

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

ANA LUIZA ANDRADE ARAGÃO

**AVALIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES DE VITAMINA D EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DO
CRESCIMENTO**

Belo Horizonte - MG
Faculdade de Medicina
UFMG
2015

Aragão, Ana Luiza Andrade.

A659a Avaliação das concentrações de vitamina D em pacientes pediátricos com deficiência de hormônio do crescimento [manuscrito]. / Ana Luiza Andrade Aragão. - - Belo Horizonte: 2015.

75f.: il.

Orientador: Ivani Novato Silva.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hormônio do Crescimento/uso terapêutico. 2. Hormônio do Crescimento/deficiência. 3. Vitamina D/administração & dosagem. 4. Fator de Crescimento Insulin-Like I. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Silva, Ivani Novato. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WK 515

ANA LUIZA ANDRADE ARAGÃO

**AVALIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES DE VITAMINA D EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DO
CRESCIMENTO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito para obtenção de título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente

Orientadora: Prof^a. Ivani Novato Silva

Belo Horizonte - MG
Faculdade de Medicina
UFMG2015



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Jaime Arturo Ramírez

Vice-reitora: Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-reitor de Pós-Graduação: Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-reitora de Pesquisa: Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Tarcízo Afonso Nunes

Vice-Diretor: Humberto José Alves

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Coordenador: Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Subcoordenador: Prof. Jorge Andrade Pinto

COLEGIADO

Profa. Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

Prof. Jorge Andrade Pinto

Profa. Juliana Gurgel

Profa. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro

Profa. Roberta Maia de Castro Romanelli



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UFMG

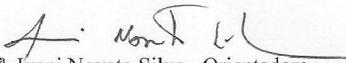
FOLHA DE APROVAÇÃO

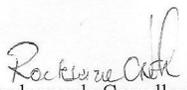
**AVALIAÇÃO DA VITAMINA D EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM
DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO**

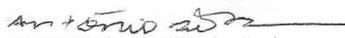
ANA LUIZA ANDRADE ARAGÃO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Ciências da Saúde.

Aprovada em 25 de fevereiro de 2015, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Ivani Novato Silva - Orientadora
UFMG


Prof. Rocksane de Carvalho Norton
UFMG


Prof. Antônio Ribeiro de Oliveira Junior
UFMG

Belo Horizonte, 25 de fevereiro de 2015.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA ANA LUIZA ANDRADE ARAGÃO

Realizou-se, no dia 25 de fevereiro de 2015, às 08:30 horas, sala 265, 2º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada "AVALIAÇÃO DA VITAMINA D EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO", apresentada por ANA LUIZA ANDRADE ARAGÃO, número de registro 2012652489, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, à seguinte Comissão Examinadora formada pelos Professores Doutores Ivani Novato Silva - Orientadora (UFMG), Rocksane de Carvalho Norton (UFMG) e Antônio Ribeiro de Oliveira Junior (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

(x) Aprovada

() Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 25 de fevereiro de 2015.

Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina UFMG
Av. Prof. Alfredo Balena, 190 - 5º andar
CEP: 30130-100 - Funcionários - BH/MG

Prof. Ivani Novato Silva
CONFERE CUM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG

Ivani Novato Silva
Profª. Ivani Novato Silva (Doutora)

Rocksane de Carvalho Norton
Profª. Rocksane de Carvalho Norton (Doutora)

Antônio Ribeiro de Oliveira Junior
Prof. Antônio Ribeiro de Oliveira Junior (Doutor)

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Deus por ter me protegido e guiado até aqui e por ter me dado meu melhor presente, minha filha Beatriz.

À Professora Ivani Novato Silva pelos ensinamentos e pelo incentivo constantes ao longo da minha formação.

Aos meus pais, Adeodato e Maria Angela e à minha irmã Maria Tereza pelo carinho, amor e apoio desde sempre.

Ao meu marido Toninho, meu amor e meu melhor amigo, pela compreensão, carinho e incentivo.

À amiga Isabela Leite Pezzuti pelo apoio e pela ajuda indispensável em todas as fases deste projeto.

AGRADECIMENTOS

Aos funcionários da Unidade Funcional da Pediatria – Ambulatório São Vicente, do SAME, da coleta e do laboratório do HC-UFMG agradeço o modo como se disponibilizaram durante a realização dos trabalhos.

À diretoria e aos professores do Instituto de Educação de Minas Gerais pelo apoio e acolhida.

A todas as crianças e adolescentes participantes e seus familiares pela generosidade e disponibilidade para participar deste projeto.

Às alunas Isabela e Juliana, pela participação na pesquisa.

Aos colegas do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, em especial à colega Paula pelo apoio na realização da pesquisa.

