNG & GLORIEUX,

2008; MONTI *et al.*, 2010; VAN DIJK *et al.*, 2011; DWAN *et al.*, 2014; VANZ *et al.*, 2015; ZAMBRANO *et al.*, 2014).

Exercícios regulares de baixo impacto, como caminhadas e natação fisioterapia aquática, ajudam a promover o crescimento ósseo e melhorar a estabilidade articular. O principal objetivo do tratamento, principalmente na infância é maximizar a função motora e com isto facilitar as atividades do dia a dia, preparando os para uma vida adulta o mais independente possível (FORLINO *et al.*, 2011). O aspecto psicossocial também deve ser considerado visto que a OI é uma doença crônica e interfere nas atividades diárias sendo importante a aceitação/tolerância dos parentes e autoridades escolares (BASEL & STEINER, 2009; VANZ *et al.*, 2015).

O tratamento da OI depende de sua gravidade e da idade do paciente. Como objetivo é fornecer o máximo de função e autonomia ao longo prazo, a finalidade do tratamento nos diferentes tipos de OI são: a forma leve (tipo I), no qual o objetivo é alcançar um estilo de vida “normal”; as formas graves e moderadas (tipos III-IV-V) no qual o objetivo é alcançar autonomia para as atividades diárias; e a forma letal (tipo II) no qual o objetivo é a sobrevivência ao nascimento (MONTI *et al.*, 2010).

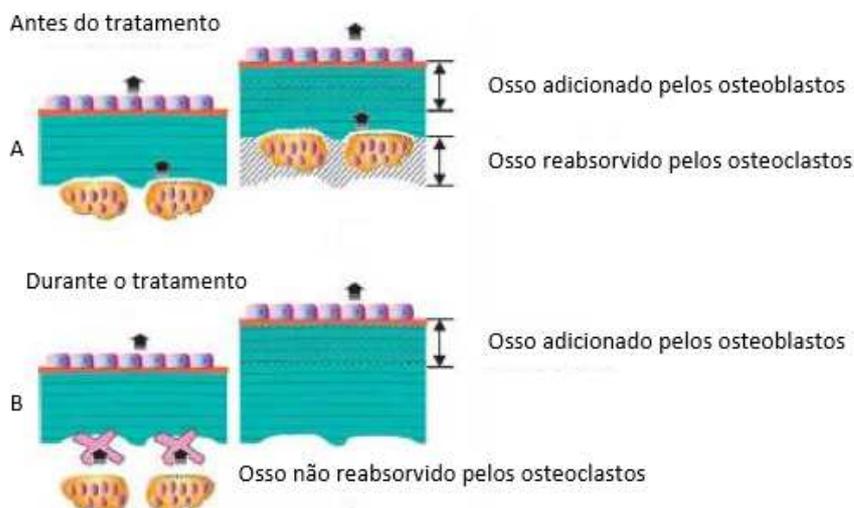
Os pilares do tratamento da OI são a fisioterapia, a reabilitação e a cirurgia ortopédica. Contudo, estes tratamentos não alteram a fragilidade óssea e por esta razão, novas abordagens médico-terapêuticas, como tratamento farmacológico e nutrição vêm sendo descritas com o objetivo de reforçar e melhorar a saúde óssea (GLORIEUX, 2008; BASEL & STEINER, 2009; MONTI *et al.*, 2010).

Como parte do tratamento clínico a terapia nutricional tem papel importante, promovendo um suporte adequado de nutrientes para melhoria da qualidade óssea dos indivíduos com OI. Uma ingestão própria para a idade de cálcio e vitamina D e

manutenção do estado nutricional adequado é necessário para aumentar a saúde dos ossos e diminuir risco de fraturas ao longo da vida (REID, 2008; CHAGAS *et al.*, 2012; ZAMBRANO *et al.*, 2014; GORTER *et al.*, 2014).

2.5.1 BIFOSFONADOS

Conforme apresentado na figura 2 os bifosfonados são análogos de pirofosfato que agem inativando a ação dos osteoclastos, inibindo a reabsorção óssea. Os bifosfonados podem ser administrados via oral ou parenteral e são caracterizados pela rápida e forte ligação aos cristais hidroxiapatita no osso. Depois de fixados no esqueleto só são liberados quando o osso é destruído no processo de renovação óssea. Esta atividade resulta em uma prevenção da perda de ambos os ossos trabecular e cortical aumentando da massa óssea. (ROUGHLEY *et al.*, 2008; MONTI *et al.*, 2010; GRAHAM *et al.*, 2007).



Fonte: modificado de RAUCH & GLORIEUX.,2004

Figura 2. Modelo do mecanismo de ação do tratamento dos bifosfonados (pamidronato de sódio)

- A) Novo osso sendo adicionado pelos osteoblastos e modelado pelos osteoclastos.
- B) Com o tratamento há inibição dos osteoclastos, resultando em aumento de espessura do osso cortical

A tabela 2 apresenta os diferentes tipos de bifosfonados suas vias de administração.

Tabela 2. Tipos de bifosfonados e via de administração

Bifosfonado	Via de Administração
Alendronato	Oral
Clodronato	Oral, Intravenoso
Etidronato	Oral
Ibandronato	Oral
Neridronato	Intravenoso
Olpadronato	Oral, Intravenoso
Pamidronato	Intravenoso
Risedronato	Oral
Tiludronato	Oral
Zolendronato	Intravenoso

Modificado de Phillipi *et al.*, 2008

Embora a ação do bifosfonado não melhore a anormalidade do colágeno presente na OI, sua administração apresentou melhora da densidade óssea, além da diminuição na incidência de fraturas e redução da dor óssea crônica nos indivíduos mais gravemente afetados. Com isso, observa-se uma melhora na mobilidade e aumento da força muscular, facilitando a execução de tarefas físicas e impactando positivamente no desenvolvimento clínico da doença e na qualidade de vida dos indivíduos (RAUCH & GLORIEUX, 2004; GLORIEUX, 2008, BASEL & STEINER, 2009; PHILLIPI *et al.*, 2008, BISHOP *et al.*, 2010).

2.5.2 TRATAMENTO DA OI NO BRASIL

O Ministério da Saúde do Brasil normatizou, em 2001, o tratamento com pamidronato de sódio no Sistema Único de Saúde (SUS). A portaria DOU 2305/2001 definiu a criação e normas de cadastramento de Centros de Referência em OI (CROIS) no território nacional; elegibilidade para o tratamento; e o pamidronato como medicação a ser utilizada (PORTARIA MS 2305,2001).

Atualmente existe quatorze centros de referência cadastrados que estão em atividade no país. Em 2013 o protocolo de tratamento foi atualizado pela portaria 1306/2013, onde foi adicionado o alendronato dissódico, como alternativa de uso de bifosfonados e definido critérios para interrupção de tratamento e parâmetros clínicos de resposta terapêutica. O tratamento com pamidronato dissódico é indicado em pacientes com OI forma grave tipo III e IV ou em formas leves com história de três ou mais fraturas anuais, incluindo fraturas de coluna ou que possuam deformidades dos membros que necessitem cirurgia, com idade entre 0 meses a 21 anos (PORTARIA MS 1306, 2013).

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) foi o único centro credenciado no Rio Grande do Sul. O Centro de Referência em OI do HCPA (CROI-HCPA) é coordenado pelo Serviço de Genética Médica que realiza o diagnóstico e oferece tratamento e acompanhamento periódico para pacientes adultos e pediátricos vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS). O CROI-HCPA é composto por uma equipe multidisciplinar e atende pessoas de todas as idades com suspeita ou diagnóstico de OI. No momento possui 130 pacientes cadastrados em acompanhamento periódico, sendo 84 destes com idade entre 3 meses e 18 anos.

3. ABORDAGEM NUTRICIONAL

3.1 INTERVENÇÃO NUTRICIONAL

A intervenção nutricional inicia-se por uma adequada educação alimentar que possui um importante papel em relação ao processo de transformações e mudanças, à recuperação e à promoção de hábitos alimentares saudáveis, que podem proporcionar conhecimentos necessários à tomada de decisão de adotar atitudes, hábitos e práticas alimentares sadias e variadas (TEIXEIRA *et al.*,2013).

Um dos grandes problemas relacionados a intervenção e educação nutricional é a dificuldade de adesão, pois geralmente a mudança de um hábito já cultivado em determinados grupos ou famílias o que torna muito difícil a chegada do novo. Estudo relatou que 38% dos pacientes deixam de seguir um tratamento agudo recomendado (antibióticos); 43% dos pacientes não aderem a um tratamento crônico (antihipertensivo), 75% dos pacientes não seguem as recomendações médicas relacionadas as mudanças no estilo de vida, como restrições alimentares, abandono do fumo e outros (DIMATTEO, 1994).

A seleção de alimentos é parte de um sistema comportamental complexo. Na criança é determinada primeiramente pelos pais, práticas culturais e éticas de seu grupo. Experiências precoces e interação contínua com o alimento determinam preferências alimentares, hábitos e atitudes. Outras influências incluem preço do alimento, valor do prestígio do alimento, religião, geografia, pares e influências sociais, preparação e estocagem do alimento, habilidades no preparo de alimentos, disponibilidade de tempo e conveniência, bem como as preferências e intolerâncias pessoais. Citam-se também os fatores afetivos, envolvendo atitudes, crenças e valores (RODRIGUES & RONCADA, 2008).

3.2 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

A avaliação nutricional é um método diagnóstico que mede através de diversas técnicas as condições nutricionais do organismo, resultantes dos processos de ingestão, absorção, utilização e excreção de nutrientes; ou seja, a avaliação nutricional determina o estado nutricional, que é consequência do balanço entre a ingestão e a perda de nutrientes. O estado nutricional de uma população é um excelente indicador de sua qualidade de vida (MELLO, 2002).

Quanto à avaliação do estado nutricional, não existe um método considerado padrão ouro, tanto para crianças saudáveis como de crianças portadoras de doença crônica. Existem diversos métodos para a avaliação do estado nutricional. A escolha deve ser baseada naquele que melhor detecte o problema nutricional da população em estudo e/ou aqueles para os quais os pesquisadores tenham maior treinamento técnico. A verificação seriada é a ideal, pois avalia o crescimento de cada criança. Para uma análise transversal, a associação de mais de um método de avaliação nutricional é o mais recomendado (MELLO, 2002).

Os principais itens da avaliação nutricional são a antropometria, a verificação da composição corporal, e a determinação do consumo alimentar, que devem ser padronizados, levando-se em consideração as particularidades de cada faixa etária (SIGULEM *et al.*, 2000).

3.2.1 ANTROPOMETRIA

A antropometria fundamenta-se na avaliação das dimensões físicas e a composição global do corpo humano e é o método isolado mais utilizado para o diagnóstico nutricional em nível populacional (SIGULEM *et al.*, 2000). É um método bastante utilizado principalmente na infância e na adolescência, devido a sua simplicidade, baixo custo por ser um método não invasivo e apresentar uma boa

precisão. É um instrumento valioso para identificar problemas nutricionais já instalados e também na identificação precoce de situações de risco nutricional (ARAÚJO, 2007).

Uma limitação observada nesta técnica é a falta de especificidade, pois os indicadores antropométricos só avaliam a superfície externa do corpo, identificando somente deficiência ou excesso do padrão nutricional, e não de nutrientes (EISENSTEIN, 1994).

As medidas mais comumente usadas são peso e estatura. O peso corporal está relacionado com a dimensão da massa ou volume corporal. A estatura expressa à dimensão longitudinal ou linear do corpo humano. Os valores destas medidas devem sempre ser analisados em função da idade e do sexo da criança, que determinam sua evolução. (WATERLOW, 1996; LEONE, 1998)

O Índice de Massa Corporal (IMC) é o resultado da divisão do peso em quilogramas pela estatura ao quadrado em metros, possui uma boa correlação com a gordura corporal, principalmente a gordura interna. (SIGULEM *et al.*, 2000). Quando associado as dobras cutâneas torna-se possível discriminar a composição da massa encontrada pelo IMC (ROLLAND-CACHERA, 1993).

As dobras cutâneas são medidas antropométricas de adiposidade e composição corporal. Possuem proporções variadas em função de idade, sexo e grau de adiposidade (ZEMEL *et al.*, 1997).

A circunferência do braço mede a massa muscular e a quantidade de gordura do braço, pode também ser utilizada como indicador isolado de magreza ou adiposidade. É um método fácil de aplicar, permitindo a avaliação do estado nutricional em casos em que a medida do comprimento e do peso são difíceis de obter (PINTO *et al.*, 2005).

Para a interpretação das medidas antropométricas necessita-se do uso de padrões de referência e pontos de corte definidos (SOARES, 2003). Com isto, estas aferições

são comparadas com valores de referência através de médias e desvios padrão (escore-z), percentis ou medianas e amplitude interquartílica. Os percentis são os mais utilizados na prática clínica, devido a facilidade de interpretação. Já o escore-z vem ganhando crescente importância, particularmente em estudos populacionais pela facilidade como que os dados antropométricos podem ser manejados (PINTO *et al.*, 2005).

Curvas para avaliação e monitoramento do desenvolvimento infantil e de adolescentes foram publicadas pela OMS. Estas curvas são consideradas padrões de crescimento, porque atendem aos requisitos dos referenciais e às condições ideais de saúde e nutricionais da população estudada (OMS, 2006; 2007).

3.2.1.1 ANTROPOMETRIA NA OI

A característica antropométrica mais marcante na OI é a baixa estatura dos indivíduos. Mesmo nas formas mais leves da doença os indivíduos adultos possuem altura reduzida quando comparada com familiares de primeiro grau não afetados. Nas formas mais graves da doença, os indivíduos possuem baixa estatura grave, que é prejudicada pelo número de fraturas e presença de deformidades (BASEL & STEINER, 2009).

Um dos primeiros estudos envolvendo antropométrica e OI foi realizado por Lund *et al* (1999), quando foi analisado 86 pacientes entre crianças e adultos com OI e concluído que indivíduos afetados possuíam uma média de estatura menor em todos os grupos com OI ($p < 0,05$). Durante a infância não houve diferença significativa entre a medida de estatura ereta entre meninos e meninas. Indivíduos com OI tipo III/IV com defeito qualitativo do colágeno, apresentaram um crescimento atrasado quando comparado com aqueles com OI tipo I ou com defeito quantitativo do colágeno. Muitos pacientes com OI tipo I ou com defeito quantitativo do colágeno apresentaram estatura

ereta normal. A média da estatura ereta dos indivíduos com OI foi significativamente diferente do que a estatura dos seus familiares de primeiro grau não afetados, dentre estes, a média de baixa estatura foi significativamente maior nos indivíduos com OI tipo III/IV com defeito qualitativo do colágeno.

Zambrano *et al* (2014) também observou em seu estudo realizado com crianças e adolescentes com OI que todos indivíduos com OI tipo III apresentaram baixa estatura grave. Estudos mais recentes corroboram os estes achados anteriores, onde a antropometria está diretamente relacionada com a gravidade da doença, onde a OI tipo III se diferencia dos tipos I e IV em relação as medidas de estatura, estatura sentada, peso, IMC, e razão entre perímetro cefálico e estatura (FANO *et al.*, 2010; CHAGAS *et al.*, 2011; AGLAN *et al.*, 2012; HAMZA *et al.*, 2015).

3.2.1.2 ESTADO NUTRICIONAL NA OI

Recentemente estudos tem avaliado o estado nutricional de pacientes com OI, com o objetivo de caracterizar e estabelecer formas de intervenção para melhorar a qualidade de vida e diminuir o risco de novas fraturas nestes indivíduos.

Fano *et al* (2010) estudando 65 pacientes com mediana de idade de 7,76 (1,89-18,9) encontraram 19% dos indivíduos com sobrepeso e 11% com obesidade.

Em 2011, Chagas e colaboradores avaliaram o estado nutricional com base no valor do IMC de 26 homens e mulheres com OI (13 com diagnóstico de OI tipo I e 13 com diagnóstico de OI tipo III) e compararam com indivíduos saudáveis. Todos os indivíduos do grupo controle foram classificados como eutrófico, enquanto que 31% com sobrepeso. A obesidade foi observada em 46% dos indivíduos, sendo eles todos do tipo III.

Zambrano *et al* (2014), estudaram 63 crianças e adolescentes com OI com mediana de idade em meses de 112,27 (96,6–127,9) e observaram que 38,1% da amostra e 54,5% dos indivíduos com OI tipo III foram classificados com sobrepeso ou obesidade. Quando considerada as medidas de dobras cutâneas dos indivíduos, observaram que elas estavam de acordo com o estado nutricional dos indivíduos, pois as medidas classificadas acima do percentil 85 estavam associadas com indivíduos com sobrepeso ou obesidade. Foi também associado a mobilidade dos indivíduos com o estado nutricional e observaram que 63,8% dos que não caminhavam e 29,3% dos indivíduos com mobilidade independente foram classificados com sobrepeso ou obesidade.

Estudo transversal, realizado no Egito em 2015, com 84 crianças e adolescentes com OI, observou que 15,4%, 17,8%, 11,9% e 7,1% de toda a amostra foram classificados quanto ao estado nutricional com baixo peso, eutrofia, sobrepeso e obesidade, respectivamente. Os autores também constataram associação entre as medidas de dobras cutâneas e estado nutricional. Também foi constatado que o escore-z do IMC se correlacionou positivamente com dobra cutânea tricipital ($r=0,92$), dobra cutânea subescapular ($r=0,89$) e circunferência do braço ($r=0,79$). Quando avaliado a associação entre o estado nutricional e a mobilidade dos indivíduos, foi observado que entre os 10 indivíduos classificados com sobrepeso e dos 6 indivíduos classificados com obesidade, 7 (70%) e 4 (66,6%) eram restritos a cadeira de rodas, respectivamente, enquanto que somente 30% dos indivíduos com sobrepeso e 33,3% dos obesos possuíam mobilidade independente (HAMZA *et al.*, 2015).

3.2.2 AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL

As técnicas de avaliação da composição corporal se baseiam essencialmente a divisão de dois compartimentos, massa gorda e massa magra (ou massa livre de gordura). A massa gorda equivale ao tecido adiposo. Já a massa livre de gordura corresponde a todos os tecidos livres de lipídios, incluindo água, músculos, tecido conjuntivo, osso e órgãos internos (SIGULEM *et al.*, 2000; REZENDE *et al.*, 2007).

Diversas técnicas que avaliam a composição corporal estão disponíveis como a antropometria, ressonância magnética, bioimpedâncias, pletismografia, *Dual Energy X-Ray Absoprtiometry* (DEXA) e condução elétrica corporal total (TOBEC) (PINTO *et al.*, 2005).

O método considerado padrão ouro é o DEXA, desenvolvido inicialmente para avaliação da densitometria óssea. Consiste na emissão de raios-X em dois níveis de energia diferentes. O DEXA é um método de avaliação corporal rápido, e associado a uma pequena exposição à radiação. Sua acurácia tem sido validada por outros métodos, tendo a vantagem de poder avaliar a composição dos tecidos em regiões do corpo de interesse particular e detectar pequenas alterações na gordura e na massa isenta de gordura (SIGULEM *et al.*, 2000). O DEXA avalia o corpo em dois compartimentos: tecido mole e ósseo, permitindo inferir a composição corporal relativa a três componentes: massa magra, gorda e mineral óssea (PINTO *et al.*, 2005).

A bioimpedância elétrica (BIA), por sua vez, é um método utilizado no meio clínico, pois é uma técnica não-invasiva, indolor, livre de radiação, rápido, seguro e simples podendo ser utilizado em indivíduos com diferentes idades, pesos corporais e em estados de saúde diversos. Este método consiste na passagem de corrente elétrica de baixa amplitude e alta frequência, tendo por base as diferentes propriedades condutoras e dielétricas dos tecidos biológicos, pois os tecidos livres de gordura, pela sua

composição em água e eletrólitos, são altamente condutores apresentando baixa resistência à passagem da corrente elétrica, enquanto que nos tecidos adiposo e ósseo são dielétricos ou muito resistentes (PINTO *et al.*, 2005; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA, 2009).

Mesmo após o desenvolvimento de novos métodos para a avaliação corporal, a antropometria continua sendo o método mais utilizado, por ser uma técnica rápida, não invasiva e fácil de ser utilizada na rotina. Entre as medidas antropométricas aferidas para avaliação da composição do corpo estão as dobras cutâneas e as circunferências dos membros e abdômen. As dobras se correlacionam diferentemente com a gordura corporal total e com percentual de gordura em função do local de aferição. A dobra cutânea subescapular se correlaciona bem com a gordura corporal total, enquanto a dobra do tríceps apresenta melhor correlação com o percentual de gordura corporal (%GC), sendo um bom indicador de reserva energética (ZEMEL *et al.*, 1997).

Para crianças, adolescentes e adultos, %GC medido pelas dobras cutâneas tem mostrado uma forte correlação com a gordura corporal avaliada por medidas diretas como o DEXA (SCHMELZE & FUSH, 2002).

Para Rodríguez *et al* (2005), as equações preditivas descritas por Slaughter *et al* (1988), apesar de utilizarem somente duas dobras cutâneas: a tricipital e subescapular, são recomendadas para estimar de percentagem de gordura corporal, principalmente em, principalmente em adolescentes.

3.2.2.1 COMPOSIÇÃO CORPORAL NA OI

Até o presente momento, estudos avaliaram a composição corporal dos indivíduos com OI são escassos na literatura.

Em 2011, Chagas e colegas avaliaram a composição corporal dos indivíduos com OI através do DEXA e observaram um menor valor de escore $-z$ de DMO da

coluna lombar (L1-L4) e menor peso de massa magra quando comparado com grupo controle. Indivíduos com OI tipo III apresentaram um maior % GC em relação ao grupo controle e quando comparado com indivíduos com OI tipo I foi constatado menor peso corporal e peso de massa magra. Um alto %GC foi observado em 14%, 42% e 83% dos indivíduos controles, OI tipo I e OI tipo III, respectivamente. Quando realizada as correlações das variáveis foi observado que o número de fraturas dos indivíduos com OI se correlacionaram positivamente com o %GC ($r= 0,451$; $p=0,002$) e com o IMC ($r=0,581$; $p=0,002$) e negativamente com a massa magra ($r=-0,523$; $p=0,009$).

Zambrano *et al* (2014) compararam a avaliação da composição de crianças e adolescentes com OI realizada por dois métodos: antropometria e DEXA. Os autores constataram uma correlação positiva entre ambos os métodos ($r=0,803$), validando o uso de antropometria na avaliação da composição corporal de indivíduos com OI.

3.3 METABOLISMO ENERGÉTICO

Metabolismo é o conjunto de transformações que ocorrem no interior do organismo para gerar energia necessária para as funções metabólicas e fisiológicas nos seres humanos. Esta energia é proveniente dos nutrientes que atuam como substratos para estas ações (WHO, 2001).

Metabolismo Basal (MB) é a energia gasta pelo organismo para manutenção da vida suas funções fisiológicas vitais, ligadas principalmente transporte ativo, funções cardiopulmonar, excreção, manutenção do tônus muscular, assim como os processos de biossíntese celular (WHO, 2001).

A quantidade de energia utilizada para o MB em um período de tempo é chamado de taxa metabólica basal (TMB). A TMB é medida em condições normais, que incluem estar acordado na posição supina após 10 a 12 horas de jejum e oito horas de

descanso físico, estar em um estado de relaxamento mental, em local com temperatura ambiente. Dependendo da idade e estilo de vida, a TMB representa 45 a 70 por cento da energia total diária despesas e é determinada principalmente pela idade, sexo, tamanho e composição do corpo (WHO, 2001).

O Gasto energético total (GET) diário é o resultado da soma da energia empregada no MB, na termogênese e na atividade física quando presente. A maior contribuinte do GET é o MB enquanto que os alimentos contribuem com 10% do GET e está relacionado à digestão, transporte e metabolismo de nutrientes. A atividade física é o elemento de maior variação entre os indivíduos e contribui com cerca de 15 a 30 % do GET (AVESANI *et al.*, 2005).

De acordo com o sistema internacional de unidades a unidade correta para expressar o gasto energético é o *joule* - energia gasta para deslocar 1 kg à distância de 1 metro pela força de 1 newton. Porém, a unidade mais comumente utilizada é a termoquímica quilocalorias - Kcal - quantidade de calor necessária para elevar 1g de água, de 14,5° a 15,5°. Para realizar a conversão das unidades utiliza-se: 1Kcal= 4,184kJ ou 1 kJ= 0,29 Kcal (WHO, 2001).

As necessidades energéticas podem ser tanto medidas quanto estimadas por fórmulas. As fórmulas foram desenvolvidas para estimar as necessidades energéticas de indivíduos saudáveis, que realizam atividades física usuais, sem enfermidades, condição que esta poderia levar a uma super ou subalimentação. As equações ou fórmulas preditivas são utilizadas frequentemente, em crianças e adolescentes (KAPLAN *et al.*, 1995; STALLINGS & ZEMEL, 1996).

A técnica de medida para estimar a MB considerada padrão ouro é a calorimetria indireta, pois é um método não invasivo, com boa acurácia (2 a 5% de erro) e que determina as necessidades nutricionais e a taxa de utilização dos substratos energéticos

a partir do consumo de O₂ e da produção de CO₂ obtidos por análise do ar inspirado e expirado pelos pulmões (ROCHA *et al.*, 2005).

Para se obter um resultado mais fidedigno do exame de CI, deve-se considerar algumas orientações como o ambiente silencioso e temperatura confortável, evitando alterações metabólicas causadas por ansiedade ou frio. Os analisadores de O₂ e CO₂ devem ser calibrados antes e após cada medição. A duração do exame depende da obtenção de um estado de equilíbrio metabólico e respiratório, caracterizado pela estabilidade das leituras obtidas. Esta condição de equilíbrio é reconhecida quando VO₂ e VCO₂ variam menos de 10% e o quociente respiratório (QR) menos de 5% num intervalo de tempo de 5 minutos (DIENER, 1997). Porém uma medida de 10 a 15 minutos parece ser suficiente para determinar a TMB adequadamente, com erro de 4% (MILLA *et al.*, 2004).

É possível também se obter a TMB através da BIA, que por meio da composição corporal utiliza uma equação que considera a quantidade de massa livre de gordura, uma vez que apenas esta que tem atividade metabólica. Utiliza-se uma fórmula simples e presume-se quanto maior for a massa livre de gordura de um indivíduo, maior será o gasto energético (GRANDE & KEYS, 1980).

3.3.1 METABOLISMO ENERGÉTICO NA OI

Até a presente data, existe apenas um artigo que avaliou o gasto energético através de calorímetro de circuito fechado. Este estudo foi realizado com 30 pacientes com OI em idade pré-puberal e compararam com indivíduos saudáveis. Foi constatado que os indivíduos com OI apresentaram taxas metabólicas mais elevadas, níveis séricos aumentados de tiroxina, maior temperatura oral, e maiores taxas cardíacas e respiratórias, sugerindo que os pacientes com OI são cronicamente hipermetabólicos e apresentam um estado circulatório hipercinético (CROPP & MYERS, 1972).

3.4 CONSUMO ALIMENTAR

A determinação do comportamento alimentar inicia-se na infância inicia-se a partir da família, cuja qual ela é dependente e, posteriormente pelas outras interações psicossociais e culturais da criança (RAMOS & STEIN, 2000).

Existe muitas maneiras de quantificar o consumo alimentar. O recordatório de 24 horas consiste em obter informações escritas ou verbais sobre a ingestão alimentar das últimas horas, com dados sobre os alimentos atualmente consumidos e informações sobre peso/tamanho das porções que deveriam ser, em tese, fornecidas por meio de fotografias ou modelos de porções. É um método rápido e simples de se aplicar, porém refletem a alimentação de apenas um dia, que pode ser atípico, além de depender da memória do entrevistado, que está sujeito a vieses de resposta. O Registro Alimentar (RA) versa a três dias de registros alimentares por meio de medidas caseiras, observando, entre outras coisas, o tamanho da porção. Embora o RA possua baixo custo e seja um método acessível, exige maior tempo e dedicação no preenchimento e as anotações podem estar sujeita a modificações baseadas nas orientações. Já o Questionário de Frequencia Alimentar (QFA) estima o número de vezes que determinado alimento ou grupo alimentar foi ingerido durante um determinado período de tempo. É um método bastante acurado para quantificar macro e micro nutrientes, porém é importante que se escolha os alimentos ou grupo que se quer avaliar e então se indague para evitar viés entre os nutrientes (CAVALCANTE *et al.*,2004; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2009).

3.4.1 AS PROPRIEDADES DO CÁLCIO E SUAS NECESSIDADES NUTRICIONAIS

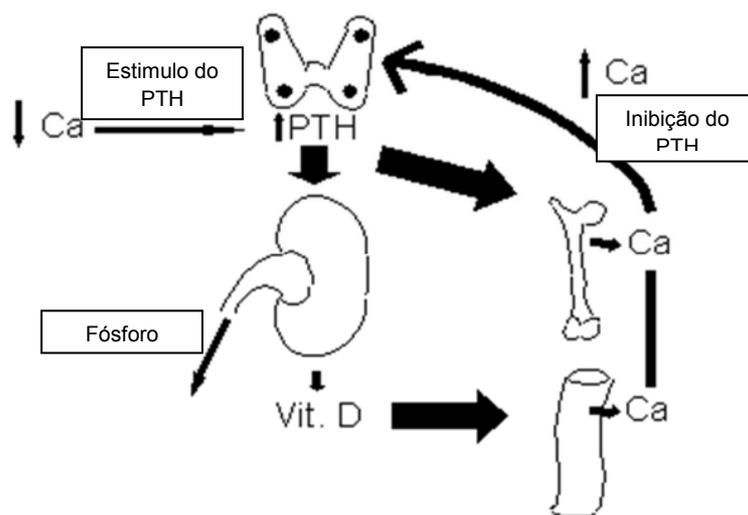
O cálcio é um elemento inorgânico de grande importância para a formação do corpo humano. Representa 1,5 a 2% do peso corporal total, sendo que 90% desse total se encontra nos ossos, 0,5% nos dentes e 0,5% nos tecidos moles. Pode ser encontrado sob forma ionizada (90% do total – fração ativa) e não ionizada (40% ligados a proteínas séricas, principalmente a albumina), e 5 a 15% ligados a íons (citrato e fosfato) (FLYNN, 2003)

Diversas funções fisiológicas necessitam da participação deste mineral como: etapas da coagulação sanguínea, metabolismo celular, permeabilidade celular, exocitose, endocitose, mitose, contração celular, função miocárdica, transmissão neuromuscular e suporte estrutura do esqueleto (FLYNN, 2003; LOPES & JUNIOR, 2010).

O principal responsável pela formação da massa óssea é o cálcio. Quando ocorre baixa ingestão de cálcio, o cálcio é mobilizado dos ossos para a manutenção dos níveis sanguíneos do mesmo, reduzindo assim, a massa óssea e aumentando a fragilidade dos mesmos. O tecido ósseo está em constante remodelamento mediado por células especializadas de acordo com as necessidades do organismo e também pelo estresse mecânico sobre os ossos (GRUTNER *et al.*, 1997).

O depósito de cálcio nos ossos depende principalmente da quantidade total de cálcio ingerida, além da taxa de absorção intestinal (tempo de trânsito e permeabilidade da mucosa) e da eliminação diária. Apresenta uma melhor absorção no duodeno e jejuno proximal, onde o pH mais alcalino, porém sua absorção é maior no íleo, onde o tempo de permanência é mais longo. A excreção de cálcio ocorre através das fezes, urina e suor (GRUTNER *et al.*, 1997; HEANEY, 2006; LOPES&JUNIOR, 2010).

A homeostase do cálcio sanguíneo, apresentada na figura 3, é estimulada quando existe baixo nível de cálcio ionizado no sangue, estimulando o lançamento de paratormônio (PTH) pelas glândulas paratireoides. O PTH age no rim, aumentando a perda urinária de fósforo (P) e produzindo aumento da vitamina D ativa. Uma vez normalizado, os níveis de cálcio de sangue enviam um sinal de inibição à glândula paratireóide, descontinuando a produção de PTH (GORDON *et al.*, 2004).



FONTE: modificado de <http://www.geocities.ws/hipoparatiroidismo/hphtendocrinologia.html>

Figura 3. Homeostase do cálcio sanguíneo

Existem diversos fatores fisiológicos e nutricionais que influenciam na biodisponibilidade do cálcio como a vitamina D, que aumenta a sua absorção, idade do indivíduo, raça, gravidez e sexo. Entre os fatores dietéticos observa-se a presença de lactose que aumenta a absorção, enquanto que proteínas e sódio aumentam a excreção renal de cálcio, além do ácido fítico e oxalático que diminui a absorção (LOPES & JUNIOR, 2010; BUENO & CZEPIELEWSKI, 2008).

A disponibilidade do cálcio nos alimentos varia de acordo com a fonte. O cálcio contido no leite e em seus derivados é melhor aproveitado, já o presente nos vegetais

pode variar de 5% (espinafre) a 50% (repolho e brócolis) (BUENO & CZEPIELEWSKI, 2008; RIZZOLI *et al.*, 2014).

As necessidades de cálcio se modificam conforme a faixa etária, sendo maior nos períodos crescimento, como na adolescência, além dos estados fisiológicos como gestação e lactação (CONSENSUS REPORT, 2011). As diferentes necessidades de cálcio são apresentadas na tabela 3.

Tabela 3. Recomendações de cálcio para crianças e adultos jovens de acordo com *Dietary Reference Intakes* (DRI), 2011

IDADE	INGESTÃO DE CÁLCIO (mg/dia)
0-6 meses	200
7-12 meses	260
1-3 anos	700
4-8 anos	1000
9-18 anos	1300
19-30 anos	1000
Gestantes	1300

A maioria dos dados parece confirmar que uma ingestão adequada de cálcio é importante para atingir a maturidade esquelética na adolescência (HEANEY, 2007). Estudos clínicos randomizados têm demonstrado que a suplementação de cálcio pode aumentar a aquisição de massa óssea durante a adolescência, idade adulta e até a terceira década de vida. Quando que a suplementação de cálcio for interrompida, o efeito benéfico sobre o osso parece desaparecer (STAGI *et al.*, 2013). Assim, o bom crescimento e desenvolvimento ósseo estão relacionados com a quantidade de cálcio

ingerida de acordo com as recomendações diárias (STAGI *et al.*,2013; BUENO & CZEPIELEWSKI, 2008).