Aos colegas da Endocrinologia Pediátrica do HC-UFMG pela convivência e troca de experiências.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADH – hormônio anti-diurético
ACTH – hormônio adrenocorticotrófico
ALS – subunidade ácido-lábil
CMO – conteúdo mineral ósseo
DGH - deficiência de hormônio do crescimento
DMO – densidade mineral óssea
DP – desvio-padrão
FGF-23 – fator de crescimento de fibroblastos 23
FSH – hormônio folículo estimulante
GH - hormônio do crescimento
HC-UFMG – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
IGF-1 – fator de crescimento insulina-símile tipo 1
IGFBP-3 – proteína ligadora de fator de crescimento insulina-símile tipo 3
IMC – índice de massa corporal
IOM – Institute of Medicine
IQR – intervalo inter-quartil
LH – hormônio luteinizante
OMS – Organização mundial de saúde
PTH – paratormônio
rhGH – hormônio do crescimento recombinante humano
TSH – hormônio tireoestimulante
UVB – radiação ultravioleta B
VR – valor de referência
1,25(OH)₂ vitamina D - 1,25 hidroxivitamina D ou calcitriol
25 (OH) vitamina D – 25 hidroxivitamina D ou calcidiol

LISTA DE TABELAS

Pacientes e métodos

Tabela 1 - Valores de referência e coeficientes de variação dos parâmetros laboratoriais para a faixa etária estudada.....p 34

Artigo original

Tabela 1 - Comparação dos parâmetros sociodemográficos e antropométricos entre o grupo DGH e o grupo controle.....p 48

Tabela 2 - Parâmetros de metabolismo ósseo de crianças com DGH e controlesp 49

Tabela 3 - Concentrações de vitamina D de crianças com DGH e controlesp 49

Tabela 4 - Hábitos de exposição ao sol de crianças com DGH e controlesp 50

RESUMO

Introdução: Os principais hormônios responsáveis pela homeostase mineral são o hormônio da paratireóide (PTH) e a forma ativa da vitamina D, a 1,25(OH)₂ vitamina D. O hormônio do crescimento (GH) e o fator de crescimento insulino-símile tipo 1 (IGF-1) são também importantes reguladores do metabolismo ósseo e durante o período pré-puberal são determinantes do crescimento linear, da maturação do esqueleto e da aquisição de massa óssea. A vitamina D é um hormônio indispensável ao crescimento ósseo linear e modula as concentrações de IGF-1 e possivelmente da proteína ligadora de IGF tipo 3 (IGFBP-3). O papel do GH e do IGF-1 na regulação da vitamina D ainda não está completamente explicado. Atualmente, a prevalência da insuficiência da vitamina D é alta em todo mundo, inclusive em países desenvolvidos e naqueles com clima ensolarado, como o Brasil. Apesar da importância desse assunto, encontramos poucos estudos abordando a relação da vitamina D com a saúde óssea de crianças com deficiência de hormônio do crescimento (DGH). **Objetivo:** O objetivo do estudo foi avaliar a suficiência de vitamina D em pacientes pediátricos com DGH em tratamento com hormônio do crescimento recombinante humano (rhGH). **Pacientes e métodos:** Estudo transversal da saúde óssea de 36 pacientes com DGH (75% do sexo masculino) e 45 controles (62,2% do sexo masculino), pareados por idade e gênero, quanto às seguintes variáveis: etnia (raça), exposição à luz solar, nível sócio-econômico, IMC e estágio puberal. Foram realizadas dosagens laboratoriais de cálcio total, fósforo, magnésio, fosfatase alcalina, uréia, creatinina, PTH e 25-OH vitamina D. **Resultados:** A maioria dos pacientes (72,2%) e dos controles (64,5%) apresentava deficiência (22,2% e 17,8%, respectivamente) ou insuficiência (50,0% e 46,7%, respectivamente) de vitamina D, de acordo com os critérios estabelecidos pela Endocrine Society. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação às concentrações de vitamina D, nem em relação aos parâmetros laboratoriais de metabolismo ósseo. **Conclusões:** Foi encontrada alta prevalência de insuficiência de vitamina D na população estudada. Considerando a importância da vitamina D para o crescimento das crianças, são necessários mais estudos a respeito da suficiência dessa vitamina em pacientes com DGH para melhor

compreensão dessa relação e suas implicações nos resultados do tratamento com rhGH.

ABSTRACT

Introduction: Parathyroid hormone (PTH) and the active form of vitamin D, 1,25 OH vitamin D are the main regulators of bone homeostasis. Growth hormone (GH) and insulin like growth factor type-1(IGF-1) have also a role in the regulation of bone metabolism, and during the prepubertal period are determinants of linear growth, skeletal maturation and bone mass acquisition. Vitamin D is a hormone responsible for linear growth and also modulates IGF-1 and possibly IGF-binding protein type 3 (IGFBP-3) levels. The role of GH and IGF-1 in vitamin D regulation is not fully explained. Recent data demonstrate high prevalence of vitamin D insufficiency worldwide including well- developed countries and some sunny countries, such as Brazil. Despite the importance of this subject we found few reports addressing the relationship of vitamin D and bone health of children with growth hormone deficiency (GHD).

Objective: To determine vitamin D sufficiency in pediatric patients with GHD receiving human recombinant growth hormone (rhGH). **Subjects and Methods:** a cross-sectional study of bone health of 36 GHD patients (75% male) and 45 controls (62,2% male), matched by age and gender, according to: ethnic group, sunlight exposure, socioeconomic status, BMI, and pubertal stage. Blood calcium, phosphorus, magnesium, alkaline phosphatase, urea, creatinine, PTH and 25 OH vitamin D were analyzed. **Results:** Most of the patients (72,2%) and controls (64,5%) were vitamin D deficient (22,2% and 17,8%, respectively) or insufficient (50,0% and 46,7%, respectively), according to Endocrine Society criteria. No statistical difference was found between groups neither in relation to vitamin D concentrations, nor in relation to bone metabolism parameters. **Conclusions:** High prevalence of vitamin D insufficiency was found in the studied population. Considering the importance of vitamin D for children's growth, further research on vitamin D sufficiency in GHD patients are needed for better understanding its consequence on treatment outcomes.

APRESENTAÇÃO DA DISSERTAÇÃO

O presente trabalho de dissertação foi estruturado conforme as normas do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração em saúde da Criança e do Adolescente.

1. Introdução
2. Revisão da Literatura
 - 2.1 Artigo de Revisão
3. Objetivos
4. Pacientes e Métodos
5. Resultados e Discussão
 - 5.1 Artigo original
6. Anexos

SUMÁRIO

| | |
|---|-------------|
| 1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA | p 12 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA | |
| 2.1 Artigo de revisão..... | p13 |
| 3 OBJETIVOS | |
| 3.1 Objetivo geral..... | p29 |
| 3.2 Objetivos específicos..... | p29 |
| 4 PACIENTES E MÉTODOS | p30 |
| 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO | |
| 5.1 Artigo original | p38 |
| ANEXOS..... | p60 |

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Justificativa do estudo

A vitamina D é essencial para o crescimento do esqueleto e a interação entre vitamina D, hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento insulina-símile tipo 1 (IGF-1) está bem estabelecida. Recentemente, baixas concentrações de vitamina D tem sido identificadas em diversas populações. Até o momento existem poucos estudos avaliando o estado de suficiência de vitamina D em pacientes com deficiência de hormônio do crescimento (DGH) em tratamento com hormônio do crescimento recombinante humano (rhGH). Como concentrações adequadas de vitamina D são indispensáveis para o crescimento, a avaliação desta vitamina pode modificar o acompanhamento desses pacientes, justificando a realização de estudos que possam preencher as lacunas ainda existentes no conhecimento.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Artigo de revisão

A influência da vitamina D na saúde óssea de crianças com deficiência de hormônio do crescimento

Resumo

A vitamina D é um hormônio indispensável ao crescimento ósseo linear e modula as concentrações de fator de crescimento insulina-símile tipo 1 (IGF-1) e possivelmente de proteína ligadora de IGF tipo 3 (IGFBP-3). Dentre os fatores que influenciam a saúde óssea é fundamental que o paciente com DGH possua concentrações adequadas de vitamina D. Foram selecionados estudos através de busca no banco de dados PubMed usando o termo vitamina D associado aos termos hormônio do crescimento (GH), fator de crescimento insulina-símile tipo 1 (IGF-1), proteína ligadora de IGF tipo 3 (IGFBP-3), tratamento com hormônio do crescimento recombinante humano (rhGH) e deficiência de hormônio do crescimento em crianças. O papel do GH e do IGF-1 na regulação da vitamina D ainda não está completamente explicado. Apesar da importância desse assunto, encontramos poucos estudos abordando todos estes termos em conjunto.

Palavras-chave: hormônio do crescimento, deficiência de hormônio do crescimento, tratamento com rhGH, vitamina D, crescimento, IGF-1, IGFBP-3

Introdução

Os principais hormônios responsáveis pela homeostase mineral são o hormônio da paratireóide (PTH) e a forma ativa da vitamina D, a 1,25(OH)₂ vitamina D. Além disso, o GH e o fator de crescimento insulino-símile tipo 1 (IGF-1) são também importantes reguladores do metabolismo ósseo. Durante o período pré puberal os componentes do eixo GH-IGF-1 são determinantes do crescimento linear, da maturação do esqueleto e da aquisição de massa óssea, enquanto nos adultos eles são importantes na manutenção da massa óssea (1-5).

A vitamina D é essencial para o crescimento do esqueleto e a interação entre vitamina D, GH e IGF-1 está bem estabelecida.(6) A vitamina D é um pró- hormônio essencial para a absorção normal de cálcio pelo intestino. A deficiência de vitamina D está associada ao raquitismo em crianças em crescimento e à osteomalácia em adultos (7-9). A deficiência de vitamina D tem sido identificada recentemente em diversas populações, incluindo crianças e adolescentes brasileiros (10-12). Isto ocorre principalmente devido à exposição solar inadequada e à fortificação insuficiente dos alimentos com a vitamina (13,14).