3.4.1.1 MANEJO NUTRICIONAL NA DEFICIÊNCIA DE CÁLCIO

O *National Institute of Health* (2000) atribuiu o baixo consumo de cálcio a ingestão insuficiente de leite e derivados, baixa ingestão de frutas e vegetais e elevado consumo de bebidas com baixo teor de cálcio, como os refrigerantes. No Brasil, um panorama bem parecido está ocorrendo, pois tem se observado uma substituição das bebidas lácteas por refrigerante ou sucos. Outro fator que influencia o consumo de alimentos ricos em cálcio é o crescente número de refeições realizadas fora de casa. Dados indicam que a quantidade de cálcio ingerida em casa é maior do que a realizada em restaurantes e *fast foods*. A menor disponibilidade de leite e maior disponibilidade de outras bebidas, como sucos e refrigerantes, nesses estabelecimentos contribui para refeições com menor quantidade de cálcio. Além disso, a omissão de refeições como o café da manhã também pode comprometer a ingestão de cálcio, caso não haja cuidado em consumir a quantidade suficiente desse nutriente ao longo do dia (PEREIRA *et al.*,2009).

O consumo de cálcio pode ser otimizado de três maneiras: aumento no consumo de alimentos naturalmente ricos em cálcio; aumento no consumo de alimentos fortificados com cálcio; ou utilização de suplementos (CASHMAN *et al.*, 2002).

3.4.2 CONSUMO ALIMENTAR COM ÊNFASE NA INGESTÃO DE CÁLCIO E VITAMINA D NA OI

Considerando o consumo alimentar de indivíduos com OI comparado com grupo controle, Chagas *et al* (2011) não observaram diferença significativa entre os grupos em relação ao consumo de energia, carboidratos, proteínas, lipídios, ingestão de cálcio e vitamina D. Em relação ao consumo de cálcio somente pela dieta, observaram que somente 0%, 31% e 0% dos controles, indivíduos com OI tipo I e OI tipo III, respectivamente alcançaram os valores recomendados, enquanto que para a vitamina D somente 50%, 23% e 36% para controles, OI tipo I e OI tipo III alcançaram os valores recomendados.

Em estudo realizado por Zambrano *et al* (2014) foi avaliado o consumo alimentar de pacientes com OI. O consumo energético foi analisado pelo percentual de adequação do consumo em relação a dois métodos: valores recomendados por idade propostos pela OMS e através da fórmula Kcal/cm em crianças e adolescentes com OI observou que os valores propostos por idade da OMS estimou uma média de percentual de adequação 6,8% a maior que a fórmula kcal/cm. E os indivíduos com OI tipo III apresentaram maior mediana de percentual de adequação de consumo energético quando comparado com os tipos I e IV. Quanto ao consumo de cálcio, observaram que 75 % dos pacientes tiveram percentual de adequação para a idade de consumo de cálcio abaixo de 93,5%. Também foi constatada uma correlação inversa entre idade dos indivíduos e percentual de adequação do consumo de cálcio ($r = -0,527$).

Estudo realizado no Egito por Hamza *et al* (2015) constatou que mais de 59% dos indivíduos apresentaram consumo inadequado de cálcio, sendo também observado uma correlação negativa entre o consumo de cálcio e idade dos indivíduos ($r = 0,81$).

3.5 VITAMINA D

A insuficiência/deficiência sérica de vitamina D (25OHD) vem sendo considerada, atualmente um problema de saúde pública, devido a sua implicação no desenvolvimento de diversas doenças como raquitismo, osteomalácia, osteoporose, além de participação no desenvolvimento de doenças inflamatórias e autoimune (BUENO & CZEPIELEWSKI, 2008; SINHA *et al.*, 2013).

Um adequado nível de sérico de vitamina D é importante em todos os estágios da vida, desde o desenvolvimento fetal até o envelhecimento (WINZENBERG & JONES, 2013).

Existe grande controvérsia quanto aos níveis séricos adequados de vitamina D. Nos últimos anos, investigadores recorreram ao uso de biomarcadores ou pontos funcionais finais para definir mais claramente a adequação dos níveis circulantes de 25 OHD, como a homeostático cálcio, que é principal função da vitamina D. Estes marcadores incluem também indicadores funcionais como o PTH, a absorção de cálcio, e DMO (HOLLIS, 2005).

Diversos fatores podem influenciar na concentração sérica de 25OHD como:

- Fatores associados a síntese cutânea da vitamina D: idade, concentração de melanina na pele, condições e intensidade de exposição solar, estação do ano, latitude, altitude, condições do tempo, hora do dia, vestuário, uso de proteção solar e poluição atmosférica (BUENO & CZEPIELEWSKI, 2008, MACDONALD, 2013)

- Fatores nutricionais: dietas ricas em vitamina D que contenham óleo de fígado de peixe, alguns tipos de peixe como sardinha e atum, gema de ovo e alimentos enriquecidos com vitamina D (BUENO & CZEPIELEWSKI, 2008).

- Fatores que afetam o metabolismo de vitamina D como, por exemplo, insuficiência hepática, ou insuficiência renal (BUENO & CZEPIELEWSKI, 2008).

Outros fatores que podem influenciar os níveis séricos de vitamina D é a obesidade, que além de dificultar a exposição solar pela baixa imobilidade, a vitamina D é depositada no tecido adiposo, diminuindo a quantidade de vitamina D disponível na corrente sanguínea, e aumentando nos adipócitos (BUENO & CZEPIELEWSKI, 2008; BRAEGGER *et al.*,2013).

Poucos alimentos contêm vitamina D como óleo de fígado de peixe, alguns tipos de peixe: sardinha, salmão e atum e gema de ovo (GRANT & HOLICK, 2005). Em alguns países, como nos Estados Unidos, os alimentos são fortificados com vitamina D, como leite, margarina, pães, cereais matinais e suco de laranja, aumentando o consumo deste nutriente (MACDONALD, 2013).

Em 2011, o *Institue of Medicine* (IOM) publicou os valores revisado da *Dietary Reference Intake* (DRI) para o consumo de cálcio (tabela 3) e vitamina D, onde foram estabelecidos os valores com base na *Estimated Average Requirement* (EAR) e na *Recommended Dietary Allowance* (RDA) para todos os grupos de estágio de vida, exceto crianças até aos 12 meses que foi estimado de acordo com *Adequate intake* (AI). Estes valores de referência assumem uma exposição solar mínima (DRI, 2011).

3.5.1 VITAMINA D NA OI

Diversos estudos avaliam a vitamina D sérica em indivíduos com OI. Edouard *et al* (2011) avaliou a relação entre os níveis séricos de vitamina D e parâmetros de mineralização e metabolismo ósseo em um grupo de pacientes pediátrico com OI. Os autores observaram que níveis séricos de 25OHD variaram de 13-103 nmol/L e foram <50 nmol/L em 37 pacientes (52 %). Nenhum dos pacientes OI tinha sinais radiológicos

de raquitismo ou osteomalacia. Os níveis séricos de 25OHD foram negativamente correlacionados com a idade e níveis séricos de PTH, mas não se correlacionados com nenhum outro parâmetro de mineralização de massa óssea.

Outro estudo realizado pelo mesmo autor, no mesmo ano, avaliou os determinantes dos níveis séricos de vitamina D em crianças e adolescentes com OI e a relação entre as concentrações séricas de 25OHD e a DMO de coluna lombar. As concentrações séricas de 25OHD variaram 14-133 nmol/l e foram menores de 50nmol/l em 86 pacientes (27%). A análise de regressão revelou que a idade, estação e tipo de OI foram preditores dos níveis séricos de vitamina D. As concentrações séricas de 25OHD foram negativamente correlacionados com os níveis séricos de PTH e positivamente relacionados com o escore-z da DMO de coluna lombar após considerar tipo de OI sexo e idade (EDOUARD *et al.*, 2011).

Estudo realizado em 2012 teve como objetivo avaliar a relação entre concentrações séricas de 24,25 (OH)₂D e metabolismo e densidade óssea em crianças com OI. Os pacientes com o tipo graves de OI tipo apresentaram níveis séricos de 24,25 (OH)₂D mais elevados e uma maior razão entre soro 24,25 (OH)₂D e 25OHD, sugerindo um aumento da atividade enzimática de 25OHD-24-hidroxilase (EDOUARD *et al.*, 2012).

Wilsford *et al* (2013) objetivaram avaliar a prevalência de deficiência de vitamina D e possíveis fatores de risco que influenciam os níveis séricos de vitamina D em 80 crianças com OI. O nível médio de 25-OHD foi de 23 ng/ml e 35 (79,5 %) pacientes apresentaram níveis insuficientes ou deficientes de vitamina D. Entre as correlações significativas com baixos níveis séricos de vitamina D foi encontrado maior idade, descendência afro-americana, percentil aumentado do IMC e consumo de soda.

4. JUSTIFICATIVA

A OI é uma enfermidade genética que afeta a matriz óssea resultando em fraturas de repetição. Estudo realizado previamente pelo nosso grupo demonstrou uma alta prevalência de sobrepeso e obesidade, baixo consumo de cálcio e alta ingestão de calorias. Dados sobre o metabolismo de pacientes com OI são escassos na literatura. Portanto, faz-se necessário, avaliar o resultado de uma intervenção nutricional, visando ajuste da ingestão calórica, consumo de cálcio e adequação dos níveis séricos de vitamina D.

5. OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Avaliar o resultado da intervenção nutricional com ênfase no consumo de cálcio em pacientes pediátricos com Osteogênese Imperfeita.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar os valores de taxa de metabolismo basal obtidos através da BIA, valores padrões específicos por idade propostos pela OMS e fórmula Kcal/cm com o método padrão ouro CI
2. Estimar o % gordura corporal, peso de massa gorda e peso massa magra obtidas através da BIA, antropometria e comparar com os valores do DEXA.
3. Comparar % gordura corporal, peso de massa gorda e peso massa magra obtidos pelo DEXA antes e após intervenção nutricional
4. Comparar as medidas antropométricas obtidas como: peso, estatura, IMC e dobras cutâneas antes e após a intervenção nutricional.
5. Definir e comparar o estado nutricional antes e após a intervenção
6. Quantificar e comparar a densidade mineral óssea (DMO) de coluna lombar e de corpo inteiro obtidos através do DEXA antes e após a intervenção.
7. Classificar e comparar os níveis séricos de vitamina D antes e após a intervenção.
8. Correlacionar os níveis séricos de vitamina D com uso de proteção solar, estação do ano, exposição solar, atividade sedentária, DMO, consumo de leite e bebidas à base de soda e concentração sérica de paratormônio, fósforo, fosfatase alcalina, cálcio total.
9. Comparar a ingestão de cálcio antes e após a intervenção

6. METODOLOGIA

6.1 Delineamento

Estudo de Coorte Prospectivo

6.2 Local de estudo

Este estudo foi realizado no ambulatório de Osteogênese Imperfeita (OI) do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), que é um Centro de Referência para o tratamento da OI no Rio Grande do Sul (CROI-HCPA).

6.3 Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes pediátricos, com diagnóstico de OI, de ambos os gêneros, com idade entre 2-19 anos que estavam em acompanhamento clínico no ambulatório do CROI/ HCPA.

6.4 Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes menores de dois anos, devido à dificuldade dos mesmos permanecerem com máscara necessária para o exame de CI, ou que possuíssem outras enfermidades, como câncer, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, doença inflamatória intestinal, úlceras gastrointestinais, pancreatites e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, que pudessem afetar o estado nutricional.

6.5 Considerações Éticas

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA sob número 11-0585. Os responsáveis legais pelos pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

6.6 Intervenção Nutricional

A intervenção nutricional foi realizada em três consultas nutricionais. Na primeira consulta foram realizados exames de calorimetria indireta para estimar o gasto energético de cada indivíduo, avaliação do consumo alimentar através de um recordatório alimentar (RA) de três dias não – consecutivos solicitado anteriormente, e questionário de frequência alimentar do consumo de cálcio (QFACA) para se avaliar a quantidade de cálcio ingerida pelos pacientes. Foram também realizados os exames de sangue e solicitados exames do DEXA para análise da DMO. Após foram calculadas as necessidades nutricionais de cada indivíduo e entregue uma orientação alimentar junto com receitas de preparações ricas em cálcio. Na segunda consulta, aos seis meses após o início da intervenção foram esclarecidas dúvidas sobre a alimentação dos pacientes e reforçada as orientações dadas anteriormente. Na terceira consulta, aos 12 meses, foi reavaliado o consumo alimentar de cálcio através do QFACA e realizado os exames sangue e solicitado o DEXA para avaliação da composição corporal e densidade mineral óssea.

6.7 Coleta de Dados

Os dados da pesquisa foram coletados por único pesquisador, entre o período de março de 2012 a dezembro 2013. A coleta de dados foi dividida em dois momentos: 0 e 12 meses.

6.7.1 Dados Clínicos

Os dados clínicos foram obtidos durante a consulta, incluindo: idade, sexo, tipo de OI, uso de bifosfonados e suplementação de cálcio e vitamina D. O estagiamento puberal foi avaliado através autoclassificação da maturação sexual (MARTIN *et al.*, 2001). Cada criança ou adolescente observava as figuras e referia a sua escolha para o

avaliador. Foram considerados pré-púberes aqueles que apresentaram classificação 1 para qualquer um dos itens (mamas e pêlos para meninas e genitais e pêlos para meninos), pré púberes classificados como 2, 3 ou 4 e pós púberes os indivíduos que se classificaram como 5 (TANNER, 1986)

A mobilidade do paciente foi avaliada segundo os seguintes critérios modificados por Land *et al* (2006): (0) restrito a cadeira de rodas; (1) capaz de andar com ajuda; (2) capaz de andar em casa com ou sem ajuda; (3) capaz de andar curtas distancias com ou sem ajuda; (4) capaz de andar independentemente.

6.7.2 Dados da Taxa de Metabolismo Basal

A Taxa de Metabolismo Basal (TMB) foi obtida de quatro maneiras:

6.7.2.1 Calorimetria indireta

O equipamento utilizado para o exame de calorimetria indireta (CI) foi analisador metabólico VO2000 (MedGraphics, Estados Unidos). O exame foi realizado no período da manhã, com jejum de 12 horas em ambiente termoneutro sem ruídos. A duração do teste de 10 minutos com paciente na posição supina sem realizar qualquer atividade. (DIENER, 1997; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA, 2009).



Figura 4. Posição para a realização do exame de Calorimetria Indireta

6.7.2.2 Bioimpedância Elétrica

Para realização da Bioimpedância Elétrica (BIA) foi utilizado o aparelho Byodynamics ® modelo 310, seguindo as recomendações de jejum de alimentos, cafeína (8h) e água (2h) e não realização de exercício físico nas 4 horas que antecediam o exame. Por ocasião do exame mantinham-se os membros abduzidos ao tronco e foram fixados eletrodos sempre do mesmo lado, com distância de pelo menos 5 cm entre eles, sempre fixando o eletrodo ligado ao fio vermelho sempre na região proximal e o eletrodo do fio preto na região distal (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA, 2009). Na primeira avaliação este exame foi realizado junto com a CI, sendo o tempo de jejum o mesmo.

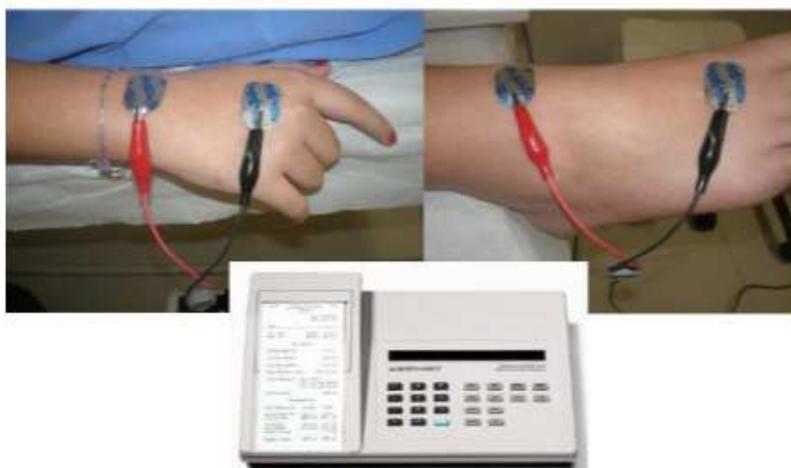


Figura 5. Pontos de fixação dos eletrodos para realização do exame de Bioimpedância Elétrica.

6.7.2.3 Valores Preditivos para idade propostos pela Organização Mundial da Saúde

Foram utilizados os valores de necessidade energética para a idade no percentil 50 FAO/OMS (2001). Crianças classificadas com baixa estatura moderada e grave tiveram sua idade corrigida de acordo com sua estatura no percentil 50.

6.7.2.4 Fórmula Kcal/cm

Foi utilizado o método Kcal/cm de estatura para se estimar o requerimento energético, segundo HEALD & GONG (1999). Este método não necessita correção da idade para a estatura, pois já está contemplada na sua formula.

6.7.3 Dados Antropométricos

6.7.3.1 Peso e estatura

A medida do peso foi realizada usando apenas avental infantil, fraldas e/ou roupas íntimas, cujo peso foi subtraído do peso total para obtenção do peso final. Os pacientes foram pesados em uma balança Filizola® Personal (São Paulo, SP) com carga máxima de 180 kg e divisão de 100g.

Para as medidas de comprimento/estatura foram feitas duas aferições: posição supina sobre uma maca, com braços estendidos ao longo do corpo, membros inferiores estendidos, e pés unidos fazendo ângulo reto com as pernas. A medida foi realizada com estadiômetro de madeira com precisão de 0,1 cm para crianças menores de 1 metro e para pacientes maiores de 105 cm de comprimento e que não tinham condições de se manter em posição ereta foi utilizada régua específica para esta condição com marcação em centímetros (LUFT, 2008). Para pacientes maiores de dois anos e que conseguiam ficar em posição ereta o indivíduo foi posicionado em pé no centro do estadiômetro

fixado na parede com precisão de 0,1 cm. Em caso de diferença no comprimento dos membros inferiores, foi utilizado o membro mais longo.

6.7.3.2 Medida das dobras cutâneas e circunferência do braço

As medidas de dobras tricipital, subescapular, e soma de ambas as dobras foram avaliadas utilizando o plicômetro da Cescorf Premier® (Porto Alegre, RS) com sensibilidade de 0,1mm.

A dobra tricipital foi medida na face posterior do braço, paralelamente ao eixo longitudinal, no ponto que compreende a metade da distância entre a borda súpero-lateral do acrômio e o olécrano. A dobra subescapular foi medida obliquamente em relação ao eixo longitudinal, seguindo a orientação dos arcos costais, sendo localizada a dois centímetros abaixo do ângulo inferior da escápula. O valor final utilizado foi a média de três medidas consecutivas para cada dobra.

As medidas antropométricas foram coletadas de acordo com as técnicas propostas por Frisancho, 1988.

6.7.3.3 Classificação das medidas antropométricas

A antropometria foi avaliada de acordo com a classificação da estatura proposta pela OMS (2006, 2007). Os pacientes foram avaliados de duas diferentes maneiras de acordo com a estatura (Tabelas): Grupo 1: pacientes classificados com a estatura adequada para a idade (estatura com escore-z -1,99 a 1,99), os dados antropométricos foram avaliados conforme a idade; Grupo 2: pacientes classificados com baixa estatura moderada (estatura com escore-z -1,99 a -2,99) ou grave (estatura com escore-z \leq -3,00) as medidas foram avaliadas conforme a idade corrigida de acordo com a estatura no percentil 50.

O IMC foi calculado pela divisão do peso (Kg) sobre a estatura (m) ao quadrado de acordo com a fórmula, proposta por Quetelet:

$$\text{IMC} = \text{Massa corporal (Kg)} / \text{Estatura}^2 \text{ (m)}$$

Para cada indivíduo, as medidas de estatura, peso e IMC foram classificadas de acordo com o escore-z. O estado nutricional foi classificado de acordo com seu IMC estabelecido a partir das curvas da OMS (2006 2007).

Tabela 4. Classificação da estatura para idade para crianças de 0 a menores de 19 anos.

Valore de Referência		Diagnóstico Nutricional
< Percentil 0,1	< Escore-z -3	Baixa estatura grave para idade
≥ Percentil 0,1 e < Percentil 3	≥ Escore z-3 e < Escore-z -2	Baixa estatura para a idade
≥ Percentil 3	≥ Escore z-2	Estatura adequada para a idade

Fonte: OMS,2006; 2007

Tabela 5. Classificação do estado nutricional de acordo com IMC crianças de 0 menores de 5 anos.

Pontos de Corte		Diagnóstico Nutricional
< Percentil 1	< Escore-z -3	Magreza acentuada
≥ Percentil 1 < Percentil 3	≥ Escore-z -3 ≤ Escore -z -2	Magreza
≥ Percentil 3 ≤ Percentil 85	≥ Escore -z -2 ≤ Escore -z +1	Eutrofia
≥ Percentil 85 ≤ Percentil 97	≥ Escore -z +1 ≤ Escore-z +2	Risco para sobrepeso
≥ Percentil 97 ≤ Percentil 99	≥ Escore-z +2 ≤ Escore-z +3	Sobrepeso
≥ Percentil 99	≥ Escore-z +3	Obesidade

Fonte : OMS,2006

Tabela 6. Classificação do estado nutricional de acordo com o IMC para crianças e adolescentes entre 5-19 anos.

Pontos de Corte		Diagnóstico Nutricional
< Percentil 1	< Escore-z -3	Magreza acentuada
≥ Percentil 1 < Percentil 3	≥ Escore-z -3 ≤ Escore -z -2	Magreza
≥ Percentil 3 ≤ Percentil 85	≥ Escore -z -2 ≤ Escore -z +1	Eutrofia
≥ Percentil 85 ≤ Percentil 97	≥ Escore -z +1 ≤ Escore-z +2	Sobrepeso
≥ Percentil 97 ≤ Percentil 99	≥ Escore-z +2 ≤ Escore-z +3	Obesidade
≥ Percentil 99	≥ Escore-z +3	Obesidade Grave

Fonte:OMS, 2007

6.7.4 Dados da Densidade Mineral Óssea

Os valores de Densidade Mineral Óssea (DMO) foram obtidos através DEXA utilizando o aparelho Lunar iDXA da marca *GE Healthcare*. Os raios X emitidos pela fonte atravessam o indivíduo, que permanece em uma posição supina, braços estendidos e paralelos ao corpo sobre uma mesa, permanecendo imóvel até o final do exame, com duração em torno de 10 minutos. Além de calcular os valores de densitometria óssea, também calcula a composição corporal dividindo o corpo em regiões anatômicas e os resultados são expressos em gramas de conteúdo mineral, de massa magra (músculos, vísceras, e água corporal), de gordura e percentual

6.7.5 Dados da Composição Corporal

O percentual de gordura corporal, peso de massa gorda e massa magra foram obtidos de três maneiras: DEXA, BIA e somatório das dobras cutâneas tricipital e subescapular.

Foram utilizadas para estimar o percentual de gordura corporal em equações antropométricas preditivas empregadas segundo idade (8-18anos), estagiamento puberal (pré púberes, púberes e pós púberes), e resultado do somatório das dobras (> 35 mm), conforme descritas por Slaughter *et al.*, 1988.

6.7. 6 Consumo de cálcio

O consumo de cálcio foi analisado através de um questionário de frequência alimentar (QFA) de consumo de cálcio adaptado (UENISHI *et al.*,2008) realizados em dois momentos: 0 e 12 meses. No presente estudo foi considerado somente o consumo dos alimentos que possuem maior teor e biodisponibilidade de cálcio como: leite iogurte e queijos. Os valores obtidos através do questionário de frequência alimentar foram comparados com *Estimated Average Requirement* (EAR) e com *Recommended Dietary Allowances* (RDA) para a idade (DRI).

Foi utilizado para demonstração das porções, um pôster com fotos coloridas para exemplificar o tamanho da porção de cada alimento fonte de cálcio.

O QFA de cálcio foi composto pelos seguintes alimentos e porções consideradas médias: leite integral ou desnatado – 1 copo (175ml), iogurte -1 pote (120ml), ricota ou queijo minas - 1 fatia média (30g), queijo lanche ou mussarela – 1 fatia (22,5). Estes alimentos foram classificados de acordo com o consumo respeitando as seguintes siglas: (D) - diáritas, (S) - semanalmente ou por (M) – mês, marcando o número de vezes de 1-10 e o tamanho da porção correspondente: se maior, igual ou menor que a porção apresentada (média) (UENISHI *et al.*, 2008).

Tabela 7. Quantidade de cálcio presente nos alimentos avaliados:

Alimento	Medida caseira/quantidade	Cálcio (mg)
Leite integral		260
Leite semidesnatado	1 copo/ 200ml	248
Leite desnatado		240
Iogurte	1 pote/ 120ml	203
Queijo minas	1 fatia/ 30mg	206
Queijo Lanche	1 fatia / 22,5mg	225
Queijo Mussarella	1 fatia / 22,5mg	116

Fonte: Nutwin. 2002.

6.7.7 Exames Laboratoriais e Vitamina D

A coleta de sangue para realizar os testes laboratoriais ocorreu no Centro de Pesquisa do HCPA, local onde eram feitas as consultas. Foram realizadas em dois momentos diferentes 0 e 12 meses. O cálcio total e fosfatase alcalina foram avaliados através do método de colorimetria (Hitachi, 917 Roche); o PTH pelo método ECLIA (Modular E-170 Roche); e fósforo pelo método de fosfomolibdato UV (Hitachi, 917 Roche). Os dados foram comparados de acordo com os valores proposto pelos fabricantes. A 25- hidroxivitamina D3 (vitamina D) foi dosada pela técnica de radioimunoensaio com o kit *25-hidroxyvitamin D-Nichols Institute Diagnostics – Paris* e classificada conforme o nível sérico: < 10ng/ml = deficiência grave; entre 10ng/ml a 20 ng/ml = deficiência leve; entre 20 a 30 ng/ml = insuficiência e acima de 30ng/ml = desejável, de acordo com os valores proposto pelo fabricante. Para análise, as classificações de deficiência leve e grave foram agrupadas. Os valores foram comparados entre os tipos de OI e com os marcadores ósseos.

7. FLUXOGRAMA DO ESTUDO

ETAPA 1- Durante a consulta de rotina no ambulatório de OI, os pacientes foram convidados a participar do estudo. Foram explicadas as etapas do mesmo, tempo de duração e exames realizados. Após o aceite do paciente em participar do estudo, era solicitada a assinatura do termo de consentimento e marcada a consulta nutricional, de acordo com a data de retorno ao ambulatorio para a realização da entrevista inicial e primeira fase da coleta de dados.

Na consulta nutricional, o paciente foi instruído a comparecer na consulta em jejum de no mínimo 8 horas. Eram realizados exames de CI, BIA, antropometria, QFA, de cálcio e coleta de sangue dos pacientes, e encaminhados para a realização do exame de densitometria óssea no serviço de radiologia.

ETAPA 2. Foi realizada a orientação nutricional rica em cálcio, a partir dos dados obtidos na consulta nutricional, no QFA, na CI e na avaliação do consumo de cálcio e dos exames sanguíneos. A orientação nutricional foi enviada pelo correio, acompanhada de receitas de preparações ricas em cálcio para cada paciente. O recebimento da orientação foi confirmado por telefone.

ETAPA 3. Após 6 meses da primeira avaliação foram realizados ajustes na alimentação reforçando os pontos importantes e respondendo dúvidas sobre a orientação alimentar.

ETAPA 4. Após 12 meses da primeira avaliação os pacientes foram realizados exames BIA, antropometria, QFA de consumo de cálcio, coleta de sangue e encaminhado para a realização da densitometria óssea no serviço de radiologia.

Os dados de antropometria, BIA, QFA de consumo de cálcio, densitometria óssea e exames sanguíneos obtidos na primeira avaliação (0 meses) foram comparados com os dados da última avaliação (12 meses).

8. ARTIGOS

8.1 ARTIGO 1

Qual o melhor método para estimar a taxa de metabolismo basal e a composição corporal de pacientes pediátricos com Osteogênese Imperfeita?

Marina Bauer Zambrano ⁽¹⁾, Têmis Maria Félix ⁽²⁾, Elza Daniel de Mello⁽³⁾

1) Nutricionista, Mestre em Saúde da Criança e Adolescente, UFRGS, POA, RS.

2) Pós- Doutorado em Genética, Médica do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clinicas de Porto Alegre Professora da Pós Graduação Saúde da Criança e do Adolescente

3) Doutora em Pediatria, UFRGS, POA, RS. Médica do Serviço de Nutrologia do Hospital de Clinicas de Porto Alegre. Professora adjunta UFRGS, Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente

Autor Corredor

Marina Bauer Zambrano

Email- marinazambrano@hotmail.com

Rua Dea Coufal, 1235 apto 106- Ipanema

Porto Alegre –RS-Brasil

RESUMO

INTRODUÇÃO: Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença óssea hereditária caracterizada por fragilidade, deformidades ósseas e múltiplas fraturas. Devido a estas condições clínicas da doença, estudos anteriores evidenciaram sobrepeso e obesidade nos pacientes com OI, principalmente nas formas mais graves da doença e que apresentavam mobilidade reduzida. **OBJETIVO:** comparar métodos de avaliação da taxa de metabolismo basal (TMB) e de composição corporal (%GC e peso de MM) de pacientes pediátricos com OI. **MÉTODOS:** A TMB foi calculada por 4 diferentes métodos a calorimetria indireta (CI), considerada método padrão-ouro; bioimpedância elétrica (BIA), Valores preditivos para idade proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS), Fórmula Kcal/cm. A composição corporal foi avaliada através da % GC e peso de MM (kg). O %GC e MM (kg) e foram utilizados 3 métodos diferentes: Antropometria (ANTRO): avaliada através da soma das medidas de dobras cutâneas tricipital e subescapular; BIA; e 3- *Dual X-ray Absorptiometry* (DEXA) considerado padrão-ouro. Os valores de TMB e composição corporal foram comparados e correlacionados com o padrão ouro entre os tipos de OI. Ambas as avaliações foram comparadas com o método padrão-ouro. Foi calculada a concordância entre os métodos através da técnica proposta por Bland-Altman. **RESULTADOS:** Estudo transversal que incluiu 52 indivíduos sendo 29 (55,8%) do sexo feminino. A mediana de idade em anos no momento da consulta foi de 9 (5,25; 12,7). Indivíduos com OI tipo III apresentaram maior IMC e todos foram classificados com sobrepeso ou obesidade em comparação com os demais. Foi observada diferença significativa entre os métodos para estimação da TMB ($p < 0,001$). A CI estimou valor maior que o método da BIA e menor que os valores propostos pela OMS) e Fórmula Kcal/cm. A OMS apresentou melhor correlação ($r = 0,683$) e melhor concordância com a CI na OI tipo I e a Fórmula Kcal/cm melhor

correlação ($r=0,534$) e concordância no tipo IV/III/V. Na comparação dos métodos com o padrão para avaliação da composição corporal, DEXA estimou valores maiores de percentual de gordura corporal (% GC) e menores de Massa Magra (MM) em relação a BIA e ANTRO. Também foi observada diferença significativa nas medidas de % GC e MM entre os tipos de OI. Ambos os métodos apresentaram correlação forte com o método padrão. **CONCLUSÃO:** Os métodos apresentaram diferenças significativas em relação ao padrão-ouro tanto na TMB quanto na composição corporal. Na TMB os valores preditivos da OMS foi o que melhor se correlacionou e concordou com a CI para indivíduos que possuem estatura adequada, ou nas formas mais leves da doença, enquanto que a fórmula kcal/cm apresentou melhor correlação e concordância com a CI em indivíduos que possuíam baixa estatura moderada a grave ou nas formas mais graves da doença. Na composição corporal foi observada que a BIA e Antro apresentaram correlação forte com o DEXA, porém sem concordância entre os métodos, demonstrando a necessidade de cuidado na escolha e na utilização dos mesmos.

ABSTRACT

BACKGROUND: Osteogenesis Imperfecta (OI) is an inherited disease characterized by bone fragility, bone deformities and multiple fractures. Because of these clinical conditions of the disease, previous studies have shown overweight and obesity in patients with OI, especially in the more severe forms of the disease and who had limited mobility. **OBJECTIVE:** To compare methods for evaluating the basal metabolic rate (BMR) and body composition of pediatric patients with OI. **METHODS:** BMR was calculated by four different methods to indirect calorimetry (CI), considered the gold standard method; Bioelectrical impedance (BIA), values according by age proposed by the World Health Organization (WHO), Formula Kcal / cm. Body composition was assessed by percentual of body fat(%BF) and Lean mass (LM) (kg). The %BF and LM (kg) and were used three different methods: anthropometry measured by the sum of measures of triceps skinfold and subscapular; BIA; and 3 Dual X-ray Absorptiometry (DEXA) considered the gold standard. The BMR values and body composition were compared and correlated with the gold standard between of OI types. It calculated the agreement between the methods through the technique proposed by Bland-Altman. **RESULTS:** Cross-sectional study including 52 individuals and 29 (55.8%) were female. The median age in years at the time of consultation was 9 (25.5; 12.7). OI individuals with type III had higher BMI and all were classified as overweight or obese compared with others. Significant difference was observed between the methods for estimating the BMR ($p < 0.001$). Indirect calorimetry (IC) estimated value greater than the method of BIA and less than the values proposed by the WHO and Formula Kcal / cm. WHO presented the best correlation ($r = 0.683$) and better agreement with the IC within the OI type I and Formula kcal / cm better correlation ($r = 0.534$) and agreement on the type IV / III. In comparing the methods with the standard for assessment of body

composition, DEXA estimated higher values of BF% and smaller LM against the BIA and anthropometry. Also was no significant difference in % BF and MM measures between the type of OI. Ambos methods were strongly correlated with the standard method. **CONCLUSION:** The methods showed significant differences compared to the gold standard both in BMR and body composition. BMR on the predictive values of WHO was the best correlated and agreed with IC for individuals who have adequate stature, or in milder form of the disease, while the formula kcal / cm showed better correlation and agreement with IC in who had moderate or severe short stature or the most severe forms of the disease. Body composition was observed that the BIA and anthropometry were strongly correlated with DEXA, but no agreement between the methods, demonstrating the need for care in the choice and use of them. The significant differences over standard methods for both measures both BMR and body composition.