O GH aumenta o limiar renal de absorção de fosfato, um efeito independente do PTH e da ação da vitamina D. Além disso, o GH e o IGF-1 modulam a ação da 1 alfa - hidroxilase renal com consequente aumento da produção da forma ativa da vitamina D nos rins. Tais efeitos podem contribuir para a mineralização óssea (3). O acúmulo de massa óssea durante a infância determina o pico de massa óssea que é o principal fator envolvido na ocorrência de osteoporose em idade mais avançada (2).

Dessa maneira, o crescimento durante o tratamento com rhGH em indivíduos deficientes depende do equilíbrio entre todos os fatores que influenciam a saúde óssea, incluindo a vitamina D. Portanto, o conhecimento das relações desta vitamina com o eixo GH-IGF-1 é muito necessário.

1 - Regulação e ação da vitamina D

A vitamina D possui duas formas, vitamina D2 (ergocalciferol) e a D3 (colecalciferol). A vitamina D3 é produzida na pele em resposta à radiação solar ultravioleta B (UVB) ou pode ser obtida da dieta (peixes de águas profundas ricos em gordura, gema de ovos, fígado) ou através de alimentos enriquecidos. A vitamina D2 é encontrada em algumas plantas e é produzida comercialmente através da irradiação de leveduras para uso como fortificante ou suplementação vitamínica. Ambas as formas são metabolizadas pelo mesmo mecanismo e podem ser usadas para suplementação (13,15-18). A principal fonte de vitamina D é a exposição da pele à luz solar. Por esse motivo, suas concentrações sofrem influência do clima (concentrações mais baixas são encontrados no inverno) e da cor da pele (indivíduos de pele escura podem precisar de 6 a 10 vezes mais tempo de exposição à luz solar quando comparados aos indivíduos de pele clara para produzir quantidades equivalentes de vitamina D). Além disso, o índice de massa corporal (IMC) também influencia suas concentrações, já que a obesidade está relacionada a um maior risco de deficiência devido ao fato de a gordura corporal sequestrar a vitamina D que é lipossolúvel. Outros fatores que também influenciam a produção da vitamina D são: a latitude (acima da latitude de 40° durante o inverno quase não há incidência de raios UVB em quantidades mínimas necessárias para produção de

vitamina D), o estilo de vida (roupas que protegem contra a luz solar, uso excessivo de protetor solar, muitas horas gastas em atividades realizadas na sombra), dentre outros. (9,14-17,19).

Há três etapas principais no metabolismo da vitamina D: a 25-hidroxiilação, a 1 alfa-hidroxiilação e a 24-hidroxiilação, realizadas por oxidases do citocromo p450 com funções mistas (18). A 24-hidroxiilação, realizada pela enzima CYP24A1 tem como função prevenir o acúmulo de concentrações tóxicas de 1,25 OH vitamina D e de 25 OH vitamina D (18). Apesar de existirem evidências de que a 25-hidroxiilação da vitamina D pode ocorrer em outros órgãos, o fígado é responsável pela maior parte da produção de 25(OH) vitamina D ou calcidiol (18,20). A principal 25-hidroxiilase é a CYP2R1 (18). No fígado, a vitamina D₂ e a D₃ são convertidas em 25(OH) vitamina D e sua dosagem é utilizada para detecção da concentração de vitamina D no organismo. Nos rins, outra hidroxiilase dependente do citocromo p450, a CYP27B1 ou 1 alfa-hidroxiilase, catalisa a conversão de 25(OH) vitamina D em 1,25-hidroxivitamina D [1,25(OH)₂D] ou calcitriol. Ao contrário do que ocorre na 25-hidroxiilação, a CYP27B1 é a única enzima com atividade de 25OH 1 alfa-hidroxiilação (18). A 1,25 (OH)₂ vitamina D é a única forma biologicamente ativa da vitamina D. Enquanto o fígado é responsável pela maioria da 25-hidroxiilação, a 1 alfa-hidroxiilação ocorre em quase qualquer tecido do organismo. Contudo, em condições fisiológicas apenas a 1,25(OH)₂ vitamina D produzida nas células tubulares renais entra na circulação para atuar de maneira endócrina, enquanto aquela sintetizada em tecidos extra-renais funciona de maneira autócrina ou parácrina (18,20). A pele, o cérebro, o intestino grosso, o tecido mamário e os macrófagos também podem produzir 1,25 (OH)₂ D (18,20).

Atuando principalmente no duodeno, a forma ativa da vitamina D aumenta a absorção do cálcio e atua nas células ósseas (osteoclastos e osteoblastos) mobilizando o cálcio (15).