INTRODUÇÃO

Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença óssea hereditária caracterizada por fragilidade, deformidades ósseas e múltiplas fraturas (1). Sua prevalência varia entre 1:15.000 a 1:20.000 nascimentos, sem preferência por sexo e/ou etnia. A OI é classificada usualmente em 5 diferentes tipos (I-V) de acordo com achados clínicos e radiológicos (2). A gravidade da doença varia amplamente, desde uma forma leve sem deformidades e poucas fraturas a uma forma letal com fraturas intrauterinas. As características extraesqueléticas incluem esclera azulada, dentinogênese imperfeita, surdez, hiper mobilidade articular, face triangular e presença de ossos wormianos (1,3).

Em relação aos dados antropométricos, a principal característica é a variação da estatura entre os indivíduos de acordo com a gravidade da doença. O tipo III apresenta uma baixa estatura grave para idade, enquanto o tipo I, uma estatura adequada para a idade (4). Quanto ao estado nutricional, estudo anterior realizado com crianças e adolescentes com OI, observou-se uma tendência ao sobrepeso e obesidade nas formas moderadas e graves da doença. Esta condição clínica pareceu estar relacionado com pouca ou nenhuma mobilidade destes indivíduos, além de um consumo energético desbalanceado, pois foi observado uma maior ingestão de proteínas e lipídios e baixa de carboidrato e cálcio (5).

Dados sobre metabolismo energético e composição corporal são escassos na literatura. Em 1972, Croop *et al* evidenciaram um hipermetabolismo em pacientes com OI quando comparado com indivíduos saudáveis, porém nenhum outro estudo foi publicado posteriormente (6). Quanto à composição corporal dos indivíduos com OI, Chagas *et al* observaram um maior percentual de gordura corporal (%GC) e um menor

percentual de massa magra (MM), fato que teve relação inversa com o número de fraturas, principalmente nos com OI tipo III (7).

Este trabalho tem como objetivo comparar métodos de avaliação da taxa de metabolismo basal (TMB) e de composição corporal (%GC e peso de MM) de pacientes pediátricos com OI.

PACIENTE E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal que incluiu pacientes pediátricos de 2 a 19 anos diagnosticados com OI, de acordo com as características clínicas e radiológicas. Os indivíduos foram submetidos a uma primeira consulta nutricional no Centro de Referência para o Tratamento de Osteogênese Imperfeita do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CROI-HCPA), entre março a dezembro de 2012. Foram coletados dados clínicos, antropométricos e avaliada taxa de metabolismo basal (TMB) e composição corporal. Estudo aprovado pelo comitê de Ética do HCPA (11-0585) e todos os responsáveis assinaram consentimento informado livre esclarecido.

Dados Clínicos e Antropométricos

Idade, sexo, medidas antropométricas, estado nutricional e tipo de OI foram coletados na consulta nutricional.

As medidas antropométricas foram realizadas de acordo com procedimentos padrões (8). Os pacientes foram classificados conforme sua estatura seguindo os critérios da OMS (9). Pacientes maiores de 1 metro que não conseguiam ficar em pé foram medidos deitados com uma régua específica para a medida (10). Em caso de diferença de membros foi utilizado membro mais longo.

Peso (P), estatura/comprimento (E/C) e índice de massa corporal (IMC) foram classificados pelo escore-z, calculado através do software licenciado pela OMS. O estado nutricional foi classificado usando IMC, de acordo com valores propostos pela OMS (10).

Metabolismo Basal

A TMB foi calculada por 4 diferentes métodos; 1- Calorimetria Indireta (CI), considerada método padrão ouro (11); 2- Bioimpedância Elétrica (BIA), realizado com o aparelho BIODYNAMICS MODELO 310e, através de fórmula proposta pelo fabricante (12); 3- Valores padrões para idade de TMB proposto pela OMS (13), sendo utilizado os valores de TMB referentes a idade na estatura no P50; 4- Fórmula Kcal/cm (14).

Os valores foram comparados e correlacionados com o padrão ouro, a CI. Foi calculado a concordância entre os métodos através da técnica proposta por Bland-Altman (15). Os métodos foram comparados entre os tipos de OI. As análises foram corrigidas para a idade e a estatura dos indivíduos.

Composição Corporal

A composição corporal foi avaliada através da % GC e peso de MM (kg). O %GC e MM (kg) dos indivíduos com OI foram aferidos por 3 métodos diferentes: 1- Antropometria (ANTRO): avaliada através da soma das medidas de dobras cutâneas tricipital e subescapular. A realização das medidas foi baseada nas técnicas descritas por Frisancho, 1990 (16), utilizando a média de três medidas realizadas consecutivamente. Para o cálculo do %GC foi utilizado a fórmula de Slaughter, 1988 (17) e para o cálculo MM (kg) foi subtraído do peso total o peso da massa gorda (MG), obtida através do %GC calculada pela antropometria (LOPES). 2- Aparelho BIA; e 3- Dual X-ray Absorptiometry (DEXA) realizada pelo aparelho Lunar iDXA da marca GE Healthcare.

Os valores de % GC e peso de MM (kg) foram correlacionados e comparados com as medidas obtidas pelo DEXA. A concordância entre os métodos foi testada através da técnica proposta por Bland- Altman. Cada método foi comparado entre os tipos de OI.

Análise Estatística

Por termos apenas um único indivíduo classificado como tipo V, este foi alocado com indivíduos do tipo IV para análise dos dados.

Variáveis categóricas foram descritas através de frequências e percentuais. Variáveis contínuas foram descritas por mediana e amplitude interquartílica, por não apresentarem distribuição normal.

Na análise do metabolismo basal e composição corporal, indivíduos classificados como tipo III foram alocados com os indivíduos do tipo IV/V, por apresentarem somente 5 indivíduos no grupo.

Para a comparação dos métodos com o padrão tanto para TMB quanto para composição corporal e nos ajustes para idade e estatura foi utilizado teste não paramétricos “Related – Sample Wilcoxon Signed Rank Test” para amostras relacionadas. Para as análises entre os tipos de OI para TMB, composição corporal, foi utilizado teste para amostras independentes de Mann -Whitney. Para realizar os ajustes para a idade e para a estatura os indivíduos foram agrupados em 2 categorias 1) < de 10 anos e 2) >de 10 anos, enquanto que para a estatura os indivíduos foram classificados conforme valores de referencia da OMS 2006, 2007 e também a agrupados em 2 categorias: 1) muito baixa estatura para idade: \leq escore z -3 e baixa estatura para idade: \geq escore -3 a \leq escore z -2; 2) Estatura adequada para idade: \geq escore z -2 a $>$ escore z 3.

Nas correlações foi utilizada a correlação de Spearman. A concordância entre os métodos foi avaliada através da técnica de Bland-Altman.

RESULTADOS

A tabela 1 apresenta as características clínicas dos indivíduos com OI. Foram incluídos 52 indivíduos no estudo, destes 29 (55.8%) eram do sexo feminino. A mediana de idade em anos e amplitude interquartilica entre os indivíduos no momento da consulta foi de 9 (5.25; 12.7). Em relação ao estado nutricional, embora não tenha apresentado diferença significativa entre os tipos de OI, os indivíduos com OI tipo III apresentaram maior IMC e todos foram classificados com sobrepeso ou obesidade em comparação com os demais.

Em relação à TMB, os valores calculados pelos diferentes métodos estão apresentados na tabela 2. Observamos diferença significativa entre os métodos de uma forma geral ($p < 0,001$), onde a CI estimou valor maior que o método da BIA, porém menor que o da OMS e Kcal/cm. Na comparação dos métodos com o padrão ouro, dentro de cada tipo de OI, foi observada diferença significativa entre todas as medidas ($p < 0,005$). O método da OMS apresentou melhor correlação ($r = 0,683$) e melhor concordância com a CI dentro da OI tipo I com um viés de 316 kcal onde 95% dos valores encontravam-se dentro do IC de (-305,1kcal; 937,1 kcal). Na OI tipo IV, o método que apresentou melhor correlação ($r = 0,534$) e concordância foi Kcal/cm com um viés de 210,8 kcal e IC 95% (-504,4 kcal; 926 kcal). As análises de concordância entre os métodos realizadas através de Bland-Altman estão apresentadas na figura 1. Quando realizado os ajustes para idade e estatura na análise com o método BIA, continuou-se observando diferença significativa entre as estaturas e para idade < 10 anos ($p < 0,001$), porém não apresentou diferença significativa em crianças maiores de 10 anos

($p=0,070$), com correlação fraca ($r= 0,231$). Já para os métodos da OMS e da Kcal/cm foram aplicadas somente ajuste para a estatura, pois em ambos os métodos os indivíduos já tiveram sua idade corrigidas em relação à estatura no momento do cálculo da TMB, e não foi observada diferença significativa em comparação com método padrão ouro em crianças classificadas com muito baixa e baixa estatura para idade ($p=1,000$). Apresentaram correlação positiva ($r=0,732$) e ($r=0,527$) para OMS e Kcal, respectivamente. Nos indivíduos classificados com estatura adequada, somente a OMS diferiu significativamente da CI ($p=0,021$), porém apresentou uma correlação positiva ($r=0,457$). Não foi encontrada diferença dos métodos entre os tipos de OI.

Dados da composição corporal estão apresentados na tabela 3. Na comparação dos métodos com o padrão, observou-se diferença significativa ($p<0,001$) tanto para %GC quanto MM, onde o DEXA estimou valores maiores de % GC e menores de MM em relação a BIA e ANTRO. Na comparação dos métodos dentro cada tipo de OI também foi observada diferença significativa nas medidas de % GC e MM nos tipos I e IV ($p <0.001$). O tipo III apresentou diferença significativa apenas na medida de MM ($p= 0.022$). Quando avaliada a diferença dos métodos entre os tipos de OI, observamos diferença significativa somente para as medidas de MM, onde o tipo III estimou valores significativamente menores que o tipo IV no método ANTRO ($p=0.047$) e que o tipo I no método DEXA ($p=0,047$).

DISCUSSÃO

A OI apresenta um amplo espectro clínico que varia entre formas leves, moderadas e graves da doença. A característica antropométrica clássica na OI é a presença de baixa estatura nos indivíduos mais afetados, como na OI tipo III e em alguns indivíduos do tipo IV, devido as fraturas e presença de deformidades. Nosso

estudo observou menor estatura nos indivíduos do tipo III, seguido pelos tipos IV/V e tipo I que apresentou uma mediana de estatura maior que os demais tipos. Este achado também foi descrito em outros estudos (18,19).

Outra característica antropométrica observada no presente estudo foi de que indivíduos com OI tipo III apresentaram maior IMC em relação aos tipos I e IV/V, sendo todos classificados com sobrepeso ou obesidade. Este fato pode ser elucidado pela pouca ou nenhuma mobilidade observada no tipo III, devido a presença de deformidades. Estudo realizado por Zambrano *et al*, em 2011, com crianças e adolescentes com OI, observou que 38,09% da amostra e todos os indivíduos com OI tipo III foram classificados com sobrepeso ou obesidade, e quando considerado o estado nutricional dos indivíduos de acordo com a mobilidade, foi observado que 67,3% dos indivíduos incapazes de caminhar foram classificados com sobrepeso ou obesidade (5). Outros estudos corroboram nossos achados sobre a pouca ou nenhuma mobilidade devido a presença de deformidades e maior número de fraturas na OI tipo III, além de maior IMC em relação aos demais tipos de OI (19,20,21).

Em relação à TMB, encontramos na literatura apenas um artigo que avaliou o metabolismo dos pacientes com OI. No referido estudo, o método utilizado foi a CI e os resultados observados foram de que os pacientes com OI apresentaram valores significativamente diferente dos saudáveis, devido ao menor peso corpóreo, hipertermia, maiores frequências cardíacas e respiratória, maior taxa metabólica e maior concentração sérica de tiroxina, sugerindo que pacientes com OI estão em estado crônico de hipermetabolismo e hipercinético circulatório, possivelmente relacionado a função anormal da tireoide (6). Em estudo que verificou a TMB através da CI, em crianças gatemalenses sem OI divididas em dois grupos: estatura adequada para idade

e baixa estatura para idade não foi observada diferença entre os grupos (22). Assim, a OI determina maior TBM por outros fatores que a baixa estatura dos pacientes.

No presente estudo foram comparados três métodos para estimativa da TMB em relação ao método padrão ouro (CI) com o objetivo de avaliar a possibilidade de utilização de outros métodos para o cálculo da TMB quando não disponível a CI. Obtivemos medidas diferentes de TMB entre os métodos, a BIA estimou um valor menor de TMB que a CI enquanto a OMS e a Kcal estimaram valores maiores. Estudo realizado por Wilson et al, com 33 crianças de origem Maya, tiveram como objetivo avaliar através da BIA se o “stunting”, crescimento atrasado, seria um fator independente em relação a TMB, mesmo após controle para MM. Usando análise de regressão múltipla observaram que maior MM foi preditiva para uma maior TMB, porém o autor observou que menor escore-z de estatura para idade acompanhado de menor MM foi preditivo para uma menor TMB (23). Em nosso estudo a BIA subestimou os valores de TMB em relação a CI, uma possível explicação é que pacientes com OI apresentam maior %GC e menor MM, o que influencia a análise feita pela BIA.

Os valores de referências e equações preditivas como OMS/FAO e Kcal/cm são métodos fáceis, baratos e também de fácil aplicação, embora desenvolvidos para populações saudáveis. Estudo realizado com pacientes pediátricos com OI estimou a TMB por dois métodos diferentes: através de valores de referência para a TMB por idade da OMS e pela fórmula Kcal/cm, e comparou os valores entre si e entre os tipos de OI. Foi observado que a OMS estimou uma média de valor de TMB 6.8% (95% CI: 3% to 11%) maior que a fórmula Kcal/cm e indivíduos com OI tipo III apresentaram maior percentual de adequação de consumo de energia em ambos os métodos quando comparado com o os tipos I e IV (5). Nhung et al, avaliaram 250 adolescentes

vietnamitas, entre 15 e 17 anos, com o objetivo de comparar valores de TMB de equações preditivas proposta pela OMS com valores obtidos pela CI. Os autores observaram uma superestimação de 7,8% para meninos e de 11,8% para meninas nos valores de TMB obtido pelas equações preditivas proposta pela OMS (24).

Outro estudo realizado com 30 pré-puberes japoneses sem OI ou outras condições clínicas, porém com baixa estatura, pareados por idade com um grupo controle de 13 crianças saudáveis com estatura adequada para idade, teve como objetivo estimar o gasto energético ou TMB através da CI e comparar com TMB calculada usando a *Dietary Reference Intake* (DRI) para a população japonesa. Os resultados observados foram de a TMB do grupo controle foi significativamente maior do que no grupo com baixa estatura. No entanto, quando realizado o ajuste para tamanho do corpo (peso= TMB/kg e área de superfície corporal = TMB/m²), a TMB foi significativamente maior para o grupo com baixa estatura (25). Outros estudos também demonstraram superestimação de equações preditivas e valores de referências propostos pela OMS em diversas idades e indivíduos obesos (26,27). Contudo, em estudo realizado por Rodriguez et al, com crianças saudáveis, não foi observada diferença significativa entre valores de equações preditivas propostos pela OMS e Schoefield em relação a CI para estimação da TMB, sugerindo que na falta de equações mais acuradas, estas sejam utilizadas (28).

Baseando-se nos dados descritos acima, observa-se não ter um método substituto para a CI que seja unânime entre os autores. No presente estudo observou-se que a BIA, subestima demasiadamente a TMB destes indivíduos, pois apresentou um viés da diferença de médias entre as medidas de -764,14 Kcal com IC de 95% de (-1445 kcal; -83,21 kcal), e atribuímos isto ao fato de pacientes com OI possuírem em sua composição corporal maior %GC do que indivíduos saudáveis. Os métodos OMS e

Kcal/cm embora tenham superestimado valores de TMB com valores de diferença de médias em relação a CI de 336,8 kcal (-497,5 kcal; 1171,17kcal) e 271 kcal (-516 kcal; 1059 kcal) para OMS e Kcal cm, respectivamente, de um modo geral, foram os que melhor se correlacionaram entre os tipos de OI. Com isto, embora não sejam substitutos para a CI, sugerimos o uso destes métodos na ausência do padrão, até um método mais acurado ser desenvolvido para pacientes com OI, salientando que no método OMS seja realizada a correção da idade para a estatura dos indivíduos, ou utilizando em indivíduos mais afetados o método Kcal/cm, considerando a classificação da estatura dos indivíduos de acordo com o escore-z para idade, pois esta fórmula já contempla a estatura em sua equação.

Considerando a composição corporal, nosso estudo comparou dois métodos ANTRO e BIA com o padrão ouro DEXA e observou uma correlação significativa entre eles. Contudo, o DEXA estimou valores maiores de %GC e menores de MM em relação a BIA e ANTRO. Estudo realizado pelo nosso grupo em 2011, também observou uma correlação forte entre %GC determinado pelo DEXA e pela soma das pregas cutâneas tricipital e subescapular ($r=0.803$) (5). Boeke *et al*, em 2013, estudou 1110 crianças saudáveis, com média de idade de 7,9 (0,8, 6,5-10,9) anos e também observou forte correlação em relação as medidas, soma de pregas cutânea ($r=0,90$), BIA ($r=0,87$) e IMC ($r=0,83$) com o DEXA (29). Em estudo realizado por Rodriguez *et al*, em 2002 com 230 crianças, foi comparado o % GC obtido pelo DEXA e pela BIA, tendo observado diferença significativa entre as medidas, onde a BIA reproduziu valores menores que os apresentados pelo DEXA ($p<0,0001$), embora as correlações também tenham sido significativas ($r=0,740$) (30). Um estudo interessante, porém realizado com adultos saudáveis comparou o % GC entre DEXA e BIA, observou uma correlação significativa entre ambos ($r=0,88$), contudo quando a %GC foi categorizada (alta,

adequada e baixa), foi constatado uma diferença significativa nas análises, onde a BIA superestimou valores em 3.56% indivíduos classificados com % GC <20% (magro) e subestimou valores em 2.65% quando o % GC foi classificado como > 30% (obeso) (31). Outros estudos também demonstraram diferença significativa entre os métodos ANTRO e BIA em relação ao DEXA, para MM e principalmente % GC, em crianças e adolescentes, onde a BIA e a ANTRO subestimam estes valores em relação ao DEXA (32,33). Quando avaliado os métodos entre os tipos de OI, observamos diferença significativa, onde o tipo III apresentou menor MM em relação ao tipo IV/V no método ANTRO e em relação tipo I no DEXA. Cabe salientar que todos os indivíduos com OI tipo III apresentaram maior IMC quando comparado os demais. Chagas *et al*, descreveram em seu estudo que adolescentes e adultos com OI tipo III possuíam maior %GC e IMC e menor MM que os indivíduos saudáveis (7).

Embora existam diversos estudos que corroborem os nossos achados, aplicamos a análise de Bland– Altman para verificar a concordância entre os métodos e observamos que os métodos não concordam plenamente (diferença igual a zero). Assim, 95% dos valores se encontram dentro do intervalo de confiança apresentado para cada método, sendo menores as diferenças de médias de 7,28 % GC entre BIA e DEXA e 1,75 kg de MM entre ANTRO- DEXA. Com isto, na ausência do DEXA, é importante a escolha de um método específico para análise da composição corporal e não permutar entre eles, e assim comparar com valores medidos pela mesma técnica, lembrando das diferenças significativas entre eles em relação ao padrão.

Uma limitação do estudo foi o pequeno número de sujeitos incluídos no tipo III, fato que contribuiu para um menor número de sujeitos submetidos a CI devido à condição do exame de permanecer 10 minutos em repouso com máscara e por serem

crianças de difícil manejo devido à gravidade da doença. Porém este é o primeiro estudo a comparar métodos que determinam a TMB e composição corporal em OI.

CONCLUSÃO

Através do presente estudo observamos que os métodos apresentaram diferenças significativas em relação ao padrão-ouro tanto na TMB quanto composição corporal. Na TMB os valores preditivos da OMS foi o que melhor se correlacionou e concordou com a CI para indivíduos que possuem estatura adequada, ou nas formas mais leves da doença, enquanto que a fórmula kcal/cm apresentou melhor correlação e concordância com a CI em indivíduos que possuíam baixa estatura moderada a grave ou nas formas mais graves da doença. Na composição corporal foi observada que a BIA e Antro apresentaram correlação forte com o DEXA, porém sem concordância entre os métodos, demonstrando a necessidade de cuidado na escolha e na utilização dos mesmos. Com isto, é importante a realização de novos estudos que abordem avaliações da composição corporal e principalmente da TMB em pacientes com OI para esclarecer qual o melhor método para ser utilizados na impossibilidade do método padrão, pois estas informações são essenciais na orientação nutricional.

REFERÊNCIAS

1. Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008; 22(1):85–100.
2. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2014;164 A(6):1470–81.
3. Cundy T. Recent advances in osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int*. 2012 Jun; 90(6):439–49.
4. Basel D, Steiner RD. Osteogenesis imperfecta: recent findings shed new light on this once well-understood condition. *Genet Med*. 2009 Jun;11(6):375–85.
5. Zambrano MB, Brizola ES, Refosco L, Giugliani R, Félix TM. Anthropometry, nutritional status, and dietary intake in pediatric patients with osteogenesis imperfecta. *J Am Coll Nutr*. 2014;33(1):18–25.
6. Cropp GJ, Myers DN. Physiological evidence of hypermetabolism in osteogenesis imperfecta. *Pediatrics*. 1972;49(3):375–91.
7. Chagas CEA, Roque JP, Santarosa Emo Peters B, Lazaretti-Castro M, Martini LA. Do patients with osteogenesis imperfecta need individualized nutritional support? *Nutrition*. 2012 Feb;28(2):138–42.
8. Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. University of Michigan Press, 1990.
9. WHO. The WHO Child Growth Standards [Internet]. Available from: <http://www.who.int/childgrowth/en/>

10. Luft VC, Beghetto MG, Castro SMJ, de Mello ED. Validation of a new method developed to measure the height of adult patients in bed. *Nutr Clin Pract* 2008;23:424–8.
11. Sion-Sarid R, Cohen J, Houry Z, Singer P. Indirect calorimetry: a guide for optimizing nutritional support in the critically ill child. *Nutrition*. 2013;29(9):1094–9.
12. L.B. Houtkooper , S. B. Going , T. G. Lohman , A. F. Roche MVL. Bioelectrical impedance estimation of fat ABSTRACT. *J Appl Physiol*. 1992;72(1):366–73.
13. FAO/WHO/UNU. Human energy requirements. Expert Consultation. Rome, Italy; 2001 p. 96.
14. Heald FP, Gong EL. Diet, Nutrition and adolescence. In: Shills ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. *Modern nutrition in health and disease*. p.857-67, 1999.
15. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986 p. 307–10.
16. Frisancho AR. *Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status*. University of Michigan Press, 1990.
17. Slaughter MH, Lohman TG, Boileu RA, Horswill CA, Stillman MD, Van Loan MD, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol*. 1988; 60: 709-23.
18. Lund AM, Müller J, Skovby F. Anthropometry of patients with osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 1999;80(6):524–8.
19. Aglan MS, Zaki ME, Hosny L, El-Houssini R, Oteify G, Temtamy S a. Anthropometric measurements in Egyptian patients with osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet A* 2012;158A(11):2714–8.

20. Fano V, Rodríguez Celin M, Del Pino M, Buceta S, Obregón MG, Primomo C. Osteogenesis imperfecta. Clinical, functional and multidisciplinary evaluation of 65 patients. *An Pediatr (Barc)*. 2010 May;72(5):324–30.
21. Brizola E, Staub ALP, Félix TM. Muscle strength, joint range of motion, and gait in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Pediatr Phys Ther* 26: 245–52, 2014.
22. Wren RE, Blume H, Mazariegos M, Solomons N, J O Alvarez A, Goran MI. Body composition, resting metabolic rate , and energy requirements of short- and normal-stature. *Am J Clin Nutr*. 1997;66:406–12.
23. Wilson HJ, Dickinson F, Hoffman DJ, Griffiths PL, Bogin B, Varela-Silva MI. Fat free mass explains the relationship between stunting and energy expenditure in urban Mexican Maya children. *Ann Hum Biol*. 2012;39(October):432–9.
24. Nhung BT, Khan NC, Hop LT, Lam NT, Khanh NLB, Lien DTK, et al. Resting metabolic rate of Vietnamese adolescents. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61:1075–80.
25. Nishimoto Y, Ida S, Etani Y, Miyatani S. Resting energy expenditure in short-stature children. *Endocr J*. 2012 Jan;59(3):265–71.
26. André Luiz Lopes, Giovani dos Santos Cunha, Diana Perin da Silva, Rodrigo Zacca, Flávio Antônio de Souza Castro AR de O. Validação de equações de predição da taxa metabólica basal por meio de calorimetria indireta em indivíduos obesos. *Rev Bras Atividade Física Saúde*. 2010;15:234–8.
27. Hofsteenge GH. Validation of predictive equations for resting energy expenditure in obese adolescents 1–3. 2010;1244–54.

28. Rodríguez G, Moreno L a, Sarría a, Fleta J, Bueno M. Resting energy expenditure in children and adolescents: agreement between calorimetry and prediction equations. *Clin Nutr.* 2002;21:255–60.
29. Boeke CE, Oken E, Kleinman KP, Rifas-Shiman SL, Taveras EM, Gillman MW. Correlations among adiposity measures in school-aged children. *BMC Pediatr. BMC Pediatrics*; 2013;13(1):99.
30. Rodríguez DPN, Bermúdez EF, Rodríguez GS. Composición corporal en niños preescolares: comparación entre métodos antropométricos simples, bioimpedancia y absorciometría de doble haz de rayos X Body composition by simple anthropometry , bioimpedance and DXA in preschool children: interrelationsh. 2008;106(2):102–9.
31. Yu O-K, Rhee Y-K, Park T-S, Cha Y-S. Comparisons of obesity assessments in over-weight elementary students using anthropometry, BIA, CT and DEXA. *Nutr Res Pract.* 2010,4(2):128–35.
32. Rodríguez G, Moreno L a, Blay MG, Blay V a, Fleta J, Sarría a, et al. Body fat measurement in adolescents: comparison of skinfold thickness equations with dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur J Clin Nutr [Internet].* 2005;59(10):1158–66.
33. Eisenmann JC, Heelan K a, Welk GJ. Assessing body composition among 3- to 8-year-old children: anthropometry, BIA, and DXA. *Obes Res.* 2004;12:1633–40.

Tabela 1. Características clínicas e antropométricas da Osteogênese Imperfeita

Variáveis	Total	Tipo I	Tipo III	Tipo IV/V	p
Tipo de OI	52	24(46.2)	5(9.6)	22(44.3)/1 (1.9)	
Idade (anos) md (p25-p75)	9 (5.25;12.7)	9(5;11.5)	8(3;10)	11(8;14)	0.180
Altura/compr (cm) md (p25-p75)	125.3(105.1; 141.1)	131.1(108.6; 143.3)	80(73.50; 104.2)	122.8(109; 144)	0.008
Peso (kg) md (p25-p75)	25.5(16.1; 44.8)	26.4 (21.1; 47.6)	12(10.5;27)	30.1(16.9; 46.6)	0.078
IMC(kg/m²) md(p25-p75)	17.7(15.3;22.2)	16.1(14.6; 22.1)	21.3(18.2; 24.5)	17.7(15.6; 23.9)	0.251
Baixo IMC para idade	5(9.6)	3(12.5)	-	2(8.7)	0.075
IMC adequado para idade	27(51.9)	12(50)	-	15(65.2)	
Sobrepeso	11(21.2)	5(20.8)	2(40.0)	4(17.4)	
Obesidade	9 (17.3)	4(16.7)	3(60.0)	2(8.7)	

IMC: Baixo IMC para idade= escore-z < -2; IMC adequado = escore-z entre -2 a +1; Sobrepeso= escore z entre +1 e +2; Obesidade = escore-z > + 2

Tabela 2. Metabolismo basal dos pacientes pediátricos com Osteogênese Imperfeita.

Variáveis	n	Total	Tipo I	Tipo III/IV/V	P
N		42	24	28	
Met. Calor m (p25;p75)	38	1543,4 (1256; 2010,8)	1521,7 (1377; 1988,1)	1549,8 (1245;1924,3)	0,860
Met. Bio m (p25;p75)	52	735,8 (442,5; 1033)	769,9 (509,4; 956,4)	717,9 (380,6; 1097,1)	0,686
Met. OMS m (p25;p75)	52	1854 (1330; 2379)	1854 (1394; 2149,5)	1776 (1246;2491)	0,963
Met. Kcal/cm m (p25;p75)	52	1770,9 (1538,4; 2065)	1851,9 (1593,3; 2147)	1679,5 (1352,6; 1941,2)	0,248

Total

Met Calor - Met Bio= (p<0,001) ;(r = 0,613)

Met Calor - Met OMS= (p<0,001); (r = 0,0,584)

Met Calor- Met Kcal/cm =(p<0,001); (r = 0,450)

Tipo I

Met Calor – Met Bio = (p<0,001) ;(r= 0,646)

Met Calor – Met OMS = (p=0,001) ;(r=0,683)

Met Calor – Met Kcal/cm = (p=0,005) ; (r= 0,168)

Tipo IV

Met Calor – Met Bio= (p<0,001); (r= 0,566)

MetCalor – Met OMS= (p=0,007); (r=0,563)

Met Calor - Met Kcal/cm= (p=0,013); (r=0,584)

Tabela 3. Composição corporal dos pacientes pediátricos com Osteogênese Imperfeita.

Variáveis	Total	Tipo I	Tipo III	Tipo IV	P
Percentual de Gordura					
md (p25;p75)					
% de Gordura Antrop	18,94 (14,90; 30,24)	21,10 a (15,77; 30,688)	16,79a (13,31; 32,90)	18,98a (15,74; 26,48)	0,754
% de Gordura DEXA	29,40 (25; 40,30)	34,05a (25; 41,50)	28,30a (26; 29,4)	28,80a (22,40; 37,60)	0,579
% de Gordura Bio	23,45 (16,25; 31,40)	23,65a (15,85; 32,35)	27,1a (18,7; 32,80)	22,60a (17; 29,40)	0,826
	p < 0.001	p < 0.001	p = 0.449	p < 0.001	
Massa Magra (kg)					
md (p25;p75)					
Massa Magra Antrop	21,49 (14,17; 30,80)	21,67ab (16,21; 28,97)	10,40b (8,94; 14,16)	23,92a (15,89; 33,72)	0,047
Massa Magra DEXA	19,13 (11,84; 27,06)	20,54a (14,20; 28,47)	8,71b (7,72; 11,06)	19,56ab (13,14; 27,21)	0,047
Massa Magra BIO	20,10 (13,90; 31,85)	21,45a (16,15; 30,40)	9,8a (9,3; 14,1)	20,50a (15,30; 33)	0,152
		p<0,001	p=0,022	p<0,001	

* letras distintas apresentam valores estatisticamente diferente.

% de Gordura DEXA - % de Gordura Antrop = (p <0.001); (r = 0.805)

% de Gordura DEXA- % de Gordura Bio = (p <0.001); (r = 0.829)

Massa Magra DEXA – Massa Magra Antrop = (p <0.001); (r =0.981)

Massa Magra DEXA – Massa Magra BIO= (p <0.001); (r =0.963)

Tipo I

% de Gordura DEXA- % de Gordura Antrop = (p =0.001); (r= 0,906)

% de Gordura DEXA- % de Gordura Bio= (p <0.001); (r=0,872)

Massa Magra DEXA – Massa Magra Antrop= (p =0,005); (r= 0,957)

Massa Magra DEXA – Massa Magra BIO= (p <0.001); (r=0,964)

Tipo III

% de Gordura DEXA- % de Gordura Antrop = (p=0,080); (r= 0,900)

% de Gordura DEXA- % de Gordura Bio= (p=0,893); (r=1)

Massa Magra DEXA – Massa Magra Antrop = (p = 0,043) (r=0,900)

Massa Magra DEXA – Massa Magra BIO= (p = 0.043); (r=1)

Tipo IV

% de Gordura DEXA-% de Gordura Antrop = (p <0.001), (r= 0,780)

% de Gordura DEXA- % de Gordura Bio= (p <0,001) ;(r=0,760)

Massa Magra DEXA – Massa Magra Antrop (p <0.001) (r= 0,981)

Massa Magra DEXA – Massa Magra BIO (p <0,001) (r=0,969)

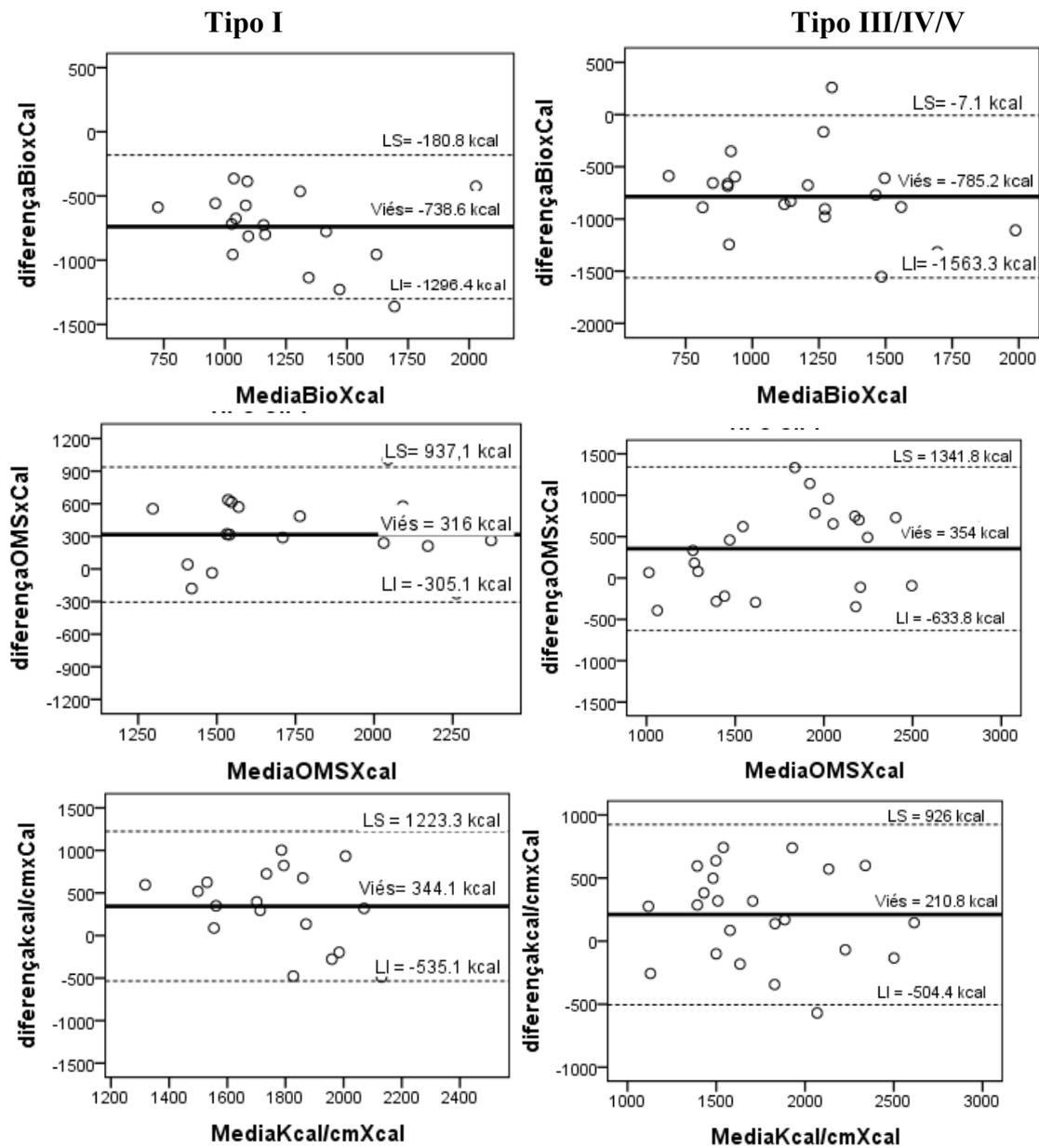


Figura 1. Concordância entre métodos para taxa de metabolismo basal através da técnica de Bland-Altman dentro dos tipos de Osteogênese Imperfeita.

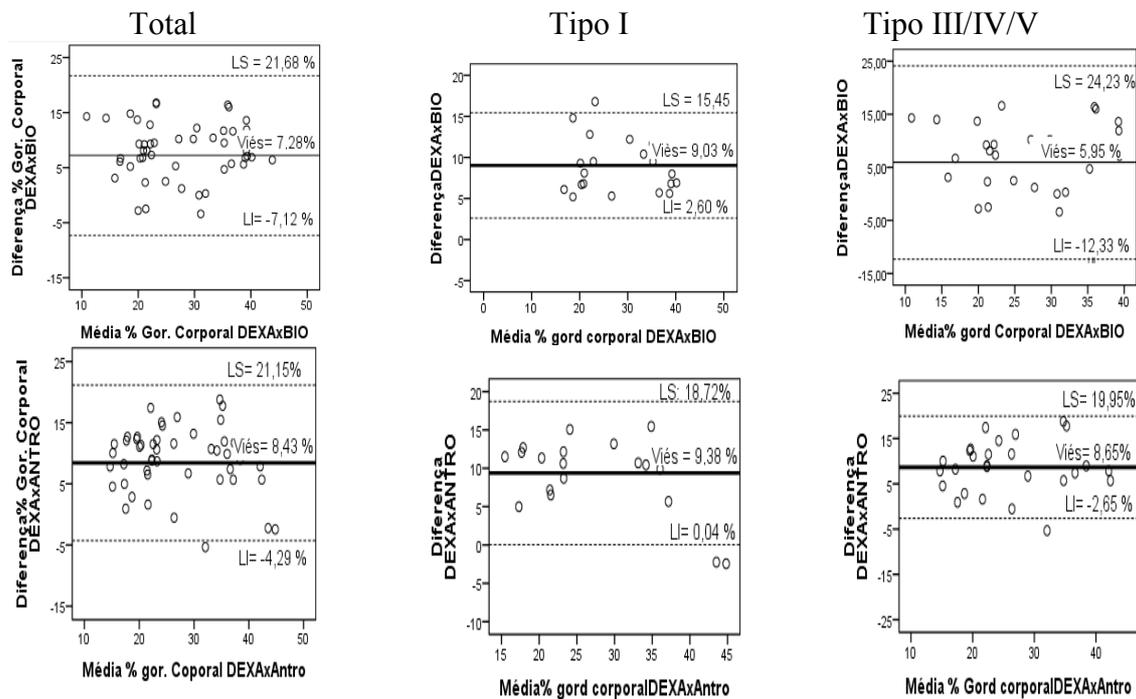


Figura 2. Análise da concordância feita Bland – Altman para composição corporal (percentual de gordural corporal) entre os tipos de Osteogênese Imperfeita.

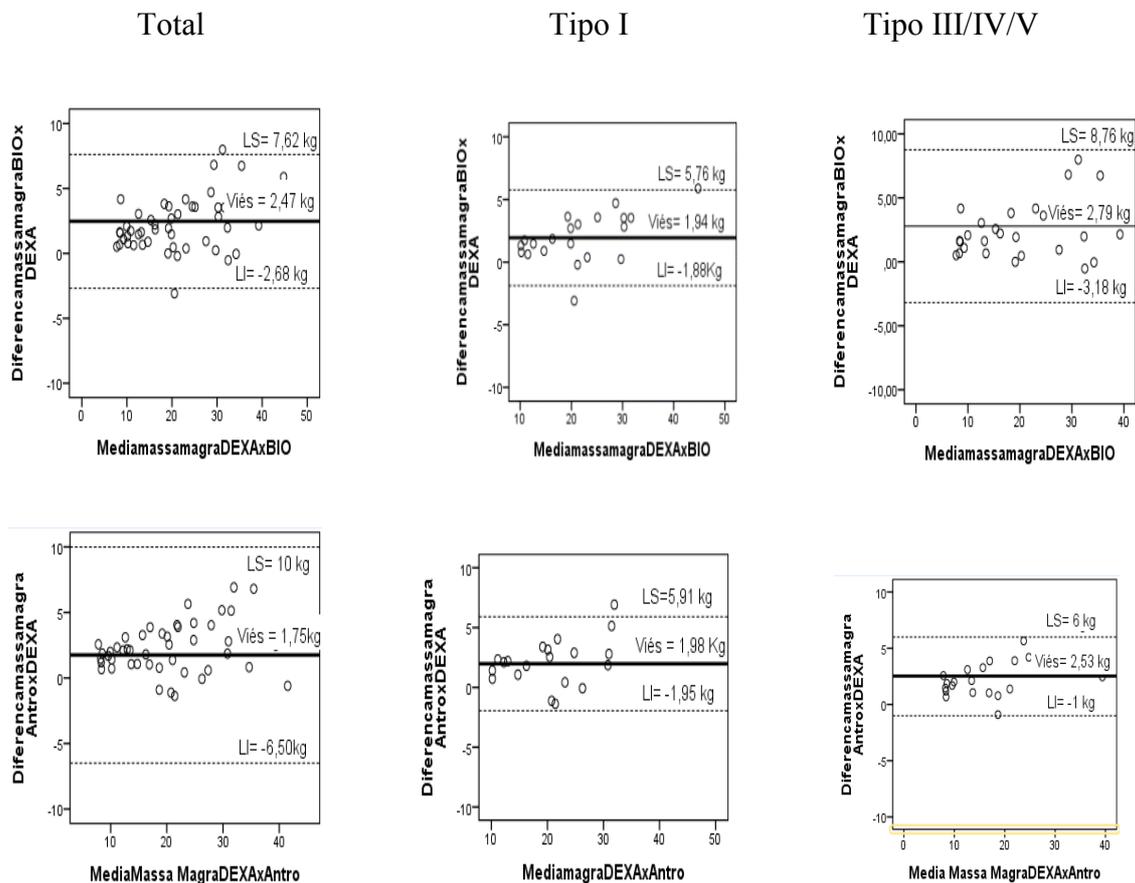


Figura 3. Análise da concordância feita Bland – Altman para composição corporal (peso de Massa Magra) entre os tipos de Osteogênese Imperfeita.

8.2 ARTIGO 2 - Submetido ao *Journal of the American College of Nutrition*

Study of the determinants of vitamin D status in pediatric patients with *osteogenesis imperfecta*

Marina B. Zambrano, M.Sc.1, Evelise Brizola, M.Sc1, Bruna Pinheiro, M.Sc1, Ana Paula Vanz, M.Sc1, Elza D. Mello, Ph.D.1,2, Têmis M. Félix Ph.D.*1,3

1 PostGraduate Program in Child and Adolescent Health, University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil 2 Medical Nutrology Service, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil 3 Medical Genetics Service, Hospital de Clinicas of Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

Corresponding Author

Têmis Maria Félix

Servico de Genética Médica

Hospital de Clinicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350

Porto Alegre, RS

Brazil

90035-903

tfelix@hcpa.edu.br

Running head: vitamin D and osteogenesis imperfecta

Conflict of interest: none to declare

ABSTRACT

Objective: Vitamin D is essential to the development and maintenance of the skeleton, especially for children with bone disorders such as osteogenesis imperfecta (OI). We evaluated serum 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) levels to assess the relationship between determinants of vitamin D status in pediatric patients with OI.

Methods: Cross-sectional study evaluated sex, age, weight, height, body mass index (BMI), OI type, sunscreen use, season of assessment, sun exposure, vitamin D and calcium supplementation, bisphosphonate treatment, bone mineral density (BMD), milk and soda consumption, mobility and time of sedentary activity (TSA). Levels serum 25-OHD, calcium, parathyroid hormone (PTH), phosphorus and alkaline phosphatase (ALP) were analyzed. Serum levels of 25-OHD were classified according to sufficient ($> 30\text{ng/ml}$ or 75 nmol/L); insufficient ($20\text{-}30\text{ng/ml}$ or $50\text{-}75\text{nmol/L}$); moderate deficient ($20\text{-}10 \text{ ng/ml}$ or $50\text{-} 25 \text{ nmol/L}$) and severe deficient ($< 10\text{ng/ml}$ or 25nmol/L).

Results: Fifty-two patients were included and 46 (88.4%) were classified as having insufficient or deficient 25-OHD. An inverse correlation between serum 25-OHD and TSA ($r=-0.597$, $p<0.001$), and a positive correlation with height ($r=0.521$, $p=0.046$) and whole body BMD ($r=0.586$, $p=0.022$) were observed. A significant difference between the number of glasses of milk consumed ($p=0.010$) was observed.

Conclusion: To optimize bone health, patients with OI need to be educated regarding habits that can improve serum 25-OHD levels, such as a reduction in periods of inactivity, the importance of sun exposure, and increased the consumption of milk and fortified dairy products.

Keywords: Vitamin D, osteogenesis imperfecta, nutrition, bone health, health professional, family education.

INTRODUCTION

Vitamin D plays an essential role in bone health, especially with regards to calcium homeostasis, and skeletal development and maintenance. Vitamin D deficiency is a common issue in the general population, specially in the growing children causing rickets [1]. Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetic disorder that causes bone fragility and recurrent fractures. During the clinical treatment of OI, it is important to consider factors related to bone health in order to optimize and/or maintain better bone mass levels in these individuals; such factors include vitamin D levels [2].

The primary source of vitamin D is sun exposure, which leads to the synthesis of vitamin D in the skin; only 10% of vitamin D is provided from the diet [3]. Solar radiation converts vitamin D in the skin to its active form, vitamin D₃ (cholecalciferol), but this action depends on a range of factors such as the duration of skin exposure to ultraviolet B (UVB) rays, skin pigmentation, the use of sunscreen, type of clothing, season of the year, and geographical latitude [4].

Optimal serum vitamin D concentration is a consensus in the literature. Some investigators have used biomarkers or functional end points to define adequacy of circulating 25OHD levels in relation to calcium homeostatic. These biomarkers include the functional indicators like parathyroid hormone (PTH) serum concentration, calcium absorption, and BMD. Researchers observed that levels of 25OHD below 80 nmol/L (32ng/ml) result in alterations in the biomarkes [5,6].

Although vitamin D deficiency is also observed in healthy individuals, patients with OI have a greater number of risk factors for this condition. In moderate and severe forms of OI, subjects can present with reduced levels of mobility, which results in weight gain and decreased sun exposure [2]. This study aimed to evaluate serum 25-

hydroxyvitamin D (25-OHD) concentrations and correlate these with other factors related to bone health in pediatric patients with OI.

MATERIAL AND METHODS

This was a cross-sectional study involving pediatric patients aged 0 to 19 years diagnosed with OI based on their clinical and radiological features [7]. All subjects underwent a nutritional consultation at the Reference Center for Osteogenesis Imperfecta Treatment, Porto Alegre Clinical Hospital (CROI-HCPA), between March and December 2012. Porto Alegre is a city located in Southern Brazil with geographic coordinates latitude: 30°0'S and longitude: 51°13'W. The CROI-HCPA is the only center for OI treatment in the State of Rio Grande do Sul and has registered 130 patients including adults and children. Data collected included sex, age, weight, height, BMI, OI type, use of sunscreen during outside activities (yes or no), season of assessment (spring/summer or autumn/winter) and daily sun exposure (>15 min; <15 min), calcium supplementation use (yes or no), and use of bisphosphonates (yes or no). Bisphosphonates use include pamidronate in moderate to severe forms of OI (0.5 -1 mg every 2 to 4 months) or alendronate in mild forms (35 mg once a week). Milk consumption was stratified as: 0) did not consume milk; 1) <1 cup per week; 2) 1-2 cups per day; and 3) ≥ 3 cups per day. Soda consumption was stratified as: 1) consumed daily; 2) consumed on weekends; 3) consumes less than once a week; and 4) does not consume. Time of sedentary activity (TSA) was assessed by combining the minutes spent sleeping, playing with computer games, and watching television. The mobility of individuals was measured using the following scoring system: 0 = restricted to wheelchair use; 1 = able to walk with help; 2 = able to walk at home with or without

support; 3 = able to walk short distances with or without support; or 4 = able to walk independently [8].

Bone mineral density

The bone mineral density of the lumbar spine (L1-L4) and whole body were quantified and evaluated using the z-score (for children above 5 years old) obtained by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) scans using Lunar iDXA GE Healthcare version enCORE 13.60.033 (Madison, USA).

Biochemical markers

Vitamin D was measured by a radioimmunoassay with a 25-hydroxyvitamin D kit (Nichols Institute Diagnostics, Paris, France) and classified according to values proposed by the manufacturer: <10 ng/ml (25nmol/L) = severe deficiency; 10-20 ng/ml (25-50nmol/L) = deficiency; 20-30 ng/ml (50-75nmol/L)= insufficiency and \geq 30 ng/ml (75nmol/L) = adequate.

Serum levels of calcium and AP were evaluated using a colorimetric method (Hitachi 917 Roche), PTH was measured by the ECLIA (Roche Modular E-170) method, and phosphate was measured using the UV phosphomolybdate method (Hitachi 917 Roche).

This study was approved by the Porto Alegre Clinical Hospital Ethics Committee (HCPA) (number 11-0585) and all individuals or their responsible carers signed an informed consent prior to their inclusion.

Statistical analysis

Non-parametric quantitative variables were described using the median and interquartile range (p25; p75) and categorical variables are shown as the percentage. Spearman correlation was used to quantitative variables, while Pearson's correlation was used for the parametric variables. The association between quantitative and categorical variables with only two groups was analyzed using t-tests for independent samples, while the categorical variables were evaluated using the Chi-square test. Categorical variables with three or more groups and quantitative variables were analyzed using one-way ANOVA with post hoc Tukey's test. For the analysis of mobility, data was grouped into scores of 1, 2 and 3 as a result of the small numbers in each group. All variables were controlled for vitamin D supplementation.

RESULTS

We evaluated 52 subjects, of which 29 (55.8%) were female. The median age at the time of evaluation was 9 years (5.25; 12.7). The median serum 25-OHD concentration was 21.7 ng/ml (54.2nmol/L) (18.6; 27.3ng/ml- 46.5-68.2nmol/L) and 46 (88.4%) patients were classified as having insufficient or deficient vitamin D status (Table 1).

Seventeen patients (32.6%) received vitamin D supplementation at the time of the enrollment in this study (800–1400 IU/day). Calcium supplementation was observed in 15 subjects (28.8%) according to recommended dietary allowances (RDA) of Dietary Reference Intake (DRI) [9].

The group that use vitamin D supplementation, an inverse correlation was determined between serum 25-OHD concentration and the minutes of sedentary activity ($r = -0.608$; $p < 0.001$) (Figure 1). Also a significant difference was observed between the consumption of milk and serum 25-OHD concentration ($p = 0.009$), where patients

who drank three or more cups of milk per day had significantly higher levels than those who drank less than one cup per week ($p = 0.039$) or one to two cups per day ($p = 0.022$) (Table 1).

Among the subjects who received vitamin D supplementation, we observed a direct correlation between the serum 25-OHD concentration and height of the subjects ($r = 0.521$; $p = 0.046$) (Figure 2). Considering BMD 51 and 52 patients had lumbar spine (L1-L4) and whole body examined, respectively. Z-scores were obtained only for 44 patients for both measurements due to the age of subject. We also observed a direct correlation between the serum 25-OHD concentration and whole body BMD ($r = 0.657$; $p = 0.008$) (Figure 3) and a borderline significant correlation between the value z-score of whole body BMD and serum 25-OHD concentration ($r = 0.525$, $p = 0.054$) (Table 1).

No significant difference was observed in the median value of serum 25-OHD levels in relation to the following variables: use of sunscreen; sun exposure; season of assessment; OI type; use of bisphosphonates; calcium supplementation; soda-based soft drink consumption; BMD classification of the lumbar spine; and mobility. There was also no correlation between serum 25-OHD and serum levels of calcium, phosphorus, ALP, PTH, BMI, age, and z-score of the lumbar spine BMD (Table 1).

DISCUSSION

Our study found that 88.4% of individuals had serum 25 OHD levels that were classified as insufficient or deficient. This finding has also been observed in previous studies of children with and without OI; vitamin D deficiency is becoming a significant public health problem, even in developed countries [3,10]. A recent study was performed with children diagnosed with OI with a mean age of 9.2 years; the results showed that almost 80% of the sample was classified as having insufficient or deficient

serum 25-OHD levels. A high prevalence of vitamin D deficiency (40.9%) has been shown to have no significant difference between OI types [2]. Our study also observed a high prevalence (36.5%) of serum deficiency of 25-OHD, but this was not associated with OI type. Interestingly, 100% of subjects with type III OI had insufficient or deficient levels of 25-OHD. A previous study performed in São Paulo, Brazil, compared OI subjects with a control group of healthy individuals and observed that 71% of individuals with OI type I, 69% with OI type III had insufficient levels of vitamin D [11]. Another study with children with OI found that 94% had serum vitamin D levels <80 nmol/L [12], while a third study observed that 69% of those with insufficient serum vitamin D (≤ 50 nmol/l) did not differ between OI types: 31% (type I), 30% (type III) and 40% (type IV) [13]. Insufficient or deficient levels of serum 25-OHD have been observed in children with osteopenia or osteoporosis, but without OI [1,14].

It is estimated that 90-95% of vitamin D is acquired by cutaneous synthesis, which varies according to the time of sun exposure, season and use of sun protection [15–17]. It has been suggested that sun exposure for 10 to 15 minutes to at least the hands, arms and face in individuals with light skin and longer for those with darker skin twice or three times a week is enough to maintain adequate levels of vitamin D during the winter [4,18]. However, individuals with OI have bone fragility, recurrent fractures, and skeletal deformities, which lead to reduced mobility [19]. Physical studies have observed that the upper and lower limb muscle strength of pediatric patients with OI were correlated with the level of ambulation and inversely correlated with the presence of bone deformities. Moderate and severe forms of OI are associated with greater functional limitations, which negatively affect the acquisition and level of ambulation [20]. Consequently, these factors hinder the degree of solar exposure.

Our study showed no correlation between serum 25-OHD concentration and the season of assessment. Over 80% of the sample of this study were recruited during the autumn or winter. An inverse correlation between serum 25-OHD levels and the duration of sedentary activity (time spent watching television, playing computers or video games, and sleeping), led to decreased sun exposure and reduced serum 25-OHD concentrations. The relationship between physical inactivity and vitamin D is not limited to patients with OI. A European study that aimed to identify factors associated with vitamin D deficiency in adolescents showed an inverse correlation with the time spent sleeping in girls with low serum levels of vitamin D [17]; unlike our study, they observed a significant difference in serum 25-OHD concentrations between seasons, with results in winter being significantly different from spring and autumn.

Food sources of vitamin D are limited. Vitamin D can be obtained from supplemented milk and dairy products, eggs, and fish oils [21]. Although milk is usually not supplemented with vitamin D in Brazil, our study observed a significant difference in serum 25-OHD concentrations between individuals who consume different amounts of milk. We attributed this finding to the fact that individuals with OI who accepted all proposed nutritional recommendations to optimize bone health would also have a diet rich in calcium, eggs and oils fish. A previous study also observed a direct correlation between the daily number of glasses of milk with serum vitamin D concentrations ($r = 0.419$; $p = 0.006$), in agreement with our findings; however, the same study showed a negative correlation between serum vitamin D levels and the number of cups of soda consumed per day ($r = -0.387$; $p = 0.009$), which was not shown in our current study [2]. A further study of subjects with OI showed an inverse correlation between the age of individuals and calcium intake ($r = -0.582$) [19]. This suggests a change in eating habits

during pre-adolescence and adolescence, which leads to the increased consumption of carbonated drinks, mainly at breakfast [22,23].

Studying children and adolescents with OI demonstrated a positive association between the BMD z-score of the lumbar spine and serum 25-OHD levels, even after adjusting for sex, age, and OI type. This finding suggested that increasing the serum concentrations of vitamin D could help to improve bone mass in young patients with OI; an increase of 1 nmol/L vitamin D levels increased the z-score for the lumbar spine BMD by 0.008 [12]. A study of adolescent girls without OI with adequate serum 25-OHD levels showed a whole body bone mass content that was significantly higher compared to individuals with low serum 25-OHD concentrations [24]. This finding was in part explained by the decreased rate of bone remodeling due to adequate levels of serum vitamin D.

These data are similar to those found in our study, but we observed a positive correlation between whole body BMD (g/cm^2) and whole body BMD z-scores with serum 25-OHD concentrations from individuals who received calcium supplementation. A meta-analysis was performed in 2013 to evaluate the effectiveness of vitamin D supplementation to improve BMD in children and adolescents and whether these effects varied in terms of vitamin D status. The results suggested that vitamin D supplementation in children and adolescents with vitamin D deficiency could give a clinically useful improvement, particularly for lumbar spine BMD and the whole body bone mineral content [10], but this finding remains controversial in patients with OI who do not receive vitamin D supplementation or patients with other metabolic bone disorders [1,2,25].

Another important factor for the increase in BMD in patients with OI is the use of bisphosphonate. Although there are no studies in children with or without OI that report

the use of bisphosphonates and vitamin D supplementation, studies performed in adults have shown that an appropriate vitamin D level can optimize the benefits of bisphosphonate treatment. A study done in New York in women with osteoporosis treated with bisphosphonates showed that a serum vitamin D level of $>33\text{ng/ml}$ (82.5nmol/L) was associated with 7-fold improvements in the response to bisphosphonate treatment [2].

Height variation is one of the main clinical features of OI that varies according to the disease severity. Patients with OI showed a positive correlation between vitamin D level and height, which was independent of OI type [2]. Our study observed a positive correlation between height and serum 25-OHD in individuals who received vitamin D supplementation.

In our study, serum 25-OHD was not correlated with circulating bone markers such as serum PTH, phosphorus, ALP, and calcium concentration. The main correlation observed in studies in patients with OI and other osteometabolic disorders is the negative correlation between serum vitamin D and PTH, followed by a positive correlation with ALP [1,2,13,26]. These findings can be explained to the high rate of bone remodeling that occurs in patients with osteometabolic disorders, such as OI. The high rate of bone remodeling is a reason for the use of bisphosphonates in OI. However, these findings also occur in individuals without OI, but in those with low serum 25-OHD levels, as a result of a physiological response that leads to increased blood PTH levels to replace serum calcium [26,27].

There is no evidence that support in the healthy children and adolescent the role of vitamin D deficiency in relation to fracture risk especially in healthy black and Hispanic children or children who have tendency to deficiency of vitamin D [28]. In adults there

is evidence of a preventive fracture rate especially in hip and non-vertebral fractures in trials with optimal 25OHD concentrations of 100 nmol/L (40ng/ml) [6].

Our study had some limitations, as most of the blood samples were collected in autumn and winter. This was not a longitudinal study. For this reason it's not possible to know if the calcium supplementation might influence the correlation between serum 25-OHD levels and whole body BMD. Important variables were also not reported, such as the number and location of fractures, Tanner stage, dietary vitamin D intake, and body composition of individuals.

CONCLUSION

To improve bone health in children with OI, health professionals need to be aware of variables that can determine the serum 25-OHD levels and avoid vitamin D deficiency. This study demonstrated that variables, such as TSA, height, milk consumption and whole body BMD, correlated with serum 25-OHD levels in patients with OI. Therefore, healthcare professional can educate family members of patients with OI regarding habits that could improve serum 25-OHD concentrations. These include reductions in periods of inactivity, the importance of sun exposure, and the increased consumption of dairy products.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank the Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos/ HCPA (FIPE/ HCPA) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for their financial support that enabled this project to be performed.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

Zambrano MB collected, analyzed the data, and wrote the paper. Brizola E, Pinheiro B, and Vanz AP collected the data. Mello ED designed the experiment and wrote the paper. Félix TM designed the experiment, and wrote the paper

CONFLICTS OF INTEREST: The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Bowden SA, Robinson R.F.; Carr R.; Mahan J.D. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in children with osteopenia or osteoporosis referred to a pediatric metabolic bone clinic. *Pediatrics* 121:1585–90, 2008.
2. Wilsford LD, Sullivan E, Mazur LJ. Risk factors for vitamin D deficiency in children with osteogenesis imperfecta. *JPediatr Orthop* 33:5759, 2013.
3. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch W, Molgaard C, Shamir R, Turck D, van Goudoever J. ESPGHAN Committee on Nutrition. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 56:692–701, 2013.
4. Macdonald HM. Contributions of sunlight and diet to vitamin D status. *Calcif Tissue Int* 92:163–76, 2013.
5. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 135:317-22, 2005
6. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 84:18-28, 2006.
7. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A* 164:1470–81, 2014.
8. Land C, Rauch F, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Glorieux FH. Effect of intravenous pamidronate therapy on functional abilities and level of ambulation in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 148: 456–60, 2006.
9. Dietary Reference Intakes (DRIs): Estimated Average Requirements Food and Nutrition Board , Institute of Medicine , National Academies. 2011; (1997):2011.

10. Winzenberg T, Jones G. Vitamin D and bone health in childhood and adolescence. *Calcif Tissue Int* 92:140–50, 2013.
11. Chagas CEA, Roque JP, Peters BSE, Lazaretti-Castro M, Martini LA. Do patients with osteogenesis imperfecta need individualized nutritional support? *Nutrition* 28:138–42, 2012.
12. Edouard T, Glorieux FH, Rauch F. Relationship between vitamin D status and bone mineralization, mass, and metabolism in children with osteogenesis imperfecta: histomorphometric study. *J Bone Miner Res* 26: 2245–51, 2011.
13. Edouard T, Glorieux FH, Rauch F. Predictors and correlates of vitamin D status in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab* 96:3193–8, 2011.
14. Rovner AJ, Miller RS. Vitamin D deficiency and insufficiency in children with osteopenia or osteoporosis. *Pediatrics* 122: 907–8, 2008.
15. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 122:398–417, 2008.
16. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 122:1142–52, 2008.
16. Valtueña J, González-Gross M, Huybrechts I, Breidenassel C, Ferrari M, Mouratidou T, Gottrand F, Dallongeville J, Azzini E, Sioen I, Gómez-Martínez S, Cuenca-García M, Kersting M, Stehle P, Kafatos A, Manios Y, Widhalm K, Moreno LA. Factors associated with vitamin D deficiency in European adolescents: the HELENA study. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 59:161–71, 2013.
17. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 81:353–73, 2006.

19. Zambrano MB, Brizola ES, Refosco L, Giugliani R, Félix TM. Anthropometry, nutritional status, and dietary intake in pediatric patients with osteogenesis imperfecta. *J Am Coll Nutr* 33:18–25, 2014.
20. Brizola E, Staub ALP, Félix TM. Muscle strength, joint range of motion, and gait in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Pediatr Phys Ther* 26: 245–52, 2014.
21. Bueno AL, Czepielewski MA. The importance for growth of dietary intake of calcium and vitamin D. *J Pediatr* 84:386–94, 2008.
22. Bertin RL, Karkle ENL, Ulbrich AZ, Neto AS, Bozza R, Araujo IQ, Campos W. The nutritional status and dietary intake of adolescents in public schools in the city of São Mateus do Sul, in the State of Paraná, Brazil. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant* 8:435–43, 2008.
23. Flynn A. The role of dietary calcium in bone health. *Proc Nutr Soc* 62:851–8, 2003.
24. Foo LH, Zhang Q, Zhu K, Ma G, Hu X, Greenfield H, Fraser DR. Low Vitamin D Status has an adverse influence on bone mass , bone turnover , and muscle strength in Chinese adolescent girls. *J Nutr* 139:1002-7, 2009.
25. Kremer R, Campbell PP, Reinhardt T, Gilsanz V. Vitamin D status and its relationship to body fat, final height, and peak bone mass in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 94:67–73, 2009.
26. Razzaghy-Azar M, Shakiba M. Assessment of vitamin D status in healthy children and adolescents living in Tehran and its relation to iPTH, gender, weight and height. *Ann Hum Biol* 37: 692–701, 2010.
27. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, Gunn SK, Gundberg CM, Carpenter TO. Relationships among vitamin D levels, parathyroid hormone, and calcium absorption in young adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 5576–81, 2005.

28. Golden NH, Abrams SA; Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics* 134:1229-43, 2014.

Table 1: Clinical features and correlation with serum 25-OHD levels in OI patients.