A 1,25 (OH)₂ vitamina D se liga e ativa o receptor nuclear de vitamina D modulando a transcrição de milhares de genes. Alguns dos efeitos da vitamina D ocorrem em minutos a horas, antes que a transcrição gênica seja afetada e são mediados por um receptor de vitamina D associado à membrana plasmática de certas células. Exemplos dessa resposta não genômica são a rápida absorção intestinal de cálcio, a indução da excitose nas células de Sertoli e a secreção de insulina nas células β pancreáticas (18,20).

A maior parte da 1,25 (OH)₂ vitamina D produzida no rim deixa o órgão e, de maneira endócrina, participa do metabolismo ósseo e estimula a absorção intestinal do cálcio e do fosfato. Além disso, inibe a liberação de PTH das glândulas paratireóides, inibindo a transcrição do gene do PTH (21). A 1 alfa-hidroxilase renal e portanto as ações endócrinas da vitamina D são reguladas pelo fosfato, pelo PTH e pelo fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23) (15,18,21). Este último é secretado principalmente por osteócitos e é um potente inibidor da 1 alfa-hidroxilação da 25(OH) vitamina D no rim (21). O excesso de fosfato é um estímulo positivo para a produção de FGF-23. Os tecidos extra-renais que expressam a 1 alfa-hidroxilase utilizam a concentração circulante de 25(OH) vitamina D para produzir sua própria 1,25 (OH)₂ vitamina D para ação parácrina e autócrina. A 1 alfa-hidroxilase extra-renal é regulada por vários fatores tecido-específicos, como as citocinas (18,21).

A deficiência de vitamina D é caracterizada pela baixa mineralização óssea, causando raquitismo nas crianças e osteomalácia nos adultos (8,15). Além dos

efeitos na saúde óssea, a vitamina D também tem papel importante na redução do risco de doenças auto-imunes como diabetes tipo 1, esclerose múltipla, artrite reumatoide. Ela está envolvida também na redução do risco de câncer, doenças cardíacas e infecciosas (7,16). Em geral, a produção periférica de 1,25 (OH)₂ vitamina D é responsável por vários desses efeitos extra-esqueléticos da vitamina D que seriam difíceis de se explicar baseando-se em sua ação endócrina somente. Em condições normais, a 1,25 (OH)₂ vitamina D produzida localmente é usada rapidamente e não cai na circulação. Dessa forma, a concentração plasmática de 1,25 (OH)₂ vitamina D é apenas uma medida da vitamina D derivada dos rins. Em contraste, a dosagem de 25(OH) vitamina D é um bom indicador da vitamina D disponível para ações endócrinas, parácrinas e autócrinas (20).

1.2 - Suplementação de vitamina D em pacientes pediátricos

A suplementação com vitamina D mesmo durante a infância está associada ao aumento da densidade mineral óssea (DMO) (5). A deficiência de vitamina D causa hiperparatireoidismo secundário e colabora para a destruição do esqueleto precipitando ou exacerbando a osteopenia e a osteoporose. O aumento do PTH leva a fosfatúria e hipofosfatemia, causando um defeito de mineralização do osteóide (osteomalácia) (14). Diferentemente da osteoporose que é uma doença indolor, o raquitismo e a osteomalácia do adulto podem causar dores inespecíficas nos ossos e nos músculos além de fraqueza muscular intensa (8,14).

Em 1822 descobriu-se que a falta de exposição à luz solar causava raquitismo (15). Na virada do século XX mais de 80% das crianças vivendo em cidades industrializadas do hemisfério norte apresentavam raquitismo. O raquitismo tornou-

se muito raro nos Estados Unidos, Reino Unido e Europa depois da descoberta de que a exposição solar era a principal fonte de vitamina D e após a fortificação do leite e outros alimentos com esta vitamina, iniciada em 1930 (15).

Até recentemente havia pouco interesse em se pesquisar as concentrações de vitamina D em pacientes pediátricos. Pensava-se que todos eram suficientes em vitamina D e que somente aqueles pacientes com síndromes má absorptivas estariam em risco (22). Contudo, nas últimas décadas, aumento da prevalência de baixas concentrações de vitamina D tem sido detectada em todo o mundo, inclusive em países desenvolvidos. (11,12,15).

Estima-se que mais de 1 bilhão de pessoas possuam deficiência de vitamina D (14-17,22). Mesmo crianças que vivem em clima subtropical, em países como o Brasil e a Costa Rica, estão em risco de deficiência de vitamina D. (12-17). Isto se deve principalmente à exposição solar inadequada e à fortificação insuficiente dos alimentos com a vitamina (14). Crianças de pele escura amamentadas exclusivamente ao seio e aquelas nascidas de mães com deficiência de vitamina D durante a gravidez parecem ter risco aumentado de desenvolver raquitismo (7,9). No entanto, atualmente o rastreamento universal das concentrações de vitamina D não é recomendado (19).