Variables	N (%)	Serum 25-OHD concentrations (ng/ml)	No vitamin D supplementation N=37 (r;p)	Vitamin D supplementation N=17 (r;p)
		M (p25;p75)		
Vitamin D levels		21.7(18.6; 27.3)		
Adequate	6 (11.5)	32.4±1.57		
Insufficiency	27 (51.9)	24±3.07		
Deficiency	15 (28.8)	17.9±4.83		
Severe deficiency	4(7.7)	8.34±2.02		
OI type				
I	24 (46.15)	22.3± 6.43		
III	5 (9.61)	18.4± 6.63	p=0.663	p=0.394
IV	23 (44.23)	22.1±6.15		
Age (years)	9 (5.25; 12.7)		r=-0.169 p=0.327	r=0.38 p=0.823
Height (cm)	125.3(105.1;141.1)		r=0.319 p=0.465	r =0.521 p = 0.046
BMI	17.7(15.3; 22.2)		r=0.38 p=0.823	r=-0.155 p=0.580
Use of sun protection				
Yes	45 (86.5)	21.2±5.78		
No	7 (13.5)	23.7 ±6.36	0.506	0.591
Daily sun exposure (>15 min)				
Yes	34 (65.4)	23.43±5.97		
No	18 (34.6)	21.01±6.61	0.149	0.932
Season of assessment				
Spring/summer	10 (19.2)	23.3 ±8.74		
Autumn/winter	42 (80.8)	21.7 ±5.62	0.797	0.805
Glasses of milk *				
Do not consume	4 (7.7)	21.8 ±3.2934		
<1 glass/day	8 (15.4)	16.8±7.07	0.009	0.097
1 to 2 glasses/day	27 (51.9)	21.2±5.36		
≥3 glasses/day	13(25.0)	28±5.58		
Glasses of soda				
Daily consumption	17 (32.7)	21.2 ±5.6		
Only weekends	28 (53.8)	21.7±7.1		
<1 glass/week	3 (5.8)	20.5±5.5	0.668	0.285
Do not consume	4 (7.7)	23.5±3.1		
Bone mineral density				
Whole body (g/cm ³)	0.740±0.97		r=-0.160 p=0.343	r=0.657 p=0.008
Z-score-WB	-0.75(-1.7; -0.3)		r=-0.44 p=0.816	r=0.525 p=0.054
Lumbar spine (L1-L4)	0.68± 0.26		r=-0.196 p=0.697	r=-0.329 p=0.231
Z-score LS	-1.3 (-2; -0.5)		r=-0.044 p=0.816	r=0.174 p=0.552
Biphosphonates	18 (34.6)			

Yes	18 (34.6)	22.9±5.1		
No	34 (65.3)	21.2±6.3	0.128	0.521
Calcium supplementation	15 (28.8)			
Yes	15 (28.8)	21.2±6.6		
No	37 (71.1)	22.8±5.3	0.228	0.392
Mobility				
Restricted wheelchairs	9 (17.3)	21.5±7.1		
Walk with assistance or short distances	4 (7.6)	21.7±5.1	0.714	0.243
Walk independently	39 (75.0)	23.2±6.3		
Time of sedentary activity (min)	300 (232;450)		r=-0.597 p<0.001	r=-0.194 p=0.488
PTH	27.2 (17.7;4)		r=-0.45 p=0.792	r=-0.345 p=0.208
ALP	213.5 (140.2;285.5)		r=-0.49 p=0.772	r=-0.38 p=0.894
Phosphorus	4.8 (4.5; 5.1)		r=0.019 p=0.913	r=-0.38 p=0.163
Calcium total	9.6 (9.4; 9.9)		r=0.236 p=0.159	r=0.167 p=0.552

*Regarding vitamin D supplementation, a significant difference was observed between groups ($p \leq 0.05$) for ≥ 3 glasses/day (b) vs. 1 to 2 glasses/day ($p = 0.022$); ≥ 3 glasses/day vs. < 1 glass/day ($p = 0.039$)

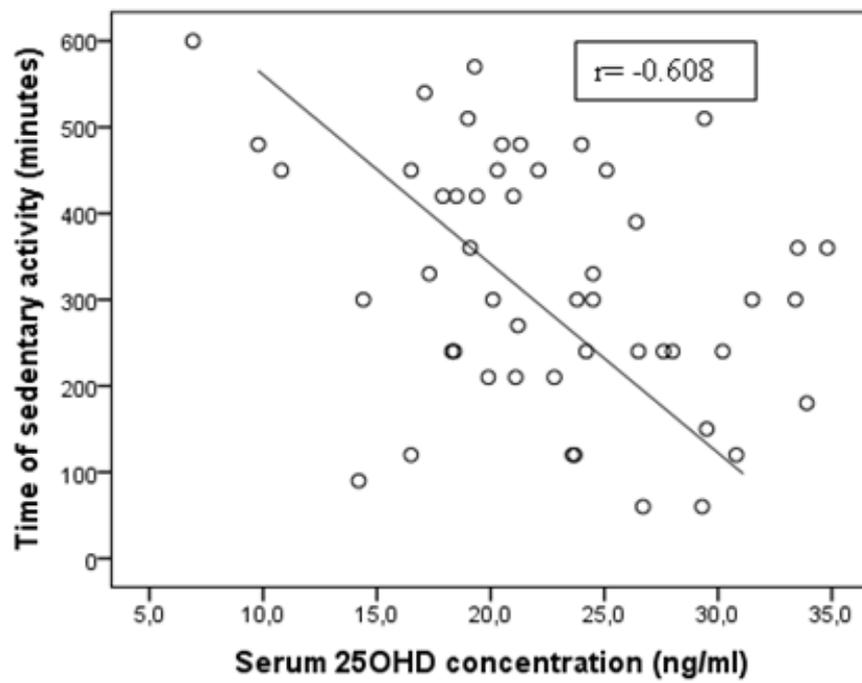


Figure 1. Correlation between serum 25OHD concentration and time of sedentary activity

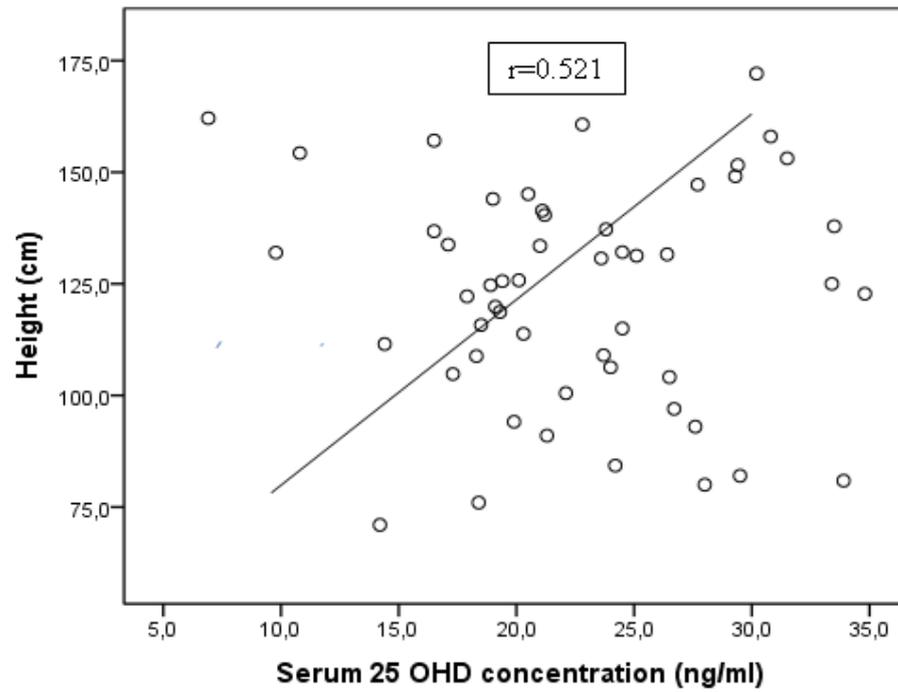


Figure 2. Correlation between serum 25OHD concentration and height

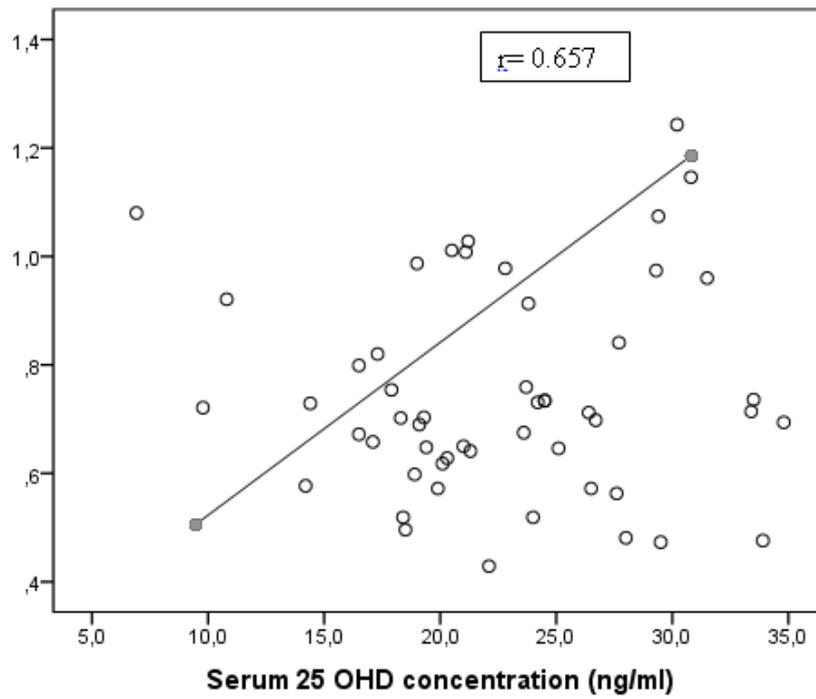


Figure 3. Correlation between serum 25OHD concentration and whole body (BMD)

8.2.1 TRADUÇÃO ARTIGO 2

Estudo dos fatores determinantes dos níveis de séricos de vitamina D em pacientes pediátricos com Osteogênese Imperfeita

RESUMO

OBJETIVO: A vitamina D é essencial para o desenvolvimento e manutenção do esqueleto, especialmente para crianças com doenças ósseas, como a osteogênese imperfeita (OI). Foram avaliados níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25-OHD) e sua relação com determinantes do estado de vitamina D em pacientes pediátricos com

OI.MÉTODOS: Estudo transversal avaliou o sexo, idade, peso, altura, índice de corte transversal de massa corporal (IMC), OI tipo, uso de protetor solar, estação da avaliação, a exposição ao sol, a vitamina D e suplementação de cálcio, o tratamento com bifosfonatos, a densidade mineral óssea (DMO), leite e consumo de refrigerante, mobilidade e tempo de atividade sedentária (TAS). Os níveis séricos de 25-OHD, cálcio, hormônio da paratireóide (PTH), fósforo e fosfatase alcalina (ALP) foram analisados. Os níveis séricos de 25-OHD foram classificados segundo a suficiente (> 30 ng/ml ou 75 nmol/L); Insuficiente (20-30ng/ml ou 50-75nmol/L); deficiente moderada (20-10 ng/ml ou 50- 25 nmol/L) e grave deficiente (<10 ng/ml ou 25 nmol/L).

RESULTADOS: Cinquenta e dois pacientes foram incluídos e 46 (88,4%) foram classificados com insuficiente ou deficiente 25 OHD sérica. Uma correlação inversa entre níveis séricos de 25-OHD e TSA ($r = -0,597$, $p < 0,001$), e uma correlação positiva com a altura ($r = 0,521$, $p = 0,046$) e de corpo inteiro BMD ($r = 0,586$, $p = 0,022$) foram observados. Observou-se uma diferença significativa entre o número de copos de leite consumido ($p = 0,010$) e níveis séricos de vitamina D.**CONCLUSÃO:** Para otimizar a saúde óssea, os pacientes com OI precisam ser educados sobre os hábitos que podem

melhorar os níveis séricos de 25-OHD, tais como uma redução nos períodos de inatividade, a importância da exposição ao sol, e aumentou o consumo de produtos lácteos.

Palavras-chave: Vitamina D, osteogênese imperfeita, nutrição, saúde óssea, profissionais de saúde, de educação familiar.

INTRODUÇÃO

A vitamina D desempenha um papel essencial na saúde óssea, especialmente com relação à homeostase do cálcio e desenvolvimento do esqueleto e manutenção. A deficiência de vitamina D é um problema comum na população em geral, especialmente nas crianças em crescimento causando raquitismo [1]. Osteogenesis imperfecta (OI) é uma doença genética que causa fragilidade óssea e fraturas recorrentes. Durante o tratamento clínico da OI, é importante a considerar fatores relacionados à saúde óssea, a fim de otimizar e/ou manter a massa óssea melhores indivíduos nesses níveis; Tais fatores incluem níveis de vitamina D [2].

A principal fonte de vitamina D é a exposição solar, que leva a síntese da vitamina D na pele; apenas 10% de vitamina D é fornecida a partir da dieta [3]. A radiação solar converte a vitamina D na pele na sua forma ativa, a vitamina D₃ (colecalciferol), porém esta ação depende de uma variedade de fatores, tais como a duração da exposição da pele à radiação ultravioleta B (UVB), pigmentação da pele, o uso de filtros solares, tipo de roupa, estação do ano, e latitude geográfica [4].

A concentração sérica ideal de vitamina D é não um consenso na literatura. Alguns investigadores usaram biomarcadores ou pontos finais funcionais para definir adequação dos níveis circulantes de 25OHD em relação ao homeostático cálcio. Esses biomarcadores incluem os indicadores funcionais, como hormonal (PTH) concentração

da paratiroide no soro, a absorção de cálcio, e a DMO. Que os níveis observados Pesquisadores 25OHD de abaixo de 80 nmol / L (32ng / ml) resultar em alterações biomarkes em [5,6]

Embora a deficiência de vitamina D também seja observada nos indivíduos saudáveis, os pacientes com OI apresentam têm um maior número de fatores de risco para esta condição. Nas formas moderadas e graves de OI, os indivíduos podem apresentar níveis reduzidos de mobilidade, o que resulta em ganho de peso e diminuição da exposição ao sol [2]. Este estudo teve como objetivo avaliar níveis séricos de 25-hidroxivitamina (25-OHD) concentrações D e correlacioná-los com outros fatores relacionados à saúde óssea em pacientes pediátricos com OI.

MATERIAL E MÉTODOS

Este foi um estudo transversal envolvendo pacientes pediátricos com idade de 0 a 19 anos com diagnóstico de OI com base em suas características clínicas e radiológicas [7]. Todos os participantes foram submetidos a uma consulta nutricional no Centro de Referência para Osteogênese Imperfeita (CROI-HCPA), entre março e dezembro de 2012. Porto Alegre é uma cidade localizada no sul do Brasil com a latitude geográfica coordenadas: 30 ° 0'S e longitude 51 ° 13'W. O CROI-HCPA é o único centro de tratamento OI no Estado do Rio Grande do Sul e tem registrado 130 pacientes entre adultos e crianças. Os dados coletados foram: sexo, idade, peso, altura, IMC, OI tipo, o uso de protetor solar durante atividades fora (sim ou não), estação do ano da coleta sanguínea (primavera/verão e outono/inverno) e exposição solar diária (> 15 min; <15 min), cálcio uso de suplementação (sim ou não), e uso de bifosfonatos (sim ou não). Os Bifosfonatos incluem o uso pamidronato em formas moderadas a graves de OI (0,5 -1 mg a cada 2-4 meses) em formas leves ou alendronato (35 mg uma vez por

semana). O consumo de leite foi estratificado por quantidade como: 0) não consumir leite; 1) <1 xícara por semana; 2) 1-2 xícaras por dia; e 3) ≥ 3 xícaras por dia. O consumo de refrigerante foi estratificado por frequência como: 1) consumidos diariamente; 2) consumido nos fins de semana; 3) consome menos de uma vez por semana; e 4) não consome. O tempo de atividade sedentária (TAS) foi avaliado através do somatório do tempo gasto com atividades como dormir, brincar com jogos de computador e assistindo televisão. A mobilidade dos indivíduos foi medida utilizando o seguinte sistema de pontuação: 0 = restrito ao uso de cadeira de rodas; 1 = capaz de andar com ajuda; 2 = capaz de andar em casa com ou sem apoio; 3 = capaz de andar distâncias curtas, com ou sem apoio; ou 4 = capaz de caminhar de forma independente [8].

Densidade Mineral Óssea

A densidade mineral óssea da coluna lombar (L1-L4) e de corpo inteiro foram quantificadas e avaliadas por meio do z-score (para crianças acima de 5 anos de idade) obtido através do exame de Raio -X de Dupla Energia (DEXA) usando Lunar iDXA GE Healthcare versão enCORE 13.60.033 (Madison, EUA).

Marcadores Bioquímicos

A vitamina D foi medida através da técnica de radioimunoensaio com um kit de 25-hidroxivitamina D (Nichols Institute Diagnostics, Paris, França) e classificados de acordo com os valores propostos pelo fabricante: < 10 ng/ml = deficiência grave; 10-20 ng / ml = deficiência; 20-30 ng / ml = insuficiência e ≥ 30 ng / ml = adequado. Os níveis séricos de cálcio e Fosfatase Alcalina (FA) foram avaliados utilizando um método colorimétrico (Hitachi 917 da Roche), PTH foi medido pelo método ECLIA (Roche

modular E-170) e fósforo foi medido usando o método de fosfomolibdato de UV (917 Hitachi Roche).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Porto Alegre Hospital das Clínicas de Ética (HCPA) (número 11-0585) e todos os indivíduos ou os seus cuidadores responsáveis assinaram um termo de consentimento informado antes de sua inclusão.

Análise estatística

As variáveis quantitativas não-paramétricas foram descritas utilizando mediana e intervalo interquartil (p25; p75) e as variáveis categóricas são apresentadas como a porcentagem. A correlação de Spearman foi utilizada para as variáveis não paramétricas quantitativas, enquanto que a correlação de Pearson foi utilizada para as variáveis paramétricas. A associação entre as variáveis quantitativas e categóricas com apenas dois grupos foram analisados por meio de testes t para amostras independentes, enquanto as variáveis categóricas foram avaliadas por meio do teste do qui-quadrado. As variáveis categóricas com três ou mais grupos e variáveis quantitativas foram analisadas pelo one-way ANOVA com teste post hoc de Tukey. Para a análise de mobilidade, os dados foram agrupados em pontuações de 1, 2 e 3 como um resultado dos pequenos números em cada grupo. Todas as variáveis foram controladas para a suplementação de vitamina D.

RESULTADOS

Foram avaliados 52 indivíduos, dos quais 29 (55,8%) eram do sexo feminino. A idade mediana no momento da avaliação foi de 9 anos (5,25; 12,7). A mediana de concentração sérica de 25-OHD foi de 21,7 ng/ml (18,6; 27,3) e 46 (88,4%) pacientes foram classificados de acordo com seus níveis séricos como insuficiente ou deficiente (Tabela 1).

Dezessete pacientes (32,6%) receberam suplementação de vitamina D no momento da inscrição neste estudo (800-1.400 UI / dia). A suplementação de cálcio foi observada em 15 indivíduos (28,8%) de acordo com RDA de DRI [9].

Em relação aos que não receberam suplementação de vitamina D, foi observada uma correlação inversa entre concentração sérica de 25-OHD e os minutos de atividade sedentária ($r = -0,608$; $p < 0,001$) (Figura 1). Também foi observada uma diferença significativa entre o consumo de leite e concentração sérica de 25-OHD ($p = 0,009$), onde os pacientes que bebiam três ou mais copos de leite por dia apresentaram níveis séricos de vitamina D significativamente mais elevados do que aqueles que bebiam menos de uma xícara por semana ($p = 0,039$) ou 1-2 xícaras por dia ($p = 0,022$) (Tabela 1).

Entre os indivíduos que receberam a suplementação de vitamina D, foi observada uma correlação direta entre a concentração sérica de 25-OHD e altura dos sujeitos ($r = 0,521$; $p = 0,046$) (figura 2). Considerando DMO 51 e 52 pacientes tiveram coluna lombar (L1-L4) e todo o corpo examinadas, respectivamente. O escore-z foram obtidos apenas para 44 pacientes para ambas as medidas devido à idade. A DMO de corpo inteiro ($r = 0,657$; $p = 0,008$) (Figura 3) apresentou correlação positiva e uma correlação limítrofe significativa entre o valor escore-z DMO de corpo inteiro concentração sérica de 25-OHD ($r = 0,525$, $p = 0,054$) (Tabela 1).

Nenhuma diferença significativa foi observada no valor médio dos níveis séricos de 25-OHD em relação às seguintes variáveis: uso de protetor solar; exposição ao sol; temporada de avaliação; OI tipo; utilização de bisfosfonatos; suplementação de cálcio; consumo de refrigerantes à base de soda; classificação DMO da coluna lombar; e mobilidade. Também não houve correlação entre os níveis séricos de cálcio, fósforo,

ALP, níveis séricos de 25-OHD e PTH, IMC, idade, e z-score da DMO da coluna lombar (Tabela 1).

DISCUSSÃO

Nosso estudo observou que 88,4% dos indivíduos tinham níveis séricos de 25 (OHD) classificados como insuficiente ou deficiente. Este achado também tem sido observado em estudos anteriores com crianças com e sem OI. A deficiência de vitamina D está se tornando um problema de saúde [3,10]. Um estudo recente realizado em crianças com OI, com idade média de 9,2 anos, apresentou resultado onde quase 80% da amostra foi classificada com níveis séricos de 25-OHD insuficiente ou deficiente. Uma alta prevalência de deficiência de vitamina D (40,9%) foi demonstrada, porém sem diferença significativa entre os tipos de OI [2]. Nosso estudo também observou uma alta prevalência (36,5%) de deficiência nos níveis séricos de 25-OHD, sem associação entre os tipos de OI. Curiosamente, 100% dos indivíduos com OI tipo III apresentaram níveis séricos insuficientes ou deficientes de 25-OHD. Um estudo anterior realizado em São Paulo, Brasil, comparou indivíduos com OI com um grupo controle de indivíduos saudáveis e observaram que 71% dos indivíduos com OI tipo I, 69% com OI tipo III tinham níveis insuficientes de vitamina D [11]. Outro estudo com crianças com OI descobriu que 94% tinham níveis séricos de vitamina D <80 nmol / L [12], enquanto um terceiro estudo observou que 69% das pessoas com insuficientes níveis séricos de vitamina D (≤ 50 nmol / l) não diferiu entre tipos OI: 31% (tipo I), 30% (tipo III) e 40% (Tipo IV) [13]. Níveis séricos insuficientes ou deficientes de 25-OHD foram observados em crianças com osteopenia ou osteoporose, mas sem OI [1,14].

Estima-se que 90-95% de vitamina D é adquirida pela síntese cutânea, que varia de acordo com o tempo de exposição ao sol, estação e uso de proteção solar [15-17]. É

sugerida uma exposição solar de durante 10 a 15 minutos para, pelo menos, as mãos, os braços e rosto em indivíduos com pele clara e período mais longo para as pessoas com pele mais escura, em torno de duas vezes ou três vezes por semana é suficiente para manter níveis adequados de vitamina D durante o Inverno [4,18]. No entanto, os indivíduos com OI tem fragilidade óssea, fraturas recorrentes e deformidades esqueléticas, que levam à mobilidade reduzida [19]. Estudos físicos observaram que a força muscular de membros superiores e inferiores de pacientes pediátricos com OI foram correlacionados com o nível de deambulação e inversamente correlacionados com a presença de deformidades ósseas. As formas moderadas e graves de OI estão associados a limitações funcionais, o que afeta negativamente a aquisição e nível de deambulação [3,20]. Consequentemente, estes fatores dificultam do grau de exposição solar.

Nosso estudo apresentou correlação entre a concentração sérica de 25-OHD e da estação do ano da coleta sanguínea. Mais de 80% da amostra deste estudo foram recrutados durante o outono ou inverno. Uma correlação inversa entre os níveis séricos de 25-OHD e a duração da atividade sedentária (tempo gasto assistindo televisão, jogando computadores ou jogos de vídeo, e dormir), levou à diminuição da exposição ao sol e redução das concentrações de soro de 25-OHD. A relação entre a inatividade física e vitamina D não está limitado a doentes com OI. Um estudo europeu que teve como objetivo identificar os fatores associados à deficiência de vitamina D em adolescentes e observou uma correlação inversa com o tempo gasto dormindo com baixos níveis séricos de vitamina D ao contrário do nosso estudo, observou-se diferença significativa nas concentrações de 25-OHD séricos entre as estações, com resultados no inverno ser significativamente diferente da primavera e outono[17].

As fontes alimentares de vitamina D são limitadas. A vitamina D pode ser obtida a partir de leite e produtos lácteos suplementados, ovos e óleos de peixe [21]. Embora no Brasil o leite não seja suplementado com vitamina D, nosso estudo observou-se uma diferença significativa nas concentrações de 25-OHD séricos entre as diferentes quantidades de leite ingeridas. Atribuímos este achado ao fato de que os indivíduos com OI aderem as recomendações nutricionais propostas para otimizar a saúde dos ossos, através de uma dieta rica em cálcio, ovos e óleos de peixe. Um estudo anterior também observou uma correlação direta entre o número diário de copos de leite com as concentrações séricas de vitamina D ($r = 0,419$; $p = 0,006$), de acordo com os nossos achados [2]; no entanto, o mesmo estudo mostrou uma correlação negativa entre os níveis séricos de vitamina D e o número de copos de refrigerante consumidos por dia ($r = -0,387$; $p = 0,009$), o que não foi demonstrado em nosso estudo atual [2]. Outro estudo de indivíduos com OI mostrou uma correlação inversa entre a idade dos indivíduos e ingestão de cálcio ($r = -0,582$) [19]. Isto sugere uma mudança nos hábitos alimentares durante a pré-adolescência e adolescência, o que leva ao aumento do consumo de bebidas carbonatadas, principalmente no café da manhã [22,23].

Estudo realizado com crianças e adolescentes com OI demonstraram uma associação positiva entre o escore-z da DMO da coluna lombar e níveis séricos de 25-OHD, mesmo após o ajuste para sexo, idade e tipo de OI. Esse achado sugere que o aumento da concentração sérica de vitamina D pode ajudar a melhorar a massa óssea em pacientes jovens com OI; um aumento de 1nmol/L nos níveis séricos de vitamina D aumentou o escore-z da DMO de coluna lombar por 0.008g/cm² [12]. Um estudo com meninas adolescentes sem OI com níveis séricos de 25-OHD adequado apresentaram maior conteúdo de massa óssea (CMO) de corpo inteiro significativamente maior em comparação com indivíduos com baixas concentrações séricas de 25-OHD [24]. Este

achado foi devido a diminuição da taxa de remodelação óssea devido a níveis adequados de vitamina D.

Esses dados são semelhantes aos encontrados em nosso estudo, porém se observou uma correlação positiva entre o DMO de corpo inteiro (g/cm^3) e no escore $-z$ da DMO de corpo inteiro com as concentrações séricas de 25-OHD de indivíduos que receberam suplementação de cálcio. Uma meta-análise foi realizada em 2013, para avaliar a eficácia da suplementação de vitamina D para melhorar a DMO em crianças e adolescentes e se esses efeitos variaram em relação aos nível de vitamina D. Os resultados sugerem que a suplementação de vitamina D em crianças e adolescentes com deficiência de vitamina D poderia oferecer uma clinicamente útil, especialmente para DMO da coluna lombar e do CMO de corpo inteiro [10], mas esse achado permanece controverso em pacientes com OI que recebem suplementação de vitamina D ou pacientes com outras doenças ósseas metabólicas [1,2,25].

Outro fator importante para o aumento de massa óssea em pacientes com OI é a utilização de bisfosfonatos. Embora não existam estudos em crianças com ou sem OI que relatam o uso de bisfosfonatos e suplementação de vitamina D, estudos realizados em adultos mostraram que um nível adequado de vitamina D pode otimizar os benefícios do tratamento com bisfosfonatos. Um estudo realizado em Nova York, em mulheres com osteoporose que foram tratadas com bisfosfonatos apresentou um nível sérico de vitamina D de $> 33\text{ng/ml}$ foi associada com melhora de 7-vezes na resposta ao tratamento bifosfonato [2].

A variação de altura é uma das principais características clínicas de OI que se modifica de acordo com a gravidade da doença. Em estudo realizado com pacientes com OI mostraram uma correlação positiva entre o nível sérico de vitamina D e altura,

independente do tipo de OI [2]. Nosso estudo observou-se uma correlação positiva entre a altura e níveis séricos de 25-OHD nos indivíduos que receberam a suplementação de vitamina D.

Em nosso estudo, níveis séricos de 25-OHD não se correlacionaram com níveis séricos de marcadores ósseos como PTH sérico, fósforo, FA, e concentração de cálcio. A principal correlação observada em estudos em pacientes com distúrbios osteometabólicos como a OI é a correlação negativa entre níveis séricos de vitamina D e PTH e uma correlação positiva com FA [1,2,9,26]. Estes resultados podem ser explicados com a alta taxa de remodelação óssea que ocorre em pacientes com transtornos osteometabólicos, como a OI. A alta taxa de remodelação óssea é uma razão para o uso de bifosfonatos no OI. No entanto, estes resultados também ocorrem em indivíduos sem OI, porém aqueles que apresentam baixos níveis séricos de 25-OHD, como um resultado de uma resposta fisiológica levando a um aumento dos níveis de PTH no sangue para repor os níveis séricos de cálcio [26,27].

Não há evidências do papel da deficiência de vitamina D em relação ao risco de fratura em crianças e adolescentes saudáveis do principalmente em crianças negras e hispânicas saudáveis que tendência a deficiência de vitamina D [28]. Em adultos, há evidência de uma taxa de preventiva, para fraturas de quadril e não vertebrais em ensaios com níveis séricos de 25OHD concentrações de 100 nmol/L (40 ng / ml) [6].

Nosso estudo apresenta algumas limitações, como a maioria das amostras de sangue foram coletadas no outono e inverno. Este não foi um estudo longitudinal. Por esta razão, não é possível saber se a suplementação de cálcio influenciou a correlação entre níveis séricos de 25-OHD e DMO de corpo inteiro. Variáveis importantes não

foram relatados também tais como o número ea localização das fraturas, estágio Tanner, a ingestão dietética de vitamina D, e composição corporal dos indivíduos.

CONCLUSÃO

Para melhorar a saúde óssea em crianças com OI, os profissionais de saúde precisam estar cientes de variáveis que podem determinar a níveis séricos de 25-OHD e evitar a deficiência de vitamina D. Este estudo demonstrou que as variáveis como TSA, a altura, o consumo de leite e de corpo inteiro BMD, correlacionados com os níveis séricos de 25-OHD em pacientes com OI. Portanto, os profissionais de saúde podem educar os familiares de pacientes com OI sobre os hábitos que podem melhorar as concentrações séricas de 25-OHD como redução nos períodos de inatividade, a importância da exposição ao sol, e do aumento do consumo de produtos lácteos.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos/ HCPA (FIPE/ HCPA) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro que permitiu a este projeto a ser realizado.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Zambrano MB coletou, analisou os dados, e escreveu o artigo. Brizola E, Pinheiro B, e Vanz AP coletaram os dados. Mello ED projetou o experimento e escreveu o artigo. Félix TM projetou o experimento, e escreveu o artigo

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: idem as páginas 108 a111.

Tabela 1. Características clínicas e suas correlações com níveis séricos de 25(OHD) em pacientes pediátricos com OI

Variáveis	N (%)	Cocentração sérica de vitamina D M (p25;p75)	Sem suplementação de vitamina D N=37 (r;p)	Com suplementação de vitamina D N=17 (r;p)
Classificação Vitamina D		21,7(18,6; 27,3)		
Adequado	6 (11,5)	32,4±1,5		
Insuficiência	27 (51,9)	24±3,0		
Deficiência	15 (28,8)	17,9±4,8		
Deficiência Severa	4(7,7)	8,34±2,0		
Tipo OI				
I	24 (46,1)	22,3± 6,4		
III	5 (9,6)	18,4± 6,6	p=0,663	p=0,394
IV	23 (44,2)	22,1±6,1		
Idade (anos)	9 (5,25; 12,7)		r=-0,169 p=0,327	r=0,38 p=0,823
Estatura (cm)	125,3(105,1;141,1)		r=0,319 p=0,465	r =0,521 p = 0,046
IMC	17,7(15,3; 22,2)		r=0,38 p=0,823	r=-0,155 p=0,580
Proteção Solar				
Sim	45 (86,5)	21,2±5,78		
Não	7 (13,5)	23,7 ±6,36	0,506	0,591
Exposição Solar (>15 min)				
Sim	34 (65,4)	23,43±5,9		
Não	18 (34,6)	21,01±6,6	0,149	0,932
Estação do Ano				
Primavera/Verão	10 (19,2)	23,3 ±8,7		
Outono /inverno	42 (80,8)	21,7 ±5,6	0,797	0,805
Copos de Leite *				
Não consome	4 (7,7)	21,8 ±3,2		
<1 copo/dia	8 (15,4)	16,8±7,0	0,009	0,097
1 a 2 copos /dia	27 (51,9)	21,2±5,3		
≥3 copos /dia	13(25,0)	28±5,58		
Glasses bebidas a base de soda				
Consumo diário	17 (32,7)	21,2 ±5,6		
Somente finais de semana	28 (53,8)	21,7±7,1		
<1 copo/ semana	3 (5,8)	20,5±5,5	0,668	0,285
Não conome	4 (7,7)	23,5±3,1		
Densidade Mineral Óssea				
Corpo Inteiro (g/cm ³)	0,740±0,97		r=-0,160 p=0,343	r=0,657 p=0,008
escore- ZCI	-0,75(-1,7; -0,3)		r=-0,44 p=0,816	r=0,525 p=0,054
Coluna Lombar (L1-L4)	0,68± 0,26		r=-0,196 p=0,697	r=-0,329 p=0,231
score-Z CL	-1,3 (-2; -0,5)		r=-0,044 p=0,816	r=0,174 p=0,552
Biphosphonates				
Sim	18 (34,6)	22,9±5,1		
Não	34 (65,3)	21,2±6,3	0,128	0,521
Suplemetação com cálcio				
Yes	15 (28,8)	21,2±6,6		
No	37 (71,1)	22,8±5,3	0,228	0,392
Mobilidade				

Restrito a cadeira de rodas	9 (17,3)	21,5±7,1		
Caminhar com ajuda	4 (7,6)	21,7±5,1	0,714	0,243
Independente	39 (75,0)	23,2±6,3		
TAS (min)	300 (232;450)		r=-0,597	r=-0,194
			p<0,001	p=0,488
PTH	27,2 (17,7;4)		r=-0,45	r=-0,345
			p=0,792	p=0,208
FA	213,5 (140,2;285,5)		r=-0,49	r=-0,38
			p=0,772	p=0,894
Fósforo	4,8 (4,5; 5,1)		r=0,019	r=-0,38
			p=0,913	p=0,163
Cálcio total	9,6 (9,4; 9,9)		r=0,236	r=0,167
			p=0,159	p=0,552

Legenda: IMC- Índice de Massa Corporal; CI- Corpo Inteiro; CL- Coluna Lombar; TAS- Tempo de Atividade Sedentária; PTH- paratormônio; FA- Fosfatase Alcalina

*Considerando a suplementação de vitamina D, uma diferença significativa foi observada entre os grupos ($p \leq 0.05$) para ≥ 3 copos/dia (b) vs. 1 to 2 copos /dia ($p = 0.022$); ≥ 3 copos dia vs. <1 copo dia ($p = 0.039$)

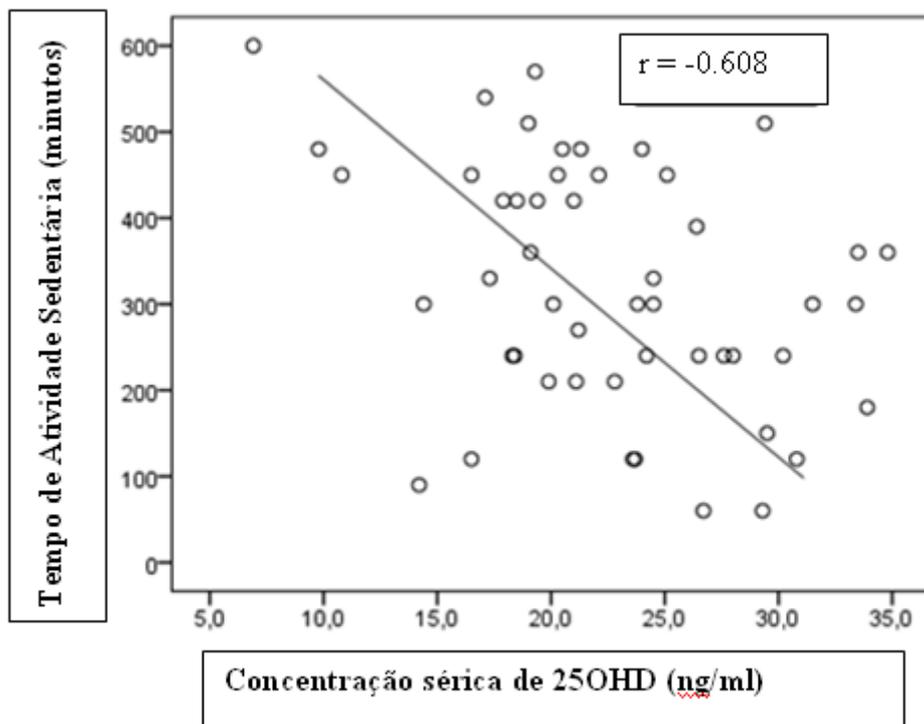


Figura 1. Correlação entre níveis séricos de 25 - OHD e tempo de atividade sedentária.

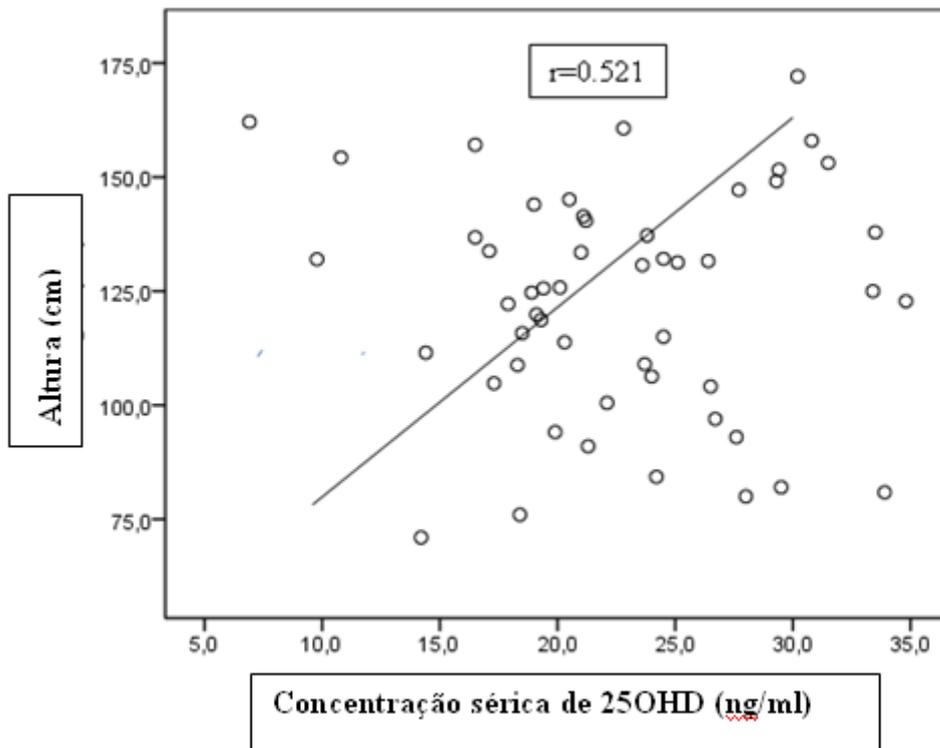


Figura 2. Correlação entre níveis séricos de 25 - OHD e altura

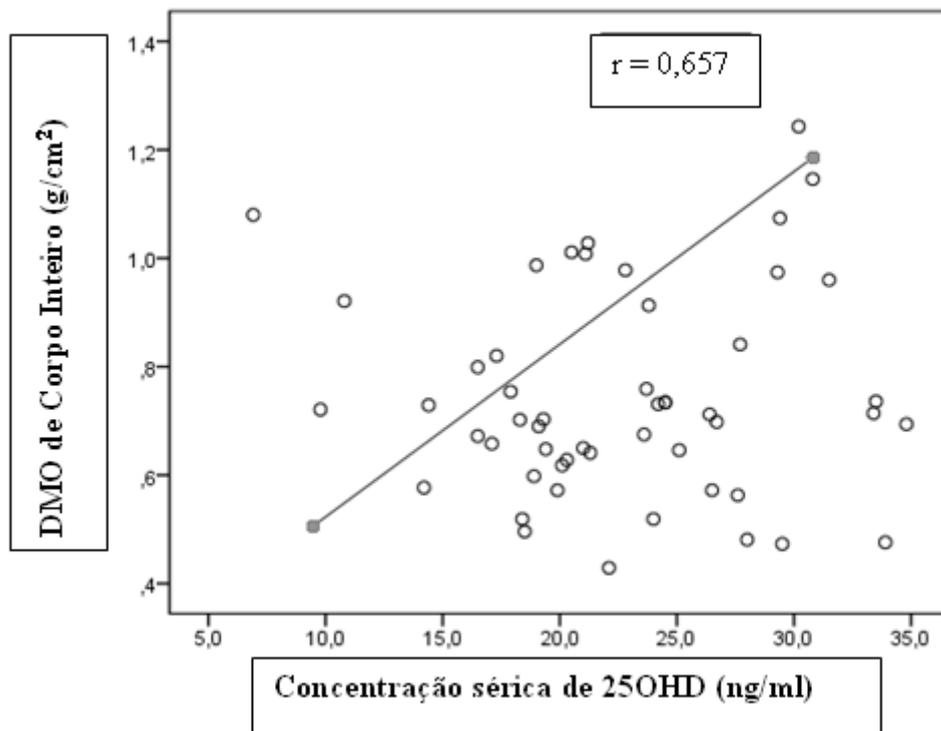


Figura 3. Correlação entre o nível sérico de 25 OHD e densidade mineral óssea de corpo inteiro

8.3 ARTIGO 3

Melhora no consumo de cálcio após intervenção nutricional em pacientes pediátricos com Osteogênese Imperfeita

Marina Bauer Zambrano ⁽¹⁾, Têmis Maria Félix ⁽²⁾, Elza Daniel de Mello ⁽³⁾

1) Nutricionista, Mestre em Saúde da Criança e Adolescente, UFRGS, POA, RS.

2) Pós- Doutorado em Genética, Médica do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre Professora da Pós Graduação Saúde da Criança e do Adolescente

3) Doutora em Pediatria, UFRGS, POA, RS. Médica do Serviço de Nutrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Professora adjunta UFRGS, Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente

Autor Corresponsável

Marina Bauer Zambrano

Email- marinazambrano@hotmail.com

Rua Dea Coufal, 1235 apto 106- Ipanema

Porto Alegre –RS-Brasil

RESUMO

INTRODUÇÃO: O cálcio é um importante nutriente para a saúde óssea, principalmente para os indivíduos com Osteogênese Imperfeita (OI), por ser uma doença hereditária que afeta a formação óssea causando fragilidade óssea e fraturas de repetição. **OBJETIVO:** avaliar o impacto de uma intervenção nutricional (IN), com ênfase no consumo de cálcio em relação a características antropométricas, estado nutricional, composição corporal, densidade mineral óssea (DMO), exames bioquímicos, níveis séricos vitamina D e quantidade de cálcio ingerida em pacientes pediátricos com OI. **MATERIAL E MÉTODOS:** Dados clínicos como idade, sexo, tipo de OI, uso de bifosfonados, estagiamento puberal, mobilidade e suplementação de cálcio e vitamina D foram coletados. Peso, estatura, IMC foram mensuradas e avaliadas de acordo com o escore-z propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) diagnóstico nutricional foi baseado no IMC classificado pela OMS (2006,2007). A IN foi realizada em três consultas nutricionais. O gasto energético foi calculado através da calorimetria indireta (CI) o consumo de cálcio foi avaliado através do questionário de frequência alimentar do consumo de cálcio (QFACA). A composição corporal e DMO foram avaliadas através do *Dual Energy X-ray Absorptiometry* (DEXA). Níveis séricos de vitamina D, paratormônio fosfatase alcalina, fósforo, cálcio foram coletados. A vitamina D foi classificada de acordo com concentração sérica. Todos os dados foram comparados pré e pós intervenção nutricional. **RESULTADOS:** Foram analisados 52 indivíduos, destes 29(55.9%) eram do sexo feminino. Em relação as perdas, obtivemos 1 perda geral, pois o paciente não voltou para as demais avaliações, na avaliação antropométrica tivemos 1 perda devido a presença de fraturas nos momentos das avaliações. A mediana de idade em anos no momento da consulta foi de 9 (5,25; 12,7). Em relação aos tipos de OI, 24 (46,2%) eram do tipo I, 5 (9,6%) do tipo III, 23 (44,2%)

do tipo IV e 1 (1,9 %) indivíduo do tipo V. Observamos diferença significativa entre as variáveis peso, estatura, IMC, porém estas diferenças desaparecem quando avaliado o escore-z das mesmas. Houve uma diminuição no número de indivíduos classificados com sobrepeso e obesidade. Foi observada uma diferença significativa entre os valores para as variáveis de MG kg ($p=0,002$) e MM kg ($p<0,001$). Foi também encontrado diferença significativa na classificação do estágio de Tanner dos indivíduos ($p<0,001$). Em relação a Massa óssea, observamos diferença significativa para variáveis de CMO total, e DMO de coluna e corpo inteiro ($p<0,005$). Quanto ao consumo alimentar de cálcio, nota-se diferença significativa entre os valores de ingestão total cálcio ($p<0,001$), aumento no número de copos de leite ($p=0,002$), diminuição no consumo de bebidas à base de soda ($p=0,012$) e em relação ao percentual de adequação do consumo de cálcio ($p<0,001$). Em relação a vitamina D foi observada diferença significativa somente em relação a exposição solar ($p=0,003$). Quanto a classificação do nível sérico de vitamina D constatamos que após a IN não foram mais observados indivíduos classificados com deficiência grave de vitamina D. Quando cruzada as variáveis de DMO e composição corporal, observamos correlação negativa percentual de gordura corporal e DMO ($r=-0,445$) e na comparação entre DMO e consumo de leite correlação positiva ($r=0,544$) entre os indivíduos que não faziam tratamento. Houve também diferença significativa entre a variação da DMO do corpo inteiro entre os tipos de OI ($p=0,034$).

CONCLUSÃO: Observamos um aumento no consumo de cálcio por pacientes com OI e com isso ressaltamos a importância da terapia nutricional como parte do tratamento multidisciplinar, orientando os indivíduos com OI em relação a uma alimentação saudável rica em cálcio, diminuindo os riscos de morbimortalidade e de novas fraturas.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Calcium is an important nutrient for bone health, especially for individuals with Osteogenesis Imperfecta (OI), being a hereditary disease that affects bone formation causing bone fragility and repeat fractures. **OBJECTIVE:** To evaluate the impact of a nutritional intervention, with emphasis on calcium intake in relation to anthropometric characteristics, nutritional status, body composition, BMD, biochemical tests, serum vitamin D levels and calcium intake in pediatric patients with OI. **METHODS:** Clinical data such as age, sex, type OI, use of bisphosphonates, pubertal staging, mobility and supplementation of calcium and vitamin D were collected. Weight, height, BMI were measured and evaluated according to the z-score proposed by Nutritional diagnosis was based on BMI classified by WHO (2006,2007). Nutritional intervention (IN) was performed in three nutritional consultations. Energy expenditure was calculated using indirect calorimetry (IC) calcium intake was assessed by food frequency questionnaire of calcium intake (QFACA). The body composition and bone mineral density (BMD) were evaluated using the Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA). Serum levels of vitamin D, parathyroid hormone alkaline phosphatase, phosphorus, calcium was collected. Vitamin D has been classified according to serum concentration. All data were compared before and after dietary intervention. **RESULTS:** 52 individuals were analyzed, 29 of these (55.9%) were female. The median age in years at the time of consultation was 9 (25.5; 12.7). In relation to the types of OI, 24 (46.2%) were type I, 5 (9.6%) type III, 23 (44.2%) type IV and 1 (1.9%) type V individual observed a significant difference between the variable weight estura, BMI, but these differences disappear when rated the z-score them. There was a decrease in the number of individuals classified as overweight and obesity. A significant difference between the values for the variables MG kg ($p = 0.002$) and MW kg (p

<0.001) was observed. It also found a significant difference in Tanner stage classification of the subjects ($p < 0.001$). Regarding bone mass, we observe significant difference for total BMC variables, and column and whole body BMD ($p < 0.005$). As the dietary intake of calcium, there is significant difference between total calcium intake values ($p < 0.001$) increase in milk cups ($p = 0.002$) decrease in the consumption of soda-based drinks ($p = 0.012$) and in relation to the percentage of adequate calcium intake ($p < 0.001$). Regarding vitamin D significant difference was observed only in relation to sun exposure ($p = 0.003$). As the classification of the serum level of vitamin D found that after the IN were no longer observed individuals classified with severe deficiency of vitamin D. When cross variables BMD and body composition found a negative correlation percentage of corporal fat and BMD ($r = - 0.445$) and in the comparison between BMD and consumption of milk positive correlation ($r = 0.544$) among individuals who had no treatment. There was also significant difference between the change in whole body BMD between the types of OI ($p = 0.034$).

CONCLUSION: We observed an increase in calcium intake in patients with OI and therefore we emphasize the importance of nutrition therapy as part of the multidisciplinary treatment, directing subjects with OI in relation to a healthy diet rich in calcium, reducing the risks of morbidity and new fractures.

INTRODUÇÃO

O cálcio é um importante nutriente para a saúde óssea dos indivíduos, pois está diretamente relacionado ao crescimento, desenvolvimento e manutenção do esqueleto, fornecendo sustentação e estrutura (1). Embora o cálcio esteja presente em diversos tecidos corporais, como o sanguíneo, o muscular e os fluidos extracelulares, o tecido ósseo é o maior reservatório corporal deste nutriente. As necessidades de cálcio estão relacionadas a função de manutenção de uma reserva adequada que promova uma estrutura rígida para o esqueleto, prevenindo a ocorrência de fraturas (1,2).

As fraturas ósseas são a principal consequência de indivíduos que possuem Osteogênese Imperfeita (OI). A OI é uma doença óssea hereditária caracterizada por fragilidade e baixa densidade mineral óssea (DMO), levando a ocorrência de múltiplas fraturas (3). Especialmente os indivíduos que possuem as formas moderadas e graves da OI (tipo III e IV) apresentam deformidades esqueléticas e mobilidade reduzida (4).

Estudos realizados anteriormente com indivíduos com OI observaram uma prevalência de excesso de peso, um baixo consumo alimentar de cálcio e níveis inadequados de vitamina D(5–7). Zambrano *et al*, 2014, observaram que 75% dos indivíduos apresentavam consumo de cálcio abaixo do recomendado para a idade e uma prevalência de sobrepeso e obesidade em 38% da amostra. Chagas *et al* (2011), constataram excesso de peso em 31% da sua amostra, além de baixo consumo dietético de cálcio e vitamina D. Wilsford *et al* (2014), descreveram que mais 80% dos indivíduos com OI apresentavam níveis séricos de vitamina D classificados com insuficiente/deficiente.

Diante do exposto e também por não existirem dados na literatura sobre o resultado de intervenção nutricional em indivíduos com OI, este trabalho tem como

objetivo avaliar o impacto de uma intervenção nutricional, com ênfase no consumo de cálcio em relação a características antropométricas, estado nutricional, composição corporal, DMO, exames bioquímicos, níveis séricos vitamina D e quantidade de cálcio ingerida em pacientes pediátricos com OI.

MATERIAL e MÉTODOS

Este foi um estudo de coorte que incluiu pacientes pediátricos de 2 a 19 anos diagnosticados com OI, baseado em características clínicas e radiológicas (3). Os indivíduos foram submetidos a três consulta nutricionais no Centro de Referência para o Tratamento de Osteogênese Imperfeita do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CROI-HCPA), entre março 2012 a dezembro de 2013. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o numero 11/0585.

Intervenção Nutricional

A intervenção nutricional (IN) foi realizada em três consultas nutricionais. Na primeira consulta foram realizados exames de calorimetria indireta para estimar o gasto energético de cada indivíduo, avaliação do consumo alimentar através de um recordatório alimentar (RA) de três dias não – consecutivos solicitado anteriormente, e questionário de frequência alimentar do consumo de cálcio (QFACA) realizado por ocasião da consulta.

Foi realizada a *Dual Energy X-Ray Absorptiometry* (DEXA) para análise da DMO. Após foram calculadas as necessidades nutricionais de cada indivíduo e entregue uma orientação alimentar junto com receitas de preparações ricas em cálcio.

Na segunda consulta, seis meses após o início da intervenção, foram esclarecidas dúvidas sobre a alimentação dos pacientes e reforçada as orientações dadas

anteriormente. Na terceira consulta, aos 12 meses, foi reavaliado o consumo alimentar de cálcio através do QFACA, e solicitado novamente exames séricos e DEXA.

Dados Clínicos

Os dados clínicos foram obtidos durante a consulta, incluindo: idade, sexo, tipo de OI, uso de bifosfonados e suplementação de cálcio e vitamina D. O estagiamento puberal foi avaliado através autoclassificação da maturação sexual conforme proposto por Tanner, 1986 (8) A mobilidade do paciente foi classificada segundo os seguintes critérios modificados por Land *et al* (2006): (0) restrito a cadeira de rodas; (1) capaz de andar com ajuda; (2) capaz de andar em casa com ou sem ajuda; (3) capaz de andar curtas distancias com ou sem ajuda; (4) capaz de andar independentemente (9).

Dados Antropométricos

As medidas antropométricas peso e estatura foram mensuradas e avaliadas de acordo com o score-z propostos pela OMS (2006,2007) (10). A medida de comprimento foi realizada deitada para crianças menores de 1 metro e que não possuíam condições de se manter em pé. Pacientes maiores de 1,04 metros sem condições de se manterem eretos foram medidos com régua específica (11). Foi calculado o índice de massa corporal (IMC) de todos os pacientes, sendo classificados nutricionalmente de acordo o score-z do IMC conforme a OMS (2006,2007).

Densidade Mineral óssea e Composição Corporal

A DMO e a composição corporal foram determinadas antes e após a intervenção através do DEXA, utilizando o aparelho Lunar iDXA da marca GE Healthcare. Foi avaliado a DMO de coluna Lombar (L1-L4) e de Corpo Inteiro e seus resultados foram expressos em score-z.

Nas medidas de composição corporal foram avaliados percentuais de gordura corporal (%GC), peso de massa gorda (MG kg) e de massa magra (MM kg) e conteúdo mineral ósseo (CMO).

Exame de Vitamina D e variáveis clínicas

Foram coletadas amostras sanguíneas antes e após IN. A 25- hidroxivitamina D3 (vitamina D) foi dosada pela técnica de radioimunoensaio com o kit 25-hydroxyvitamin D-Nichols Institute Diagnostics – Paris e classificada conforme com o nível sérico: < 10ng/ml =deficiência grave; entre 10ng/ml a 20ng/ml= deficiente leve; entre 20 a 30 ng/ml= insuficiência e acima de 30ng/ml =desejável, de acordo com os valores proposto pelo fabricante.

Quanto às variáveis clínicas referente à vitamina D, foi considerado o uso de protetor solar em atividade externa, exposição solar e estação do ano da coleta sanguínea.

Consumo de Cálcio

O consumo de cálcio foi analisado através de um questionário de frequência alimentar (QFA) de consumo de cálcio adaptado (12) aplicado antes e após a IN. No presente estudo foi considerado somente o consumo dos alimentos que possuíssem maior teor de cálcio como: leite iogurte e queijos. Os valores obtidos através do QFA foram comparados com *Estimated Average Requirement* (EAD) e com *Recommended Dietary Allowances* (RDA) para a idade para se estabelecer o percentual de adequação do consumo (13).

O QFA para o consumo de cálcio foi composto pelos seguintes alimentos e porções consideradas médias: leite integral ou desnatado – 1 copo (175ml), iogurte 1

pote (120ml), ricota ou queijo minas- 1 fatia média (30g), queijo lanche ou mussarela – 1 fatia (22,5g). Estes alimentos foram classificados de acordo com o consumo respeitando as seguintes siglas: (D) - diariamente, (S) - semanalmente ou por (M) - mês e marcando o número de vezes de 1-10 e o tamanho da porção correspondente: se maior, igual ou menor que a porção apresentada (média). Foi utilizado para demonstração das porções, um pôster com fotos coloridas para exemplificar o tamanho da porção de cada alimento fonte de cálcio.

O consumo de leite e refrigerante também foram avaliados de acordo com a quantidade e frequência ingerida. Leite: 0- não consome; 1- consome de < de 1 copo por dia; 2- consome de 1 a 2 copos/dia e 3-consome de 3 ou mais copos de leite/dia. Refrigerantes: 1 – consome diariamente; 2- consome somente nos finais de semana (2x semana); 3- consome menos de 1 x na semana; 4- não consome.

Análise Estatística

Análises descritivas foram representadas por frequência e percentual. Para dados paramétricos foram utilizados médias e desvios padrão e para a comparação dos valores pré e pós IN foi utilizado o teste t pareado. Para dados não paramétricos foram utilizados medianas e quartis e para a comparação dos valores pré e pós intervenção destas variáveis de qualitativas ordinais foi utilizado teste de Wilcoxon. Para as variáveis qualitativas nominais foi utilizado Mc Nemar. Para as correlações paramétricas foram utilizado Pearson e para as correlações não paramétricas foi utilizado *spearman*. Para a estratificação das diferenças entre as variáveis entre os momentos pré e pós intervenção foi utilizado *Generalized Estimating Equations* (GEE).

RESULTADOS

Foram analisados 52 indivíduos, destes 29 (55,9%) eram do sexo feminino. A mediana de idade em anos no momento da consulta foi de 9 (5,25; 12,7). Em relação aos tipos de OI, 24 (46,2%) eram do tipo I, 5 (9,6%) do tipo III, 23 (44,2%) do tipo IV e 1 (1,9 %) indivíduo do tipo V. Devido ao pequeno número amostral o tipo V ele foi agrupado ao tipo IV para as análises.

Na tabela 1 estão apresentados os valores pré e pós IN. Quanto ao IMC observamos um aumento com diferença significativa entre as avaliações pré e pós IN, mas que desaparece quando calculado o escore-z do IMC. Considerando o estado nutricional foi constatada uma diminuição no número de indivíduos classificados com sobrepeso (5,8%), baixo peso (3,8%) e um aumento no número de indivíduos classificados como eutróficos (5,7%) pós IN.

Em relação composição corporal podemos observar diferença significativa entre os valores pré e pós IN apenas nas variáveis de MG kg ($p=0,002$) e MM kg ($p<0,001$). Foi também encontrado diferença significativa na classificação do estágio de Tanner dos indivíduos ($p<0,001$) (tabela 1).

Considerando a massa óssea, observamos diferença significativa somente nos valores pré e pós IN das variáveis de CMO total, e DMO de coluna e corpo inteiro ($p<0,005$) (tabela 1).

Analisando o consumo alimentar de cálcio, nota-se diferença significativa entre os valores pré e pós IN para ingestão total cálcio (g), onde o valor de cálcio total ingerido pré IN foi de 706 ± 325 g e após foi de 885 ± 265 ($p<0,001$). Em relação à ingestão de cálcio foi encontrada diferença significativa ($p<0,001$) tanto para EAD (de 66% para 81%) quanto para RDA (de 56% para 69%) em relação aos valores pré e pós

IN, respectivamente. A quantidade de leite ingerida também apresentou diferença significativa, pois houve um aumento no percentual de ingestão de 1 a 2 copos / dia e 3 ou mais copos /dia ($p=0,002$). Quanto ao consumo de refrigerantes houve uma diminuição na ingestão diária do mesmo ($p=0,012$) (tabela 2).

Em relação a vitamina D a média de concentração sérica pré e pós IN foram $21,7\pm 6,2\text{ng/ml}$ e $23,6\pm 6,3\text{ng/ml}$ respectivamente ($p=0,216$). Foi observada diferença significativa somente em relação a exposição solar, onde 28(53,8%) faziam exposição solar pre IN e 41(78,8%) pós IN ($p=0,003$). Não foi observada diferença significativa quanto ao uso de proteção solar ($p=0,209$) e nem em relação a época do ano da coleta de vitamina D ($p=0,156$), pois as avaliações foram feitas no momento 0 e após 12 mês a maioria das coletas foram feitas na mesma época entre outono/inverno. Quanto a classificação do nível sérico de vitamina D nas categorias: desejável, insuficiente, deficiência leve e deficiência grave os valores pré e pós IN observados foram 6(11,5%) e 9(17,6%), 27(51,9%) e 29(55,8%), 15(28,8%) e 13(25,4%), 4(7,7) e 0 (0%). Embora a diferença não tenha sido significativa entre as avaliações ($p=0,217$), constatamos que após a IN não foram mais observados indivíduos classificados com deficiência grave de vitamina D.

Quando cruzada as variáveis de DMO e composição corporal, observamos correlação negativa existente entre a variação dos valores pré e pós IN da DMO de corpo total com a variação dos valores pré e pós IN do % de gordura ($r=-0,445$; $p=0,002$) (Figura 1) e correlação positiva entre variação dos valores pré e pós IN da DMO de corpo total com a variação dos valores pré e pós IN peso de massa magra ($r = 0,309$; $p=0,039$) (Figura 2).

Quando comparada a variação da DMO e a variação no consumo de leite, observamos que em indivíduos que fazem tratamento com bifosfonados foi apresentada uma correlação positiva em relação a variação da DMO de coluna (L1 e L4) e o consumo de leite ($r=0,544$; $p=0,029$) (figura 3). Entre os indivíduos que não faziam tratamento, foi constatada diferença significativa na DMO de corpo Inteiro ($p=0,001$) entre as avaliações pré e pós IN. Houve também diferença significativa entre a variação da DMO do corpo inteiro entre os tipos de OI ($p=0,034$), onde o tipo I se diferenciou significativamente do tipo III ($p=0,033$), pois o tipo I apresentou uma média de variação de 0,58 para o tipo III, e de 0,02 para o tipo IV ($p= 0,326$).

DISCUSSÃO

A IN é uma ação ligada ao processo de transformações e mudanças, à recuperação e à promoção de hábitos alimentares saudáveis, que podem proporcionar conhecimentos necessários à auto-tomada de decisão de adotar atitudes, hábitos e práticas alimentares sadias e variadas. Após realização do trabalho de IN cabe aos indivíduos decidirem sobre sua alimentação, ou seja, ampliarem sua habilidade de escolha, e poder decisão sobre a própria saúde (14).

Considerando a antropometria dos indivíduos com OI, já é bem descrito na literatura a presença de baixa estatura, principalmente naqueles que possuem as formas mais graves de OI (5,6,15–17). No presente estudo podemos observar diferenças significativas nas medidas antropométricas entre as avaliações pré e pós IN, porém estas diferenças desapareceram, quando avaliado o escore-z destas medidas. O escore-z é um referencial que reproduz, para cada idade e sexo, os diferentes valores de cada medida corpórea, a tendência de evolução em função da idade (18). Com isto, podemos entender que quando colocada as variáveis sexo e idade na avaliação dos dados, a

diferença entre as medidas pré e pós IN desaparecem, demonstrando que as crianças cresceram dentro de um padrão normal.

Estudos anteriores apresentaram uma prevalência de indivíduos com OI com sobrepeso ou peso maior do que indivíduos considerados saudáveis (5,6,17). Embora não tenha sido o principal objetivo deste estudo a intervenção para manejo de excesso de peso não constatou-se diferença significativa no escore-z do IMC pré e pós IN, porém foi observada uma diminuição de 5,8 % no total de indivíduos com excesso de peso pós IN. O número de indivíduos obesos continuou o mesmo, mas houve uma diminuição no número de indivíduos classificados com sobrepeso. Metanálise realizada com objetivo de avaliar os efeitos de programas de IN e atividade física sobre o IMC de crianças e adolescentes observou que diversos fatores influenciaram nos resultados, como idade, sexo, tempo de duração da IN, tipo de IN, frequência de atividade física e envolvimento dos pais, concluindo que os programas de IN possuem um efeito na prevenção e diminuição da obesidade em crianças, mesmo que este efeito seja de baixa magnitude (19).

Devemos considerar a mobilidade dos indivíduos com OI, que nas formas mais graves apresentam uma mobilidade diminuída (4). Estudo anterior já demonstrou uma associação entre mobilidade e estado nutricional dos indivíduos, onde que 63,8% dos indivíduos que não caminhavam tinham excesso de peso (5). No presente estudo avaliamos a mobilidade e o tempo gasto com atividades sedentárias como dormir, jogar videogame e tempo gasto com computador. Embora não tenha se observado diferença significativas em relação a mobilidade e tempo de atividade sedentária, constatamos uma diminuição no número de indivíduos classificados com mobilidade independente após intervenção, resultado caracterizado devido a ocorrência de fraturas, ou convalescência após cirurgia para correção de deformidades no momento da segunda

avaliação. Quanto ao tempo gasto em atividades sedentárias houve diminuição de 1 hora neste tipo de atividade.

Analisando a composição corporal, estudo anterior que avaliou a composição corporal dos indivíduos com OI observou um maior % GC e menor MM kg quando comparado com controles. Este % GC mostrou-se ainda maior nos indivíduos com a forma mais grave de OI, o tipo III. Já a MM kg mostrou-se inversamente relacionada com o número de fraturas. No presente estudo observamos diferenças significativas pré e pós IN quanto ao peso de massa gorda e peso de massa e estágio de Tanner dos indivíduos com OI, além de um aumento no % GC nos mesmos, porém sem diferença significativa entre as avaliações. Estes dados se devem ao próprio crescimento dos indivíduos, com aumento da área corporal e consequentemente do peso de gordura e de músculos dos mesmos. Em relação ao estágio de tanner a maioria dos indivíduos classificados no estágio 1 passaram para o estágio 2 e do estágio 2 para o estágio 3. É referido que quanto maior a adiposidade, mais precocemente poderia ocorrer à maturação puberal(20,21)

Estudos prévios mostraram uma diminuição da DMO, principalmente nas formas mais graves da OI (6,22). No presente estudo observamos aumento nos valores de CMO, DMO de coluna (L1 L4) e corpo inteiro na avaliação pós IN. Este se deve ao fato do crescimento e aumento da parte óssea, embora imperfeito, pois quando avaliado o escore-z das medidas de coluna e corpo inteiro estas diferenças desaparecem. Estudo de coorte de 9 anos realizado com 52 crianças com OI observou uma média de aumento anual na DMO $0,038 \text{ g/cm}^{(2)}/\text{ano}$ (SD 0,024). E, o aumento anual na DMO foi significativamente maior nas meninas (23).

Um dado interessante do presente estudo foi a correlação entre a DMO e a composição corporal. Foi observada uma correlação inversa entre a variação dos valores da DMO de corpo inteiro com a variação dos valores de %GC. Estudo anterior observou maior % GC e menor DMO de coluna (L1-L4) em indivíduos com OI em relação aos indivíduos sem OI (6). Outro estudo realizado em 2007 com pacientes com OI observou que o Ângulo de curvatura da escoliose estava positivamente relacionado com o IMC dos indivíduos com OI e inversamente relacionada com o escore -z de DMO, sugerindo que maior IMC tende a apresentar menor escore-z de DMO em indivíduos com OI (24).

Em relação à correlação positiva entre a variação dos valores de DMO de corpo inteiro e peso de MM, sabe-se que um aumento de massa magra em relação a massa gorda resulta a um aumento na força muscular e estimulando a formação óssea (osteoblastos e os osteócitos) através do stress mecânico. Diversos autores afirmam que a proporção de massa magra é o principal determinante da DMO (25).

Nos dias atuais tem-se constatado que Indivíduos com ou sem OI tem apresentado baixo consumo de cálcio e níveis insuficientes de vitamina D (6,7,26,27). Wilsford *et al* (2013), observaram que 80% da sua amostra composta por indivíduos com OI apresentaram níveis séricos de vitamina D classificados como insuficiente ou deficiente. Este dado condiz com os achados do presente estudo, pois na avaliação pré IN observamos que 86,5% dos indivíduos foram classificados com níveis séricos insuficientes ou deficientes de vitamina D, enquanto que na avaliação pós IN 80,8% foram classificados como insuficiência ou deficiência. Embora este valor não seja estatisticamente significativo é importante salientar que após a IN não foram observados indivíduos classificados com deficiência grave.

Considerando o consumo de cálcio dos indivíduos com OI, diversos estudos descrevem consumo abaixo do adequado (6,17). Zambrano *et al*, 2014, em estudo prévio realizado pelo nosso grupo observaram que 75 % dos pacientes tiveram percentual de adequação para a idade de consumo de cálcio abaixo de 93,5% em relação a RDA e uma correlação inversa entre idade e consumo de cálcio ($r = -0,527$). Em nosso estudo também encontramos um baixo consumo de cálcio na avaliação pré IN, com média de consumo de cálcio de $706 \pm 325,6$ mg e média de percentual de adequação para a idade de 66,3% da EAR e 56,1% da RDA respectivamente. Todavia este dado modificou significativamente após a intervenção ($p < 0,001$), onde a média foi de consumo de cálcio foi de $885 \pm 265,3$ mg com percentual de adequação de 81,95 para EAR e de 69,1 para a RDA. Também observamos um aumento no número de copos de leite ingeridos pós IN. Cosenza *et al*, 2013 fizeram um estudo randomizado com crianças saudáveis, visando avaliar o consumo de cálcio e vitamina D. O Grupo 1 recebeu somente orientação dietética e o Grupo 2 recebeu orientação dietética e suplementação de cálcio e vitamina D. Foi observado melhora significativa do consumo de cálcio nos dois grupos após os 4 meses de intervenção. Já os níveis séricos de vitamina D aumentaram no grupo 2, onde todos os indivíduos atingiram níveis séricos de vitamina D suficientes (>33 mg/l). Foi possível aumentar o consumo de cálcio somente com orientação dietética, mas os níveis séricos de vitamina D são difíceis de melhorar através da orientação dietética e maior exposição solar, sendo necessária a suplementação. No Brasil a dificuldade de atingir níveis adequados de vitamina somente através da alimentação é mais difícil, pois aqui os leites e derivados não são suplementados com vitamina D.

Apesar do número de indivíduos com suplementação de vitamina D ter aumentado de 28,8% para 55,8 % na avaliação pós IN no nosso estudo, não houve

alteração significativa dos níveis séricos de vitamina D. Este fato pode estar relacionado as diferentes datas de início da suplementação e estação do ano, não havendo tempo suficiente para ocorrer melhora significativa tanto na média quanto na classificação de vitamina D.

Um dado relevante do presente estudo foi a correlação positiva observada entre consumo de cálcio, DMO de coluna em pacientes tratados com bifosfonados. Verificamos que indivíduos em tratamento com bifosfonado e que apresentaram maior variação de DMO pré e pós IN se correlacionaram positivamente com indivíduos que ingeriam mais copos de leite (figura 3). Este fato se deve ao fato dos bifosfonados contribuírem para a diminuição da atividade dos osteoclastos, que aumenta o depósito de cálcio vindo da corrente sanguínea nos ossos (29).

Quanto ao consumo de refrigerantes também foi observada diferença significativa no consumo pré e pós IN, onde foi observada uma diminuição no percentual de indivíduos que consumiam diariamente a bebida de 36,5% para 21,2%. Friedman *et al*, 2007 no entanto, após uma IN, com o objetivo de diminuir o consumo de alimentos e bebidas ricos em gordura, observaram um aumento no consumo de refrigerantes e sucos, assim como de leite desnatado.