O ponto de corte de vitamina D para diagnóstico laboratorial dessa deficiência ainda é controverso e foi obtido por meio de estudos que analisaram o PTH e a absorção de cálcio no intestino em adultos (22,23). Anteriormente acreditava-se que concentrações abaixo de 10 ng/mL em adultos e crianças confirmavam o diagnóstico de deficiência de vitamina D. Contudo estudos demonstraram que com concentrações de vitamina D entre 11-19 ng/mL o PTH ainda estava elevado, atingindo platô somente com concentrações acima de 20 ng/mL (22). Para otimizar

os efeitos da vitamina D no metabolismo do cálcio as concentrações adequadas são aquelas acima de 30 ng/mL(9,19). Foram sugeridos então, como valores de referência para deficiência, concentrações séricas abaixo de 20 ng/mL e concentrações entre 21-29 ng/mL para insuficiência de vitamina D. No entanto, estudos comprovam que concentrações mais seguras são aquelas entre 30-100 ng/mL (11,15,19,22-24). Segundo o IOM, uma concentração sérica de vitamina D de 20 ng/mL supre as necessidades de 97,5% da população (25). Concentrações acima de 100 ng/mL são indicativos de excesso de vitamina D (9).

2 - O eixo GH/IGF-1 e a vitamina D

Em indivíduos saudáveis, há uma correlação positiva entre as concentrações séricas de IGF-1, 25(OH) vitamina D e 1,25(OH)₂ vitamina D. Enquanto não há informações conclusivas sobre os mecanismos pelos quais a vitamina D modifica as concentrações de IGF-1 e IGFBP-3, a forma como o IGF-1 estimula a síntese de 1,25(OH)₂ vitamina D no rim está bem estabelecida (20).

2.1 - Regulação e ação do IGF-1

O IGF-1, importante fator regulador do crescimento, é transportado através do sangue ou secretado localmente. Essas duas fontes ditam qual a modalidade da ação do hormônio, endócrina ou parácrina/autócrina. Como ocorre com a vitamina D, a ação local do IGF-1 é sem dúvida indispensável para o crescimento ósseo (3,4,20). Estudos em ratos mostraram que cerca de 75% do IGF-1 circulante é produzido no fígado (20). A maior parte do IGF-1 circula na forma de um complexo

terciário composto de IGF-1, proteína ligadora de fator de crescimento insulina símile tipo 3 (IGFBP-3) e subunidade ácido-lábil (ALS), que também são produzidas no fígado (3,4,20). Este complexo estabiliza o IGF-1 na circulação, reduzindo sua depuração e aumentando sua chegada às células alvo. Os tecidos periféricos também liberam IGF-1, porém em menor quantidade. Enquanto o GH é o principal regulador da produção hepática de IGF-1, nos tecidos periféricos outros fatores tecido-específicos são tão ou mais importantes que ele nessa função. Além disso, todas as seis IGFBP's conhecidas regulam a disponibilidade do IGF-1 para os receptores de membrana (3).

Em mamíferos, o IGF-1 produzido localmente não pode ser substituído pelo produzido no fígado para alguns efeitos específicos como o feedback negativo na secreção de GH pela hipófise e a manutenção da resistência vascular e da função e morfologia cardíacas (20).

2.2 Relação entre vitamina D e IGF-1 séricos

Efeitos da vitamina D sobre o IGF-1

Estudos levam a pensar que a vitamina D promove a produção hepática de IGF-1 e IGFBP-3 induzindo diretamente a transcrição de genes importantes e/ou aumentando o estímulo do hormônio do crescimento. É possível também que a vitamina D ao promover o aumento da absorção intestinal de cálcio aumente a concentração de IGF-1 , já que a ingestão de cálcio foi positivamente associada às concentrações circulantes de IGF-1 em humanos (20).

Efeitos do IGF-1 sobre a vitamina D

A enzima CYP2R1 é atualmente considerada a principal responsável pela 25-hidroxilação da vitamina D que ocorre principalmente no fígado (9,18,20). Contudo, estudos *in vivo* mostraram que as concentrações de 25(OH) vitamina D não variaram quando o GH e o IGF-1 mudaram substancialmente, por exemplo, quando foi iniciado tratamento na deficiência de GH ou na acromegalia (20).

Por outro lado, diversas evidências científicas apontam que o IGF-1 induz a síntese e a atividade da 1 alfa-hidroxilase renal (20,26). O GH também faz o mesmo, porém, provavelmente através do IGF-1 local e hepático (20).

3 - A vitamina D e a saúde óssea em pacientes pediátricos com DGH

A deficiência de hormônio do crescimento (DGH) de início na infância pode ser isolada ou acompanhada de outras deficiências de hormônios hipofisários (1,27). O tratamento com hormônio do crescimento humano recombinante (rhGH) nesses casos visa principalmente a normalização da velocidade de crescimento durante a infância e estatura normal na idade adulta.

Apesar das consequências clínicas da saúde óssea inadequada serem vistas com frequência em idades avançadas, várias evidências mostram que os fatores predisponentes para a osteoporose surjem na infância. Em crianças e adultos, as taxas de fratura óssea mostraram-se maiores em indivíduos com menor densidade mineral óssea (DMO) (5).