Embora não se tenha medido a taxa de adesão ao tratamento e não se tenha notado uma melhora significativamente o estado nutricional dos indivíduos após IN, foi observado um aumento significativo no consumo de cálcio, principal objetivo do estudo, sugerindo o seguimento das recomendações propostas pela nutricionista, caracterizando adesão ao tratamento proposto, segundo a OMS (31). Estudo realizado em 2010 avaliou a adesão ao tratamento de pacientes com fenilcetonúria (PKU) e referiram a importância da compreensão dos pais e/ou pacientes sobre a dieta,

associando o alto nível de conhecimento dos pais com menores níveis plasmáticos de felalanina (32). Acreditamos que o mesmo possa ter ocorrido em nosso estudo, pois as orientações nutricionais foram realizadas juntamente com os responsáveis das crianças e adolescentes, conscientizando-os qual a melhor maneira de se obter uma alimentação rica em cálcio.

Este estudo apresenta algumas limitações. O resultado dos níveis séricos de vitamina D apresentou viés quanto ao tempo expandido entre coleta de vitamina D pre IN, a data de início de suplementação de vitamina D e data da coleta pós IN devido à falta dos indivíduos a consulta de avaliação, presença de fraturas ou convalescência de cirurgias corretivas no momento da avaliação, e internação hospitalar para a infusão do medicamento. Para crianças menores de 5 anos não foram calculados o escore-z para a DMO de coluna e corpo interior, devido ausência de valores padrões proposto pelo fabricante da mesma. Não foram calculados resultados da IN em relação aos macronutrientes, pois este não era principal do objetivo do estudo. Nosso estudo não teve grupo controle (sem intervenção), devido a moral ética, não sendo correto ter um grupo sem IN, sabendo que esta orientação beneficia os indivíduos. Com isto não é possível avaliar o real papel da IN, pois os indivíduos já possuem as respostas prontas e condicionadas as perguntas do avaliador. Inquéritos alimentares retrospectivos podem subnotificar a ingestão de determinados alimentos.

CONCLUSÃO

Este estudo teve como objetivo avaliar o resultado de uma intervenção nutricional com ênfase no consumo de cálcio em crianças e adolescentes com OI. Observamos um aumento significativo no consumo de cálcio (mg), aumento no % de adequações em relação as EAR e RDA, aumento na ingestão de copos de leite e

diminuição no número de indivíduos que consumiam refrigerante diariamente. Quanto a composição corporal além de ser observado uma correlação inversa entre a variação de DMO e % GC também foi notado uma correlação positiva entre DMO de coluna lombar e consumo de leite entre os indivíduos em tratamento medicamentoso. Através deste estudo, ressaltamos a importância da terapia nutricional como parte do tratamento multidisciplinar, orientando os indivíduos com OI em relação a uma alimentação saudável rica em cálcio, diminuindo os riscos de morbimortalidade e de novas fraturas.

REFERÊNCIAS

1. Grüdtner VS, Weingrill P F AL. Absorption aspects of calcium and vitamin D metabolism. *Rev Bras Reum.* 1997;37(3):143–51.
2. Flynn A. The role of dietary calcium in bone health. *Proc Nutr Soc* [Internet]. 2003;62:851–8.
3. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A.* 2014 ;164A(6):1470–81.
4. Brizola E, Staub ALP, Félix TM. Muscle strength, joint range of motion, and gait in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Pediatr Phys Ther* [Internet]. 2014;26(2):245–52.
5. Zambrano MB, Brizola ES, Refosco L, Giugliani R, Félix TM. Anthropometry, nutritional status, and dietary intake in pediatric patients with osteogenesis imperfecta. *J Am Coll Nutr.* 2014;33(1):18–25.
6. Chagas CEA, Roque JP, Santarosa Emo Peters B, Lazaretti-Castro M, Martini LA. Do patients with osteogenesis imperfecta need individualized nutritional support? *Nutrition.* 2012 Feb;28(2):138–42.
7. Wilsford LD, Sullivan E, Mazur LJ. Risk factors for vitamin D deficiency in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop.* 2013;33(5):575–9.
8. Tanner JM. Normal growth and techniques of growth assessment. *Clin Endocrinol Metab.* 1986;15(3):411–51.
9. Land C, Rauch F, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Glorieux FH. Effect of intravenous pamidronate therapy on functional abilities and level of ambulation in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr.* 2006 148(4):456–60.
10. who. The WHO Child Growth Standards [Internet]. Available from: <http://www.who.int/childgrowth/en/>
11. Luft VC, Beghetto MG, Castro SMJ, de Mello ED. Validation of a new method developed to measure the height of adult patients in bed. *Nutr Clin Pract.* 2008;23(4):424–8.
12. Uenishi K, Ishida H, Nakamura K. Development of a simple food frequency questionnaire to estimate intakes of calcium and other nutrients for the prevention

- and management of osteoporosis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2008;54(1):25–9.
13. Dietary Reference Intakes (DRIs): Estimated Average Requirements Food and Nutrition Board , Institute of Medicine , National Academies. 2011;(1997):2011.
 14. Teixeira PDS, Reis BZ, Vieira DADS, Costa D Da, Costa JO, Raposo OFF, et al. Intervenção nutricional educativa como ferramenta eficaz para mudança de hábitos alimentares e peso corporal entre praticantes de atividade física. *Cien Saude Colet*. 2013;18(2):347–56.
 15. Aglan MS, Zaki ME, Hosny L, El-Houssini R, Oteify G, Temtamy S a. Anthropometric measurements in Egyptian patients with osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet A*. 2012 Nov;158A(11):2714–8.
 16. Fano V, Rodríguez Celin M, Del Pino M, Buceta S, Obregón MG, Primomo C, et al. Osteogenesis imperfecta. Clinical, functional and multidisciplinary evaluation of 65 patients. *An Pediatr (Barc)*. 2010 May [cited 2014 Feb 25];72(5):324–30.
 17. Hamza RT, Abdelaziz TH, Elakkad M. Anthropometric and Nutritional Parameters in Egyptian Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta. *Horm Res Paediatr*. 2015
 18. Sigulem DM, Devincenzi MU, Lessa AC. Diagnóstico do estado nutricional da criança e do adolescente Diagnosis of the nutritional status of children and adolescents. 2000;76:275–84.
 19. Vasques C, Magalhães P, Cortinhas A, Mota P, Leitão J, Lopes VP. Effects of intervention programs on child and adolescent BMI: A meta-analysis study. *J Phys Act Health*. 2014;11(2):426–44.
 20. Barbosa KBF, Franceschini SCC, Priore SE. Influence of the stages of sexual maturation in the nutritional status, anthropometrics and corporal composition of adolescents. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant* 2006;6(4):375–82.
 21. Louren B, Queiroz B. Growth and puberal development in adolescence. 2010;9(2):70–5.
 22. Edouard T, Glorieux FH, Rauch F. Relationship between vitamin D status and bone mineralization, mass, and metabolism in children with osteogenesis imperfecta: histomorphometric study. *J Bone Miner Res*. 2011;26(9):2245–51.
 23. Kok DHJ, Sackers RJB, Pruijs HEH, Joosse P, Castelein RM. Bone mineral density in developing children with osteogenesis imperfecta: a longitudinal study with 9 years of follow-up. *Acta Orthop*. 2013;84(4):431–6.

24. Watanabe G, Kawaguchi S, Matsuyama T, Yamashita T. Correlation of scoliotic curvature with Z-score bone mineral density and body mass index in patients with osteogenesis imperfecta. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(17):E488–94.
25. Sarkis KS, Pinheiro Mde M, Szejnfeld VL, Martini LA. High bone density and bone health. *Endocrinol Nutr*. 2012 Mar;59(3):207-14
26. Edouard T, Glorieux FH, Rauch F. Predictors and correlates of vitamin D status in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(10):3193–8.
27. Bowden S a, Robinson RF, Carr R, Mahan JD. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in children with osteopenia or osteoporosis referred to a pediatric metabolic bone clinic. *Pediatrics*. 2008;121(6):e1585–90.
28. Cosenza L, Pezzella V, Nocerino R, Di Costanzo M, Coruzzo A, Passariello A, et al. Calcium and vitamin D intakes in children: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2013;13(1):86.
29. Boyce AM, Tosi LL, Paul SM. Bisphosphonate Treatment for Children With Disabling Conditions. *PM and R*. 2014. p. 427–36.
30. Friedman LA, Snetselaar L, Stumbo P, Van Horn L, Singh B, Barton B a. Influence of Intervention on Beverage Choices: Trends in the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *J Am Diet Assoc*. 2007;107(4):586–94.
31. Gusmão JL De, Mion-Jr D. Adesão ao tratamento – conceitos. *Rev Bras Hipertens*. 2006;13(1):23–5.
32. Tatiéle Nalin, Ingrid Dalira Schweigert Perry LFRCBON, Picon; CFM de STAVPD, Schwartz IVD. Phenylketonuria in the public health system: assessment of adherence. *Rev HCPA*. 2010;30(3):225–32.

Tabela 1. Valores pré e pós intervenção nutricional das variáveis estudadas.

VARIÁVEIS	Pré	Pós	Valor p
ANTROPOMETRIA	52	50	
Peso Antro (kg)	25,5(16,1;44,8)	30,6(19,5;48,2)	<0,001
Estatuta Antro (cm)	123±25	127,6±24,2	<0,001
Estatuta escore-z	-2,5(-3,6; -1,4)	-2,2(-3,7;-1,2)	0,287
IMC	19,2±5,4	20±5,7	<0,001
IMC escore-z	0,2(-0,8;1,7)	0,2(-1;2)	0,115
Classificação da Estatuta			
Baixa estatuta Grave	16(30,8)	18(34,6)	
Baixa estatuta Moderada	9(17,3)	7(13,5)	0,172
Estatuta adequada	27(51,9)	25(48,1)	
Estado Nutricional			
Baixo Peso	5(9,6)	3(5,8)	
Eutrófico	29(55,8)	32(61,5)	0,540
Sobrepeso	9(17,3)	6(11,5)	
Obesidade	9(17,3)	9(17,3)	
COMPOSIÇÃO CORPORAL	51	44	
% de Gordura DEXA	31,5±8,8	32,6±9,1	0,273
Massa Gorda DEXA	7,9(3,9;16,2)	9,2(5,4;17,3)	0,002
Massa Magra DEXA	19,4(11,6;27)	22,7(13,2;28,5)	<0,001
Estagio de Tanner	N=52	N=50	
1	15(28,8)	1(1,9)	
2	9(17,3)	11(21,2)	<0,001
3	10(19,2)	19(36,5)	
4	11(21,2)	12(23,1)	
5	7(13,5)	7(13,5)	
Atividade Sedentária (minutos)	949±162,5	991,4±160,8	0,111
Mobilidade	N= 52	N=50	
Não anda	9(17,3)	10(19,2)	0,189
Capaz de andar com ajuda	4(7,7)	3(5,8)	
Independente	39(75)	37(71,2)	
DENSIDADE MINERAL ÓSSEA			
BMC (g) DEXA	927,3(523,7;1476,3)	1016,1(604,3;1665,9)	<0,001
DMO Coluna L1-L4 (N)	51	44	
DMO Coluna L1-L4 (g/cm ²)	0,62(0,51;0,82)	0,66(0,49;0,96)	<0,001
Escore -Z Coluna L1-L4 (g/cm ²)	-1,35(-2,07;-0,52)	-1,3(-2,1,-0,3)	0,371
DMO Corpo Inteiro (N)	52	44	
DMO Corpo Inteiro (g/cm ²)	0,7(0,62;0,89)	-0,73(0,62;0,94)	0,007

Escore -Z Corpo Inteiro (g/cm ²)	-0,75(-1,7;-0,3)	-1(-1,8,-0,4)	0,247
SUPLEMENTAÇÃO			
Suplementação Cálcio	52	51	
Sim	15(28,8)	29(55,8)	0,180
Não	37(71,2)	23(44,2)	
Suplementação Vitamina D	52	51	
Sim	16(30,8)	27(51,9)	0,593
Não	36(69,2)	24(46,2)	

Tabela 2. Valores pré e pós intervenção nutricional em relação ao consumo alimentar de cálcio e adequação quanto a Recommended dietary allowances (RDA) e Estimated Average Requirements (EAR).

Variáveis	Pré n=52	Pós n=51	Valor p
Total Cálcio/dia (mg)	706±325,6	885±265,3	<0,001
% Adequação EAR	66,3(43,8;89,5)	81,9(64,1;115,1)	<0,001
% Adequação RDA	56,1(36,8;75,7)	69,1(54,3;92,8)	<0,001
Consumo Copos de Leite			
Não consome	4(7,7)	-	
< de 1 copo/dia	9(17,3)	4(7,7)	0,002
Entre 1 a 2 copo/dia	28(53,3)	30(58,8)	
≥ 3 copos/dia	11(21,2)	19(36,5)	
Consumo de Refrigerante			
Consome diariamente	19(36,5)	10(19,6)	
< de 1 x por semana	27(51,9)	30(57,7)	
Finais de semana (2x/se mana)	2(3,8)	7(13,5)	0,012
Não consome	4(7,7)	4(7,7)	

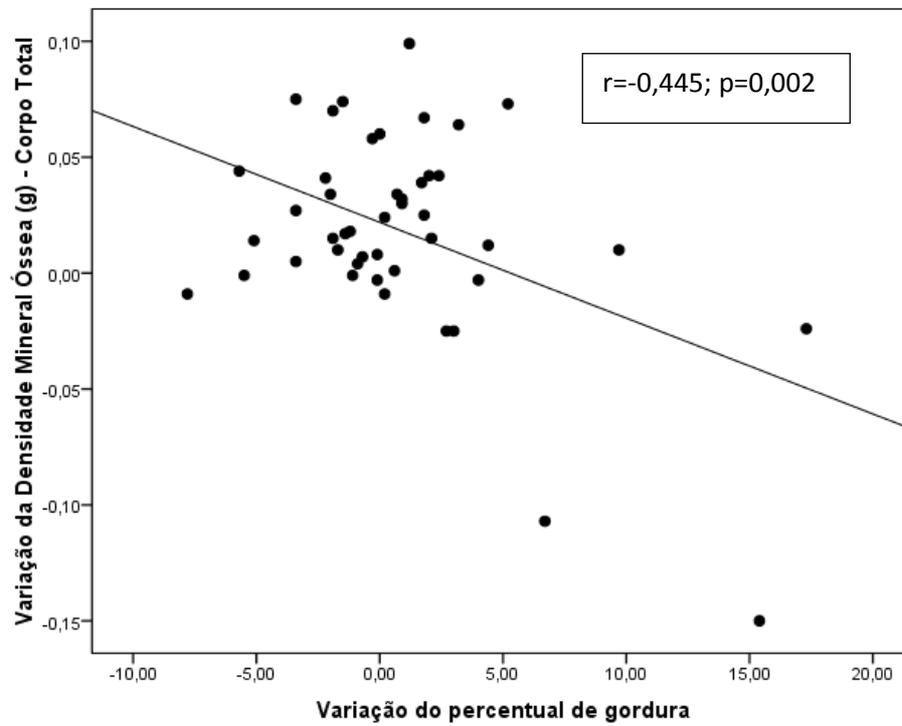


Figura 1. Correlação entre a variação de densidade mineral óssea do corpo total e variação do percentual de gordura.

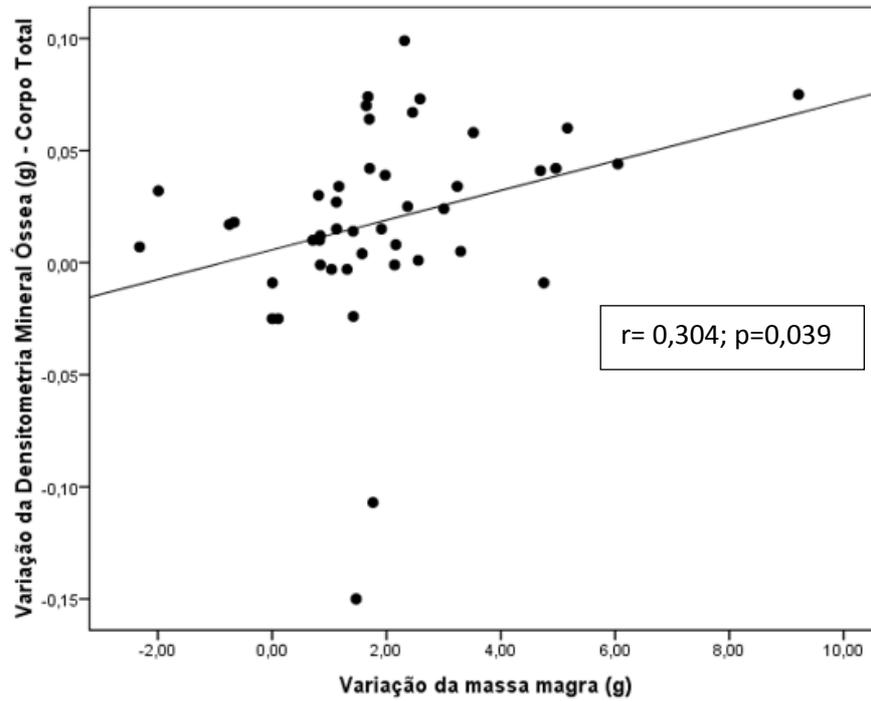


Figura 2. Correlação entre a variação de densidade mineral óssea do corpo total e variação da massa magra

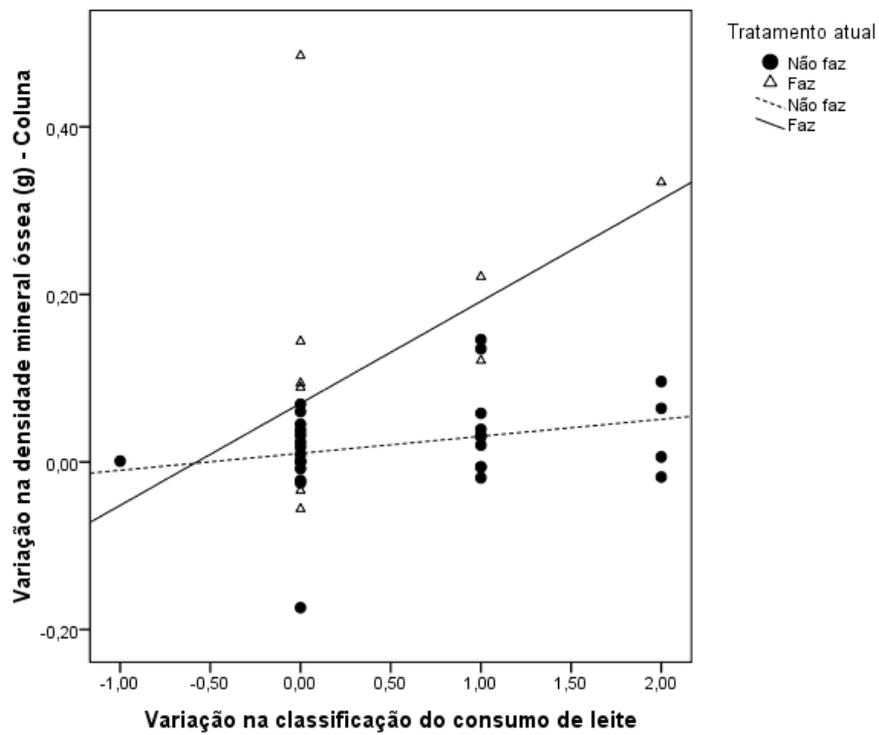


Figura 3. Correlação entre variação de densidade mineral óssea de coluna lombar e variação na classificação do consumo de leite.

9 CONCLUSÃO

Este trabalho avaliou resultado da intervenção nutricional com ênfase no consumo de cálcio comparando os dados obtidos pré e pós intervenção em relação a antropometria, estado nutricional, composição corporal, densidade mineral óssea e quantidade de cálcio ingerida em pacientes pediátricos com OI. O estudo observou que a intervenção nutricional possuiu efeito positivo como parte do tratamento da OI, pois influenciou os indivíduos do estudo a adotarem hábitos alimentares e estilo de vida que influenciasse diretamente na sua saúde óssea.

Considerando objetivo de comparar os valores de TMB obtidos através da BIA, valores padrões específicos por idade propostos pela OMS e fórmula Kcal/cm com o método padrão ouro CI. O estudo observou que o cálculo de metabolismo basal a técnica da CI, método padrão, estimou valores maiores que os da BIA e menores do que os valores preditivos propostos pela OMS e fórmula Kcal/cm. Porém constatou-se melhor correlação entre fórmula kcal/cm nas formas que apresentam baixa estatura moderada a grave, quanto que para indivíduos com estatura normal o método melhor se correlacionou foram os valores preditivos propostos pela OMS.

Em relação e as medidas antropométricas de peso, estatura, IMC e dobras cutâneas foi observado diferença importante entre as medidas pré e pós intervenção nutricional, porém sem diferença entre os escores-z das mesmas o indicando que esta é uma variação relacionada ao crescimento dos indivíduos.

A composição corporal também se modificou ao longo dos 12 meses sendo observado um aumento no percentual de gordura, massa gorda e massa magra. Estas mudanças além de estarem relacionadas ao crescimento, também ligadas as condições clínicas da doença, onde presença de fraturas ou convalescência de cirurgias ortopédicas

causam uma diminuição da mobilidade. Porém na comparação entre o estado nutricional dos indivíduos pré e pós avaliação embora no número de indivíduos obesos não tenha modificado foi constatada uma diminuição no número de indivíduos classificados com sobrepeso e baixo peso e um aumento no número de indivíduos classificados como eutróficos pós IN.

Quanto a massa óssea dos indivíduos com OI, foi observado modificação significativa no conteúdo mineral ósseo ao longo dos 12 meses, porém sem diferença no escore $-z$ dos mesmos. Esta diferença se deve ao fato de serem crianças e adolescentes em fase de crescimento, que é um período de importante desenvolvimento ósseo. Foi constatada também uma variação da DMO (pré e pós) e correlacionou-se positivamente com a variação de massa magra dos indivíduos com OI, indicando que a massa magra influencia positivamente na DMO, pois indivíduos com melhor massa magra apresentam melhor força muscular e conseqüentemente uma na melhora DMO.

Na avaliação da vitamina D, a maior parte da amostra estudada apresentou nível sérico de vitamina D classificado como insuficiente/deficiente. Após intervenção nutricional houve um aumento significativo de indivíduos que se expuseram ao sol e não foram mais observados indivíduos classificados com deficiência grave de vitamina D. A vitamina D se correlacionou diretamente com a estatura, DMO de corpo inteiro e quantidade de copos de leite ingeridos e inversamente com o tempo de atividade sedentária gasto por estes indivíduos.

Considerando o consumo de cálcio foi observado um aumento no consumo de copos de leite, na quantidade de cálcio ingerida e no percentual de adequação do consumo em relação a EAR e a RDA. Também observamos uma correlação positiva entre a variação da DMO de coluna e quantidade de copos de leite ingerido em

indivíduos que faziam tratamento com bifosfonado, constatando a importância da intervenção nutricional no tratamento da OI.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Podemos observar a partir do presente estudo a importância de intervenção nutricional em pacientes com Osteogênese Imperfeita.

A intervenção nutricional nestes pacientes inicia-se a partir da escolha do método utilizado para cálculo do metabolismo basal, considerando a gravidade da doença (tipo de OI) e a ausência do método padrão ouro na rotina clínica que é a calorimetria indireta. Para a quantificação da composição corporal o interessante é utilizar sempre a mesma técnica para evitar valores desiguais devido a diferença de metodologia utilizada por cada método.

A intervenção nutricional foi de grande valia para os pacientes com OI, pois atingiu seu principal objetivo que foi o aumento significativo na frequência e conseqüentemente na quantidade no consumo de cálcio, nutriente importante para a manutenção da saúde óssea. Foi também observada uma diminuição no consumo de bebidas à base de soda, no número de indivíduos classificados com sobrepeso e no tempo gasto com atividades sedentárias e com isto abrandando os riscos de morbimortalidade, que é outro fator que pode aumentar uma predisposição a fraturas.

Quanto a vitamina D dos indivíduos com OI embora a maioria da amostra tenha sido classificada com insuficiência/deficiência sérica de vitamina D. Após a intervenção nutricional, foi observado modificação nos um aumento de exposição solar, além da eliminação de indivíduos classificados com deficiência grave de vitamina D, mostrando que pequenas modificações no estilo de vida podem acarretar uma melhora na saúde destes indivíduos.

Com tudo, o achado mais interessante do presente estudo foi a correlação positiva observada nos indivíduos que faziam tratamento medicamentoso, onde foi

constatada uma variação positiva na massa óssea de coluna, nos os indivíduos que apresentaram uma melhora no consumo de cálcio após a intervenção, reforçando necessidade do consumo adequado de cálcio por estes pacientes,

Com isto, o presente demonstrou a importância da intervenção nutricional em indivíduos com OI, em relação a adequação do consumo de cálcio e sua implicação na saúde óssea servindo como coadjuvante, principalmente ao tratamento medicamentoso. A terapia nutricional é parte do tratamento multidisciplinar, onde a intervenção nutricional tem como principal objetivo, orientar os indivíduos com OI em relação a uma alimentação saudável rica em cálcio, diminuindo os riscos de morbimortalidade e de novas fraturas, dando autonomia nas suas escolhas nutricionais que repercute diretamente na saúde óssea dos mesmos

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abelin K, Vialle R, Lenoir T, Thévenin-Lemoine C, et al. The sagittal balance of the spine in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Eur Spine J.* 2008;17(12):1697-704
2. ABOI – Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita. 2014. Disponível em: www.aboi.org.br Acesso: 14/05/2014.
3. Aglan MS, Hosny L, El-Houssini, R et al. A scoring system for the assessment of clinical severity in osteogenesis imperfect. *J Child Orthop.* 2012; 6:29-35.
4. Anção MS, Cuppari L, Draibe AS, Sigulem D. Programa de Apoio à nutrição- Nutwin. Versão 1.5. São Paulo: Departamento de Informática em saúde- SPDM- unifest/ EPM, 2000.
5. Associação Brasileira de Nutrologia. Gasto Energético Avaliado pela Calorimetria Indireta. Projeto Diretrizes 2009; 1-13.
6. Associação Brasileira de Nutrologia. Utilização da Bioimpedância para Avaliação da Massa Corpórea. Projeto Diretrizes 2009; 1-13.
7. Avesani CM, Santos NSJ, Cuppari L. Necessidades e recomendações de energia. In Cuppari, L. Guia de nutrição clínica no adulto. 2 ed. Barueri, SãoPaul: Manole; 2005.
8. Barros-Filho FAA. Métodos de avaliação da composição corporal em crianças. In Barbieri D, Palma D. Gastroenterologiae nutrição. SãoPaulo: Atheneu; 2001:219-39.
9. Basel D, Steiner RD. Osteogenesis Imperfecta: Recent findings shed new light on this once well-understood condition. *Gen Med.* 2009; 11:375-85.

10. Ben Amor M, Glorieux FH, Rauch F. Genotype-Phenotype Correlations in Autosomal Dominant Osteogenesis Imperfecta. *J Osteoporos*. 2011; 540178.
11. Bonita RE, Cohen IS, Berko BA. Valvular heart disease in osteogenesis imperfecta: presentation of a case and review of the literature. *Echocardiography*. 201; 27(1):69-73
12. Braegger C1, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Jun;56(6):692-701.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Diário Oficial da União. Portaria 2305 de 19 de Dezembro, 2001; 149-51.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Diário Oficial da União. Portaria 1306 de 22 de novembro de 2013.
15. Brizola E, Staub AL, Félix TM. Muscle strength, joint range of motion, and gait in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Pediatr Phys Ther*. 2014;26:245-52.
16. Bueno AL, Czepielewski MA. The importance for growth of dietary intake of calcium and vitamin D. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(5):386-94.
17. Byers PH, Krakow D, Nunes ME, Pepin M. Genetic evaluation of suspected osteogenesis imperfecta (OI). *Genet Med*. 2006; 8(6): 383-8.
18. Byers PH, Pyott SM. Recessively inherited forms of osteogenesis imperfecta. *Annu Rev Genet*. 2012; 46: 475-97.
19. Cashman KD. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. *Brit J Nutr* 2002;87(2):S169-S77.
20. Cavalcante AAM, Priore SE, Franceschini SCC. Estudos de consumo alimentar: aspectos metodológicos gerais e o seu emprego na avaliação de crianças e adolescentes. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2004; 4: 229-40.

21. Chagas CEA, Roque JP, Santa Rosa EP, Lazaretti-Castro M, Martini L. Do patients with osteogenesis imperfecta need individualized nutritional support? *Nutrition*.2012; 28(2): 138-42.
22. Cheung MS, Glourieux FH. Osteogenesis Imperfecta: Update on presentation and management. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008; 9: 253-60.
23. Consensus Report, Food and Nutrition. Dietary Reference Intake For Vitamina D and Calcium. Institute of Medicine Of theNational Academies.2011.
24. Cropp GJA, Myers DN. Phisiological Evidence of hipermetabolism in Osteogenesis Imperfecta.*Pediatr* 1972 ; 49(3):375-391
25. Diener JRC. Calorimetria indireta. *Rev Ass Med Brasil*, 1997; 43(3):245-53
26. DimatteoMR. Enhancing patient adherence to medical recommendations. *JAMA*. 1994 Jan 5;271(1):79, 83.
27. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst rev*. 2014. 23;7.
28. Edouard T, Glorieux FH, Rauch F. Relationship between vitamin D status and bone mineralization, mass, and metabolism in children with osteogenesis imperfecta: histomorphometric study. *J Bone Miner Res*. 2011;26(9):2245-51.
29. Edouard T, Glorieux FH, Rauch F. Predictors and correlates of vitamin D status in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3193-8
30. Edouard T, Hussein A, Glorieux FH, Rauch F. Serum 24,25-dihydroxyvitamin D concentrations in osteogenesis imperfecta: relationship to bone parameters. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1243-9
31. Eisenstein E. Antropometry and pediatrics. *J Pediatr (Rio J)*. 1994; 70(4):193-4

32. Engelbert R.H, Pruijs H.E, Beemer FA, Helders PJ. Osteogenesis Imperfecta in childhood: treatment strategies. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998;79:1590-4.
33. Fano V, Rodríguez Celin M, Del Pino M, et al. Osteogenesis imperfecta. Clinical, functional and multidisciplinary evaluation of 65 patients. *An Pediatr (Barc).* 2010;72(5):324-30.
34. Flynn A. The role of dietary calcium in bone health. *Proceed of the Nutrit Society.* 2003; 62: 851-8.
35. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7: 540-557.
36. Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. University of Michigan Press, 1990.
37. Glorieux FH. Experience with Biphosphonates in Osteogenesis Imperfecta. *Pediatrics* 2007; 119: 163-5.
38. Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta. *Best Pract & Resear Clin Rheumat.* 2008; 22: 85-100.
39. Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, Karsenty G, Rauch F. Bone health in children and adolescents: a symposium at the annual meeting of the Pediatric Academic Societies *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2004 Jul;34:226-42.
40. Graham R, Russell G. Bisphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. *Pediatr.* 2007; 119: 150-62.
41. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev.* 2005;10:94-111
42. Grande F, Keys A. Body weight, body composition, and calorie status. In R. S. Goodhart and M. E. Shils, eds. *Modern nutrition in health and disease*, 27,

1980. Philadelphia: Lea & Febige.

http://www.biodyncorp.com/product/310/bmr_310.html

43. Greeley CS, Donaruma-Kwoh M, Vettimattam M, et al. Fractures at diagnosis in infants and children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop*. 2013;33(1): 32-6.
44. Grudtner VS; Weingrill P; Fernandes AL. Aspectos da absorção no metabolismo do cálcio e vitamina D. *Rev. bras. Reumatol*1997; 37(3):143-51
45. Hamza RT, Abdelaziz TH, Elakkad M. Anthropometric and Nutritional Parameters in Egyptian Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta. *Horm Res Paediatr* 2015;3:1-10.
46. Heald FP, Gong EL. Diet, Nutrition and adolescence. In: Shills ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. *Modern nutrition in health and disease*. p.857-67, 1999.
47. Heaney RP. Bone Health. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 300–3.
48. Heaney RP. Calcium Intake and Disease Prevention. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50:685-93.
49. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005 ;135:317-22.
50. Kaplan AS, Zemel BS, Neiswender KM, Stallings VA. Resting energy expenditure in clinical pediatrics: measured versus prediction equations. *J Pediatr* 1995;127(2):200-5.
51. Land C, Rauch F, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Glorieux F. Effect of intravenous pamidronate therapy on functional abilities and level of ambulation in children with Osteogenesis Imperfect. *J Pediatr* 2006; 148; 456-60.
52. Laron D, Pandya NK. Advances in the orthopedic management of osteogenesis imperfecta. *Orthop Clin North Am* 2013; 44(4): 565-73.

53. Leone C. Avaliação da condição nutricional. In: Nóbrega FJ, ed. Distúrbios da nutrição. 2 ed. Rio de Janeiro;1998
54. Lopes AF, Junior CD. Tratado de pediatria. Sociedade brasileira de pediatria. 2 ed. Barueri: Manole;2010; 1661-2;1713-6
55. Luft VC, Beghetto MG, Castro SMJ, de Mello ED. Validation of a new method developed to measure the height of adult patients in bed. *Nutr Clin Pract* 2008;23:424–8.
56. Lund AM, Jorn Müller J, Skovby F. Anthropometry of patients with Osteogenesis Imperfecta. *Arch Dis Child*1999; 80: 524–28.
57. Macdonald HM. Contributions of Sunlight and Diet to Vitamin D Status. *Calcif Tissue Int* 2013; 92:163–176.
58. Marini JC, Blissett AR. New genes in bone development: what's new in osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3095-103.
59. Martin E, Shapiro JR. Osteogenesis imperfecta: Epidemiology and pathophysiology. *Current osteoporosis reports* 2007; 5(3): 91-97.
60. Mello ED. O que significa avaliação do estado nutricional. *J de Pediat* 2002; 78: 357-8.
61. Milla PM, Puigdvall R, Ramirez JH, Sangrera, et al. Calorimetria indireta em el enfermocrítico: validez de la medicino durante 10 minutos. *Nutr Hosp* 2004; 19(2):95-8
62. Monti E, Montes M, Fraschini P, Brunelli PC, Forlino A, Venturi G. et al. Current and emerging treatments for the management of Osteogenesis Imperfecta. *Therap and Clin Risk Manag* 2010; 6: 367-81.
63. National Institute of Health. Consensus Development Program: “Consensus Statements. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy 2000;17(1):27-9.

64. Pepin M, Atkinson M, Starman BJ, Byers PH. Strategies and outcomes of prenatal diagnosis for osteogenesis imperfecta: a review of biochemical and molecular studies completed in 129 pregnancies. *Prenat Diag.* 1997; 17(6): 559-70.
65. Pereira GAP, Genaro PS, Pinheiro MM. Cálcio dietético: estratégias para otimizar o consumo. *Rev. bras. Reumatol* 2009; 49(2):164-80
66. Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy in osteogenesis imperfect. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 4: 1-63.
67. Pinto E, Oliveira AR, Alencastre H, Lopes C. Avaliação da composição corporal na criança por método não invasivo. *Arq Med* 2005; 19: 47-54.
68. Ramos M, Stein LM. Desenvolvimento do comportamento alimentar infantil. *J. Pediatr* 2000; 76: 229-37.
69. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta. *Lancet* 2004; 363: 1377-85.
70. Rauch F, Lalic L, Roughley P, Glorieux FH. Relationship Between Genotype and Skeletal Phenotype in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta. *Journal of Bone and Mineral Research* 2010; 25(6): 1367-1374.
71. Reid IR. Relationships between fat and bone. *Osteoporos Int* 2008; 19(5): 595-606.
72. Rezende F, Rosado L, Franceschini S, et al. Critical revision of the available methods for evaluate the body composition in population-based and clinical studies. *Arch Latinoam Nutr* 2007;57 (4):327-34
73. Rizzoli R. Dairy products, yogurts, and bone health. *Am J Clin Nutr* 2014;99(5):1256S-62S

74. Rocha EE, Alves VG, Silva MH, Chiesa CA, da Fonseca RB. Can measured resting energy expenditure be estimated by formulae in daily clinical nutrition practice? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:319-28
75. Rodrigues LPF, Roncada MJ. Educação nutricional no Brasil: evolução e descrição de proposta metodológica para escolas. *Com Ciências Saúde* 2008;19(4):315-22.
76. Rodríguez G, Moreno LA, Blay MG, Blay VA, Fleta J, Sarría A, Bueno M. Body fat measurement in adolescents: comparison of skinfold thickness equations with dual-energy X-ray absorptiometry. *Europ J of Clin Nutrit* 2005; 59: 1158–66.
77. Rolland-Cachera MF. Body composition during adolescence: methods, limitations and determinants. *Horm Res* 1993; 39: 25-40.
78. Roughley PJ, Rauch F, Glourieux FH, Osteogenesis Imperfecta- Clinical and Molecular. Diversity. *Europ Cells and Mater* 2003; 5: 41-7.
79. Shapiro JR, Thompson CB, Wu Y, Nunes M, Gillen C. Bone mineral density and fracture rate in response to intravenous and oral bisphosphonates in adult osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2010; 87(2): 120-9.
80. Shapiro JR, Germain-Lee EL. Osteogenesis Imperfecta: Effecting the transition from adolescent to adult medical care. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012; 12(1): 24-27.
81. Shapiro JR, Lietman C, Grover M, et al. Phenotypic variability of osteogenesis imperfecta type V caused by an IFITM5 mutation. *J Bone Miner Res* 2013;28(7):1523-30

82. Schmelze HR, Fusch C. Body fat in neonates and young infants: Validation of skinfold thickness versus dual-energy X-ray absorptiometry. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1096-100.
83. Sigulem DM, Devicenzi MU, Lessa AC. Diagnóstico do estado nutricional da criança e do adolescente. *J Pediat* 2000; 56: 275-84.
84. Sinha A, Cheetham TD, Pearce SH. Prevention and treatment of vitamin D deficiency. *Calcif Tissue Int* 2013;92:207-15
85. Slaughter MH, Lohman TG, Boileu RA, Horswill CA, Stillman MD, Van Loan MD, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol.*1988; 60: 709-23.
86. Soares NT. Um novo referencial antropométrico de crescimento: significados e Implicações. *Rev Nutr.*2003; 16: 93-104.
87. Sociedade Brasileira de Pediatria. Avaliação nutricional da Criança e do Adolescente: Manual de Orientação. 2009, Rio de Janeiro.
88. Soma K, Abe H, Takeda N et al. Myocardial Involvement in patients with osteogenesis imperfecta. *Int Heart J.*2012;53(1):75-7
89. Stallings VA, Zemel BS. Role of disease in energy balance in children. *Am J Hum Biol.* 1996; 8(2):189-98
90. Stagi S, Cavalli L, Iurato C, et al. Bone metabolism in children and adolescents: main characteristics of the determinants of peak bone mass. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2013;10(3):172-9.
91. Steinlein OK, AiChinger E, Trucks, et al. Mutations in FKBP10 can cause a severe form isolated Osteogenesis Imperfecta. *BMC Med Genet.* 2011;12:152
92. Tanner JM. Normal growth and techniques of growth assessment. *Clin Endocrinol Metab.* 1986;15:411-51.

93. Teixeira PD, Reis BZ, Vieira DA, Costa Dd, Costa JO, Raposo OF, Wartha ER, Netto RS. Educational nutritional intervention as an effective tool for changing eating habits and body weight among those who practice physical activities. *Cien Saude Colet*. 2013;18(2):347-56.
94. Uenishi K, Ishida H, Nakamura K. Development of a simple food frequency questionnaire to estimate intakes of calcium and other nutrients for the prevention and management of osteoporosis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2008;54:25-9.
95. Valadares ER, Carneiro TB, Santos PM, Oliveira AC, Zabel B. What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? *J Pediatr*. 2014; 90(6): 536-41.
96. Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, Nikkels PGJ, Cobben JM. Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. *Europ J of Med Gent*. 2010; 53: 1-5.
97. Van Dijk FS, Byers PH, Dalglish R, et al. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis Imperfecta. *European Journal of Human Genetics*. 2012;20:11-9.
98. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis Imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2014; 164 A(6): 1470-81.
99. Vanz AP, Félix TM, da Rocha NS, Schwartz IV. Quality of life in caregivers of children and adolescents with Osteogenesis Imperfecta. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13(1):41
100. Wahrlich V, dos Anjos LA. Historical and methodological aspects of the measurement and prediction of basal metabolic rate: a review. *Cad Saude Publica*. 2001;17(4):801-17.

101. Waterlow J. Evaluación del estado nutricional en la comunidad. In: Waterlow JC, ed. *Malnutrition proteico-energética*. Washington, DC:OPS;1996
102. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C. et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorder: *American journal of medical genetics* 2011;155:943-968
103. Wilsford LD, Sullivan E, Mazur LJ. Risk factors for vitamin D deficiency in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop*. 2013;33:575-9.
104. Winzenberg T, Jones G. Vitamin D and bone health in childhood and adolescence. *Calcif Tissue Int*. 2013;92:140-50
105. World Health Organization (WHO). *Human Energy Requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation*. Rome, 17–24,2001.
106. World Health Organization (WHO) [site na internet]: *Grown Charts* (2006; 2007). <http://www.who.int/nutrition/topics/en>.
107. Zambrano MB, Brizola ES, Refosco L, Giugliani R, Félix TM. Anthropometry, nutritional status, and dietary intake in pediatric patients with osteogenesis imperfecta. *J Am Coll Nutri*. 2014; 33(1): 18-25.
108. Zhao X, Yan S-G. Recent progress in osteogenesis imperfecta. *Orthop Surg*. 2011; 3(2): 127-30.
109. Zeitlin L, Fassier & Glorieux FH. Modern approach to children with osteogenesis imperfecta (part B). *Journal of Pediatric Orthopaedics*.2003;12:77-87
110. Zemel BS, Riley EM, Stallings VA. Evaluation of methodology for nutritional assessment in children: anthropometry, body composition and energy expenditure. *Ann Rev Nutr*. 1997; 17: 211-35.

12. ANEXOS

12.1 FICHA DE AVALIAÇÃO

Data da coleta: ___/___/___

Prontuário:

Nome:

Data de Nasc: ___/___/___

Sexo: Masculino FemininoTipo de OI: I III IV VMedicamento: Não Sim Pamidronato mg _____

Tempo de Tratamento:

 Alendronato mg: _____

Tempo de Tratamento:

Suplementação: Não Sim Cálcio mg: _____ Tempo de Tratamento: Vitamina D mg _____ Tempo de Tratamento:Atividade física: Não Sim

Qual? _____ Frequência: _____ Duração:

Mobilidade:

(0) dependente de cadeira de rodas;

1. Capaz de andar curtas distâncias com ajuda em casa
2. Capaz de andar curtas distâncias sem ajuda em casa
3. Capaz de andar curtas distâncias pela vizinhança
4. Mobilidade independente

	Zero (data)	6 meses (data)	12 meses (data)
Calorimetria Indireta			
Bioimpedância elétrica			

	Zero (data)	Seis (data)	Doze (data)
Peso			
Estatura/Compr			
Compr. Seg Superior			
Compr. Seg Inferior			
Envergadura			
IMC			
P/E			

Estágio de Tanner			
-------------------	--	--	--

	Zero (data)			6 meses (data)			12 meses (data)		
P C									
C B									
C A									
C T									
C Pan									
DCT									
DCSUB									
Σ DCT+ DCSUB									
C M B									
A M B									
A G B									

EXAMES SANGUÍNEOS

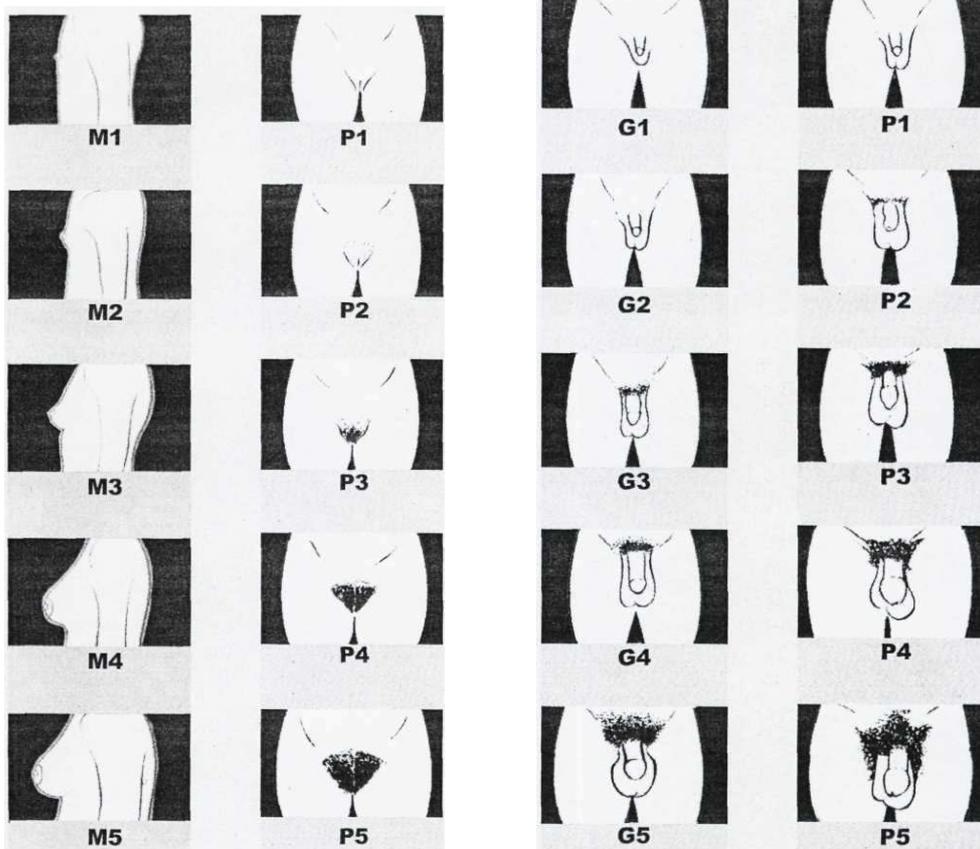
	Zero (data)	Doze meses (data)
Glicose		
Colesterol		
Vitamina D		
Cálcio sérico		
Albumina		
Ferritina		
PTH		
Fosfatase alcalina		
Creatinina		
Fósforo		

DENSITOMETRIA ÓSSEA (DEXA)

	Zero (data)	12 meses (data)
BMD corpo total g/m ²		
escore t		
BMD coluna g/m ²		
escore T		
Escore Z		
BMC (g)		
Fat (g)		
Lean (g)		
Lean + BMC (g)		
Total		
% Fat		

QUESTIONÁRIO DE FREQUENCIA DE CONSUMO DE CÁLCIO

Alimento	Quantas vezes você come	Unidade	Porção Média	Sua Porção
Leite Integral, semi-desnatado ou desnatado	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	D S M A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 copo (200 mL)	P M G E <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Iogurte	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	D S M A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 pote (120 mL)	P M G E <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Ricota ou queijo minas	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	D S M A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 fatia média (30g)	P M G E <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Queijo Lanche ou Mussarela	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	D S M A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 fatia (22,5 g)	P M G E <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Requeijão	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	D S M A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 colher sopa (25g) 1 ponta de faca	P M G E <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Pão de Queijo	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	D S M A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 unidade média (37,5g)	P M G E <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

12.2 FICHA DE AVALIAÇÃO DA MATURAÇÃO SEXUAL

12.3 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Estamos convidando seu filho (a) _____ para participar do projeto de pesquisa com o título de Intervenção Nutricional baseado no metabolismo basal calculado através da calorimetria indireta em pacientes pediátricos com Osteogênese imperfeita.

Este projeto tem por objetivo avaliar o resultado da intervenção nutricional (orientação nutricional) em pacientes pediátricos com Osteogênese Imperfeita que estão em acompanhamento neste hospital.

Gostaríamos que você soubesse que:

- A participação de seu filho (a) neste estudo é voluntária.
- A decisão de participar, ou não, deste estudo não irá afetar de forma alguma a assistência e os tratamentos que estiverem sendo ou virem a ser destinados à você e a sua família no hospital.
- Você tem a liberdade de desistir de sua participação a qualquer momento do estudo e isso não acarretará nenhuma punição ou sanção.
- A identidade de seu filho (a) , assim como de sua família será preservada, sempre que ocorrer publicações científicas.
- A participação na pesquisa não acarretará em custos ao participante, e caso ache algum custo com transporte, este será ressarcido.

A participação de seu filho (a) implicará na realização de três consultas com nutricionista no período de 12 meses para a obtenção de:

Primeira consulta:

1. Serão realizados exames de calorimetria e bioimpedância para avaliar metabolismo basal e composição corporal. Para a realização dos dois exames o paciente deverá permanecer deitado no leito por aproximadamente por 10 minutos, sem dormir. No exame da calorimetria indireta a criança deverá utilizar uma máscara. Para o exame de bioimpedância serão colocados dois adesivos no pé direito e dois adesivos na mão direita que calculará composição corporal.
2. Exame físico para obtenção de dados como peso, estatura e dobras cutâneas e circunferência do braço, abdômen e panturrilha.
3. Serão coletados 10 ml de sangue para realização de exames de sangue para avaliação do metabolismo do cálcio, vitamina D e nutricional.
4. Densitometria óssea para avaliar a massa óssea e composição corporal. Neste exame o paciente deverá permanecer imóvel por 15 minutos.
5. Será solicitado que o responsável preencha um Registro alimentar de três dias não consecutivos onde será anotada toda a alimentação ingerida por dois dias da semana e um dia de final de semana. Este registro será importante para avaliar a quantidade de calorias, carboidrato, proteínas, lipídio, e vitamina D ingerida pelos indivíduos. O registro deverá ser entregue na primeira consulta.

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA

VERSÃO APROVADA

08 / 02 / 2012
nº 110585 83

6. No momento da consulta nutricional será solicitado realizado o registro alimentar de 24 horas e Questionário de Frequência Alimentar para estimar a frequência de ingestão de determinados alimentos para determinar os hábitos alimentares dos indivíduos.

Esses dados servirão de base para a realização de uma orientação nutricional que será enviada através do correio pela nutricionista. Serão realizados telefonemas mensais para esclarecimento de dúvidas e reforço das orientações nutricionais.

Segunda consulta após (6 meses):

1. Será realizado exame de bioimpedância para avaliação da composição corporal. Para realização deste exame a criança deverá deitar no leito por aproximadamente um minuto.

2. Serão avaliados através de exame físico dados como peso, estatura e dobras cutâneas e circunferência do braço, abdômen e panturrilha.

3. Na consulta será solicitado o preenchimento de um registro de 24 horas e Questionário de Frequência Alimentar que será realizado em uma consulta nutricional para estimar a frequência de ingestão de determinados alimentos para determinar os hábitos alimentares dos indivíduos.

Terceira consulta após 12 meses:

1. Serão realizados exames de calorimetria indireta e bioimpedância para avaliar o metabolismo basal e a composição corporal, já explicado, anteriormente.

2. Exame físico para obtenção de dados como peso, estatura e dobras cutâneas e circunferência do braço, abdômen e panturrilha.

3. Serão coletados 10 ml de sangue para realização de exames de sangue para avaliação de metabolismo do cálcio e nutricional.

4. Densitometria óssea para avaliar a massa óssea e composição corporal.

5. Será aplicado o registro de 24 horas e o Questionário de Frequência Alimentar.

Desconfortos possíveis:

No momento da coleta de sangue pode haver a formação de hematoma (mancha roxa) no local da coleta. Na coleta no exame físico a criança pode sentir um leve beliscão para as medidas de pregas cutâneas. A criança deverá estar em jejum de 4 horas para a realização do exame de calorimetria e bioimpedância. Serão realizadas ligações mensais para esclarecimento de dúvidas e reforço das orientações.

Os dados obtidos antes e após a intervenção nutricional serão comparados. E a partir deste resultado será possível observar a eficácia da nutrição no tratamento da Osteogênese Imperfeita.

Os resultados serão publicados em revistas científicas que circulem entre os profissionais de saúde que tenham interesse nesta área.

Você está nos ajudando a melhorar nossos conhecimentos sobre a Osteogênese Imperfeita.

Você poderá indagar e ser informado sobre os achados desta pesquisa a qualquer momento. Somente pessoas autorizadas da equipe de pesquisa poderão analisar seus dados médicos e usar ou ter acesso a quaisquer informações coletadas no estudo. Você poderá decidir parar de participar desta

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPGH/CPA

VERSÃO APROVADA

08/02/2012
1911058583

pesquisa a qualquer momento e poderá solicitar que todos os dados referentes a você e sua família sejam apagados e/ou destruídos.

Serão assinadas duas vias deste documento. Uma via destinada ao participante e outra ao pesquisador.

Se você tiver perguntas sobre este projeto de pesquisa, você pode entrar em contato com através do telefone:

Serviço de Nutrologia: Dra Elza Mello ramal - 8199

Serviço de Genética: Dra Têmis Maria Félix ramal- 8011

Centro de Pesquisa Clínica (CPC): Nutricionista Marina Bauer Zambrano ramal -6344

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)- ramal 8304, referente a questões éticas do estado.

Eu, _____, concordo que a criança _____ participe da pesquisa "Intervenção nutricional em pacientes pediátricos com Osteogênese Imperfeita". Declaro haver recebido as devidas explicações sobre esse projeto e estar ciente sobre os itens acima descritos e que minha participação é voluntária e consentida.

_____	_____
Assinatura do Participante	Data
_____	_____
Nome do Representante Legal*	Data
*Necessário caso o sujeito da pesquisa seja menor de idade	
_____	_____
Assinatura Representante Legal*	Data
*Necessário caso o sujeito da pesquisa seja menor de idade	
_____	_____
Nome do Investigador que obteve o consentimento	Data
_____	_____
Assinatura do Investigador que obteve o consentimento	Data

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA

VERSÃO APROVADA

08/02/2019
nº 110585 83

12.4 CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

A Comissão Científica e o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP/HCPA), que é reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP/MNS e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisaram o projeto:

Projeto: 110585

Data da Versão do Projeto: 21/11/2011

Data da Versão do TCLE: 01/02/2012

Pesquisadores:

TEMIS MARIA FELIX

MARINA BAUER ZAMBRANO

ELZA DANIEL DE MELLO

Título: Intervenção nutricional baseada no metabolismo basal avaliado através da calorimetria indireta em pacientes pediátricos com Osteogênese Imperfeita

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos e metodológicos, bem como o respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as diretrizes e normas nacionais e internacionais de pesquisa clínica, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde.

- Os membros da Comissão Científica e do Comitê de Ética em Pesquisa não participaram do processo de avaliação dos projetos nos quais constam como pesquisadores.
- Toda e qualquer alteração do projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao CEP/HCPA.
- Somente poderá ser utilizado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido no qual conste o carimbo de aprovação do CEP/HCPA.

Porto Alegre, 06 de fevereiro de 2012.


Profª Nadine Clausell
Coordenadora GPRG e CEP/HCPA

12.5 CARTA DOS REVISORES DO *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF NUTRITION*

26-Apr-2015

Dear Dr Félix:

Your manuscript entitled "Study of the determinants of vitamin D status in pediatric patients with osteogenesis imperfecta", which you submitted to Journal of the American College of Nutrition, has been reviewed. The reviewer comments are included at the bottom of this letter.

The reviews are in general favourable and suggest that, subject to minor revisions, your paper could be suitable for publication. Please consider these suggestions, and I look forward to receiving your revision.

When you revise your manuscript please highlight the changes you make in the manuscript by using bold or colored text.

To start the revision, please click on the link below:

https://mc.manuscriptcentral.com/jacn?URL_MASK=504c8556cc44460c86978cdad0b2ec57

This will direct you to the first page of your revised manuscript. Please enter your responses to the comments made by the reviewer(s) in the space provided. You can use this space to document any changes you made to the original manuscript. Please be as specific as possible in your response to the reviewer(s).

This link will remain active until you have submitted your revised manuscript. If you begin a revision and intend to finish it at a later time, please note that your draft will appear in the "Revised Manuscripts in Draft" queue in your Author Center.

IMPORTANT: Your original files are available to you when you upload your revised manuscript. Please delete any redundant files before completing the submission.

Because we are trying to facilitate timely publication of manuscripts submitted to Journal of the American College of Nutrition, your revised manuscript should be uploaded by 26-May-2015. If it is not possible for you to submit your revision by this date, we may have to consider your paper as a new submission.

Once again, thank you for submitting your manuscript to Journal of the American College of Nutrition and I look forward to receiving your revision.

Sincerely,

Dr Zapatero Associate Editor, Journal of the American College of Nutrition

12.3 EXEMPLO DE TALHERES



- 1) Concha grande
- 2) Colher grande
- 3) Colher de sopa
- 4) Colher de sobremesa
- 5) Colher de chá
- 6) Colher de cafezinho



- 1) Xícara de cafezinho
- 2) Xícara de Chá
- 3) Copo de 150 ml
- 4) Copo de 250 ml ou Copo de requeijão

12.4 SUGESTÕES DE RECEITAS RICAS CÁLCIO

1 - Batida cremosa light de ameixa fresca

Ingredientes

2 ameixas frescas médias (210 g)
1 xícara (chá) de leite longa vida semi-desnatado (240 ml)
2 colheres (sopa) de creme de leite (30 g)
4 colheres (chá) de açúcar com adoçante (8 g)

Modo de Fazer

Lave as ameixas, seque, parta ao meio e elimine os caroços. Pique a polpa, espalhe em uma travessa, cubra com filme plástico e leve ao congelador por 2 horas.

Ao servir bata a polpa congelada de ameixa no liquidificador com o leite, o creme de leite e o açúcar. Despeje em dois copos e sirva em seguida.

2-Batida de leite com abacaxi e hortelã

Ingredientes

- 1 fatia média de abacaxi (200 g)
- 200 ml de leite longa vida semi-desnatado, gelado
- 5 folhas de hortelã picadas (1,5 g)
- Adoçante a gosto

Modo de Fazer

Pique o abacaxi e coloque a metade em um copo. Leve ao congelador por 1 hora. Em seguida, bata o restante do abacaxi no liquidificador com o leite, as folhas de hortelã, o adoçante e 2 cubos de gelo. Despeje no copo com as fatias de abacaxi e sirva imediatamente. Caso contrário, a bebida ficará amarga.

3-Milk Shake de Chocolate

Ingredientes

- 3 bolas de sorvete de chocolate
- 2 e 1/2 xícaras de leite gelado
- 1 colher (chá) de essência de baunilha
- Cobertura de chocolate ou outro sabor
- **Modo de Preparo**

1. Bata todos os ingredientes, menos a cobertura num liquidificador
2. Espalhe um pouco de cobertura em uma taça própria para milk shake
3. Coloque o milk shake na taça e sirva-se

4-Suflê de Cenoura

Ingredientes

- 250 g de cenoura cozida água e sal
- 1 copo geléia leite
- 2 ovos inteiros
- 100 g de queijo ralado

Modo de Preparo

1. Coloque no liquidificador o leite, um pouco de queijo, a cenoura, os ovos e bata tudo
2. Coloque no pirex untado e polvilhado com queijo, leve para assar

5-Suflê de Queijo

Ingredientes

- 2 copos de leite
- 3 ovos
- 2 colheres de trigo
- 1 pires de queijo parmesão ralado
- 1 pires de queijo mussarela picado

Modo de Preparo

- Coloque o trigo e as gemas no leite
- Leve ao fogo para engrossar
- Bata as claras em neve, junte a mussarela e o queijo parmesão ralado
- Junte à mistura anterior
- Misture bem, coloque em um forma untada e leve ao forno por mais ou menos 30 minutos

6-Cação Delícia

Ingredientes

- 1 kg de cação (em postas não muito grossa)
- 1 xícara de cebola picada (opcional)
- 1 copo de requeijão
- 1 caixa de creme de leite
- 100 g de queijo parmesão ralado

- Azeite

Modo de Preparo

1. Tempere o cação a gosto e reserve
2. Em uma panela derreta o requeijão e o creme de leite
3. Coloque o cação em uma forma regada com um fio de azeite
4. Coloque a cebola picada e deite o creme de leite com o requeijão derretido, cubra com o queijo ralado
5. Leve ao forno quente por aproximadamente 30 minutos
6. Sirva com arroz branco e salada de alface com rúcula

7-Sopa de Creme de Tomate

Ingredientes:

- 1 colher de sopa de manteiga
- 2 colheres de sopa de farinha de trigo integral
- 1 $\frac{3}{4}$ de xícara de leite em pó
- 3 xícaras de suco de tomate ou de legumes
- $\frac{1}{4}$ de xícara de extrato de tomate
- sal e pimenta a gosto
- orégano e manjeriço a gosto
- Opcionais: 6 colheres de sopa de ricota ou 2 colheres de sopa de queijo parmesão ralado

Modo de preparo:

1- Numa panela, derreta a manteiga em fogo brando. Adicione a farinha e misture em fogo bem baixo durante 2 minutos. Aos poucos vá misturando o leite e continue mexendo ocasionalmente até engrossar.

2- Misture o suco, o extrato de tomate e os temperos até conseguir uma mistura homogênea. Continue a cozinhar em fogo brando, mexendo sempre, por 5 minutos.

3- Sirva a sopa quente, recoberta com a opção acima de sua preferência.

8-Mousse de Morango

Ingredientes:

- 2 caixinhas de gelatina em pó de morango
- 2 xícaras de morango
- 5 potes de iogurte de morango
- 2 xícaras de água quente

Modo de fazer:

Em uma tigela, peça a um adulto que coloque a gelatina em pó e a água quente. Mexa-a até dissolver, tomando cuidado para não se queimar. Quando a gelatina estiver quase fria, coloque-a na geladeira por 3 horas. Com o auxílio de um adulto, corte uma parte da gelatina já endurecida em pequenos quadradinhos e reserve-a. Coloque o restante dela no copo do liquidificador com os morangos e o iogurte. Bata bem distribua em tacinhas e leve-as à geladeira. Quando a mousse endurecer, enfeite-a com os cubinhos de gelatina. Essa quantidade de mousse é suficiente para 8 porções.

9-Pudim de queijo com iogurte

Ingredientes

- 150 gr de queijo-de-minas
- 500 gr de açúcar
- 100 gr de farinha de trigo
- 5 unidade(s) de ovo
- 2 copo(s) de iogurte natural
- 50 gr de margarina culinária

Modo de fazer

Rale o queijo. Junte o açúcar, a margarina e a farinha de trigo. Misture bem, com uma colher. Acrescente os ovos um a um, sempre trabalhando a massa, e, por último, junte o iogurte ligeiramente batido (ou bata tudo no liquidificador). Deixe a massa repousar por 1/2 hora e depois coloque na fôrma de pudim untada com margarina e com caramelo no fundo. Leve ao forno em banho maria com água quente por aproximadamente 1 hora. Quando pronto, deixe esfriar bem e vire sobre um prato. Sirva bem gelado

10- Iogurte Natural

Ingredientes

- 1 copo de iogurte natural (pode ser desnatado ou integral)
- 1 litro de leite (semi- desnatado)
- Frutas à gosto
- Açúcar ou adoçante (à gosto)

Modo de Preparo

1. Amornar um pouquinho o leite
2. Em uma vasilha com tampa hermética, misturar todo o leite com o copo de iogurte e mexer devagarinho até misturar completamente
3. Deixar a vasilha bem fechada até o dia seguinte (aproximadamente 24h)
4. Se a vasilha ficar dentro do forno (apagado) o processo se acelera por ser um local abafado
5. Pode dar uma olhada de vez em quando para ver se engrossou, mexendo com uma colher
6. Quando tiver engrossado, leve à geladeira e vá utilizando aos poucos
7. Reserve 1 copo de 250ml do iogurte para preparar novamente a receita, assim não precisará comprar o iogurte natural
8. Você pode conservá-lo em geladeira, mas quando for utilizar ele deve estar em temperatura ambiente
9. Depois de gelado, pode ser transformado em iogurte de frutas, batendo-se no liquidificador com a opção de fruta desejada (morango, abacaxi, etc) com açúcar ou adoçante a gosto
10. Podem-se acrescentar pedacinhos da fruta, depois de batido, fica muito bom
11. Também pode ser servido apenas adoçado, sobre a salada de frutas

11-Bolo de iogurte

Ingredientes

- 1 copo(s) de iogurte natural
- 1/2 copo(s) de óleo de milho
- 2 copo(s) de açúcar
- 2 copo(s) de farinha de trigo
- 4 unidade(s) de ovo
- 1 colher(es) (sopa) de fermento químico em pó

Modo de fazer

Bata todos os ingredientes no liquidificador e despeje numa fôrma de buraco no meio com 23cm de diâmetro, untada e enfarinhada. Leve ao forno moderado (180 °C) pré-aquecido, por cerca de 40 minutos. Deixe amornar e desenforme.

12-Strogonoff de queijo e iogurte

Ingredientes

- 2 colher (sopa) de margarina light
- 1 colher (sopa) de molho inglês
- 2 colher (sopa) de mostarda
- 4 colher (sopa) de ketchup
- 3 tomates firmes sem pele e sem sementes
- 300 ml de iogurte desnatado natural
- 1 vidro pequeno de cogumelos
- salsinha e cebolinha picadas
- sal e pimenta-do-reino a gosto
- 1 kilo de queijo fresco
- 1 cebola média ralada
- ½ copo de água

Modo de preparo

Cortar o queijo em tiras. Reservar na geladeira. Colocar a margarina em uma panela para derreter, juntar a cebola e deixar murchar. Colocar os tomates até formar um molho espesso e abaixar o fogo. Acrescentar ½ copo de água fria, tampar a panela e esperar ferver. Colocar o sal, a pimenta, o molho inglês, a mostarda e o ketchup. Adicionar os cogumelos, juntar a salsa e a cebolinha. Colocar o queijo e quando começar a amolecer adicionar o iogurte e misturar tudo muito bem. Esperar 1 minuto e desligar o fogo. Não deixar ferver.

13-Pão de espinafre

Ingredientes:

- 1 maço de espinafre limpo
- 1 colher (sopa manteiga)
- temperos
- 2 tabletes de fermento biológico para pão (300 g.)
- 1 lata de creme de leite
- 4 colheres (sopa) de queijo parmesão ralado
- 1 ovo
- 3 xícaras e meia (chá de farinha de trigo)
- manteiga (para untar).

Modo de fazer:

Cozinhe o espinafre em seu próprio suco em fogo paixo, com a panela tampada. Escorra a água do cozimento e pique o espinafre. Aqueça a manteiga e refogue o espinafre com os temperos. Retire do fogo e reserve. À parte, misture o fermento com o creme de leite, o espinafre, o queijo parmesão e o ovo. Junte a farinha de trigo aos poucos, misturando bem, até

obter uma massa mole. Coloque na forma retangular alta (tipo bolo inglês) untada, cubra e deixe crescer. Asse em forno médio (175°) por aproximadamente 35 a 40 minutos. Dica: não pique demais o espinafre para evitar que a massa fique muito mole.

14-Pão de Queijo

Ingredientes:

- 1 caixinha de creme de leite (200 ml)
- 1 copo (requeijão) de queijo ralado (parmesão e mussarela ralada)
- 1 copo (requeijão) de polvilho (polvilho doce)
- **Modo de Preparo**
- Amasse até soltar das mãos (caso precise um pouquinho a mais de polvilho, coloque aos poucos até que chegue ao ponto de enrolar)
- Faça bolinhas, coloque em forma untada e asse em forno pré-aquecido bem quente
- Se achar necessário, acrescente sal
- Asse até ficarem douradinhos levemente

- Se achar necessário, acrescente sal
- Asse até ficarem douradinhos levemente
-
-
-
- 1 copo (requeijão) de polvilho (polvilho doce)

Modo de Preparo

- Amasse até soltar das mãos (caso precise um pouquinho a mais de polvilho, coloque aos poucos até que chegue ao ponto de enrolar)
- Faça bolinhas, coloque em forma untada e asse em forno pré-aquecido bem quente
- Se achar necessário, acrescente sal
- Asse até ficarem douradinhos levemente