Há duas fases distintas do desenvolvimento ósseo. A primeira ocorre durante a embriogênese, quando a posição e a forma dos elementos ósseos é determinada

por numerosos genes regulatórios e fatores de crescimento locais. A segunda se inicia com a mineralização óssea (5).

Durante o crescimento esquelético, o balanço da atividade celular favorece a formação óssea. O pico de massa óssea (quantidade máxima de massa óssea adquirida durante a infância e a adolescência acrescida da consolidação que continua até a altura final) é atingido entre os 25-35 anos (5).

Dentre os determinantes genéticos da massa óssea estão polimorfismos do gene do receptor de vitamina D e do gene do colágeno do tipo I, dentre outros (5). Além disso, estudos mostraram que fatores intra uterinos, peso ao nascer e com 1 ano de vida, saúde e peso maternos, dentre outros fatores, também podem influenciar a DMO na vida adulta (5).

Fatores hormonais também influenciam a aquisição de massa óssea durante a infância e a puberdade. O GH contribui para a aquisição de massa óssea antes e após o indivíduo alcançar a altura final. As concentrações de GH e de IGF-1 aumentam dramaticamente durante a puberdade, estimulados pelo aumento dos esteróides sexuais. A ação do GH no osso é mediada principalmente pelo IGF-1 que estimula a proliferação e a diferenciação osteoblástica (5,6).

A atividade física exerce efeito positivo na massa óssea, especialmente quando iniciada durante os anos pré-puberis ou nos primeiros anos da puberdade, porém sem efeito residual comprovado até o momento em atletas idosos aposentados (5).

Em relação aos aspectos nutricionais, tanto a desnutrição quanto a obesidade estão relacionados a DMO e risco aumentado de fraturas. A ingestão de cálcio na infância e na adolescência correlaciona-se positivamente com a massa óssea de indivíduos adultos(5).

A vitamina D é essencial para a absorção de cálcio no intestino e sua deficiência está associada ao raquitismo em crianças em fase de crescimento a à osteomalacia em adultos (8,9,13,15). Nos pacientes com DGH em tratamento com rhGH concentrações de vitamina D adequadas são essenciais para o crescimento linear (21). Além disso, a reposição adequada de outros hormônios no caso de haver hipopituitarismo é fundamental para manutenção da saúde óssea do paciente.

Apesar de as influências genéticas predominarem como determinantes da massa óssea durante a infância, apenas as influencias ambientais podem ser modificadas para otimizar a massa óssea nessa fase. A promoção de um estilo de vida saudável, incluindo atividade física regular, ingestão de cálcio e exposição à luz solar adequados parece ser a melhor maneira de promover o máximo de aquisição de massa óssea na infância, inclusive nos pacientes pediátricos portadores de DGH.

3.1 Relação da vitamina D e do IGF-1 na DGH

Dentre os fatores que influenciam a saúde óssea, é fundamental que o paciente com DGH possua concentrações adequadas de vitamina D. De acordo com Ciresi et al 2014(6), o tratamento com GH em adultos com DGH provoca aumento dos marcadores de remodelamento ósseo, porém não se sabe ao certo se o GH atua direta ou indiretamente sobre o metabolismo ósseo e sobre a vitamina D ou através do aumento da síntese de IGF-1.

Segundo alguns autores, a vitamina D aumenta o IGF-1 circulante em adultos(21) e crianças (28). Além disso, concentrações adequadas de vitamina D contribuem para o alcance de concentrações adequadas de IGF-1 em crianças com DGH e, em pacientes adultos com DGH, as concentrações de vitamina D podem ser utilizadas

para determinar a melhor dose terapêutica de rhGH(21). A habilidade do IGF-1 de estimular a 1 alfa-hidroxilase renal induzida pelo tratamento com rhGH parece estar presente em adultos e crianças com DGH (21,28).

Pelo exposto, presume-se que concentrações adequadas de vitamina D são indispensáveis para uma boa saúde óssea e conseqüentemente para uma resposta satisfatória ao tratamento com rhGH. Sendo assim, a avaliação de suas concentrações em pacientes com DGH pode identificar pacientes candidatos à suplementação com vitamina D visando propiciar um metabolismo ósseo adequado e otimizar os efeitos do tratamento com rhGH (6).

Referências

1. Martinelli CE Jr, Custodio RJ, Aguiar-Oliveira MH. Fisiologia do eixo GH-Sistema IGF-1. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52(5):717-25
- 2-Boot AM, Engels MAMJ, Boerma GJM, Krenning EP and de Muinck Keizer-Scharma SMPF. Changes in bone mineral density, body composition and lipid metabolism during growth hormone (GH) treatment in children GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2423-28
- 3-Giustina A, Mazziotti G and Canalis E. Growth Hormone, Insulin-like factors, and the skeleton. *Endocr Rev* 2008;29(5):535-59
- 4- Zofkova I. Pathophysiological and clinical importance of insulin-like growth factor I with respect to bone metabolism. *Physiol Res* 2003;52:657-79
- 5-Davis JH, Evans BAJ, Gregory JW. Bone Mass acquisition in healthy children. *Arch Dis Child* 2004;90:373-78
- 6-Ciresi A, Ciccio F, Giordano C. High prevalence of hypovitaminosis D in Sicilian children affected by growth hormone deficiency and its improvement after 12 months of replacement treatment. *J Endocrinol Invest* 2014;37:631-38
- 7-Abrams AS, Cross-BU AJ, Tiosano D. Vitamin D: effects on childhood health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2013 doi10.1038
- 8- Sahay M, Sahay R. Rickets-vitamin D deficiency and dependency. *Indian J Endocr Metab* 2012;16:164-76
- 9-Misra M et al. Vitamin D Deficiency in children and its management: Review of current Knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398-417
- 10-Dong Y et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels in adolescents: race, season, adiposity, physical activity, and fitness. *Pediatrics* 2010;125:1104-11

- 11-Mansbach JM et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: Do children need more vitamin D? *Pediatrics* 2009;124:1404-09
- 12-Peters BSE, Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of Vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab* 2009;54:15-21
- 13-Holick MF. Vitamin D: Evolutionary, physiological and health perspectives. *Current Drug Targets* 2011;12:4-18
- 14-Holick MF. Deficiency of sunlight and vitamin D. *BMJ* 2008;336:1318-9
- 15- Thacher TB, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011;86(1):50-60
- 16- Holick MF. The Vitamin D Deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanism of action. *Mol Aspects Med* 2008;29(6):361-68
- 17- Gilbert Diamond D et al. Vitamin D and anthropometric indicators of adiposity in school age children: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1446-51
- 18-Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol* 2014;21(3):319-29
- 19- Holick MF et al. Evaluation, treatment, and prevention of Vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30
- 20-Ameri P et al. Interactions between vitamin D and IGF-1: from physiology to clinical practice. *Clin Endocrinol* 2013;79:457-63
- 21-Ameri P et al. Vitamin D increases circulating IGF-1 in adults: potential implication for the treatment of GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2013;169(6):767-72
- 22- Holick MF. The D-lemma: To screen or not to screen for 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Clinical Chem* 2010;56(5):729-31
- 23- Greer FR et al. Defining Vitamin D deficiency in children: Beyond 25-OH Vitamin D serum concentrations. *Pediatrics* 2009;124:1471-73

- 24- Binkley N et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: A call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3152-57
- 25- Institute of Medicine Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington D.C.: The National Academies Press, 2011
- 26- Ohlsson C, Bengtsson B, Isaksson OGP, Andreassen TT and Słotweg MC. Growth Hormone and bone. *Endocr Rev* 1998;19(1):55-79
- 27- Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(11):3990-3.
- 28- Soliman AT et al. Linear growth in relation to the circulating concentrations of insulin-like growth factor I, parathyroid hormone, and 25-hydroxy vitamin D in children with nutritional rickets before and after treatment: endocrine adaptation to vitamin D deficiency. *Metabolism* 2008;57(1):95-102.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Determinar as concentrações séricas de vitamina D e avaliar fatores interferentes no metabolismo ósseo de pacientes pediátricos com DGH.

3.2 Objetivos específicos

Determinar as concentrações de vitamina D de crianças com DGH, comparando com as de crianças sem DGH.

Avaliar a relação entre a concentração sérica de vitamina D e os hábitos de exposição à luz solar.

Comparar parâmetros laboratoriais de metabolismo ósseo de crianças com DGH e crianças sem DGH.

4. PACIENTES E MÉTODOS:

Desenho do estudo:

Trata-se de estudo transversal, utilizando uma amostra de conveniência que incluiu pacientes com diagnóstico confirmado de DGH em tratamento e indivíduos saudáveis, pareados por idade e gênero, como grupo controle.

População:

Doentes:

Foram incluídos todos os pacientes entre quatro e 20 anos incompletos, com diagnóstico confirmado de DGH em tratamento com GH, que estavam em acompanhamento regular na unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG) entre abril e setembro de 2013.

O diagnóstico de DGH foi realizado de acordo com critérios estabelecidos pelas literaturas nacional e internacional (1,2): baixa estatura (escore-Z de altura < -2 DP para idade e gênero), baixa velocidade do crescimento (percentil da velocidade de crescimento < 25 para idade e gênero), baixo IGF-1 (escore-Z do IGF-1 < -2 DP para idade e gênero) e falha em mostrar uma concentração sérica de GH > que 5 µg/L (medido por ensaio quimioluminescente) após dois testes provocativos com estímulo da clonidina (0,15 mg/m²) e insulina (0,05 U/Kg). Ressonância magnética de crânio com estudo da sela túrcica foi realizada em todas as crianças para confirmação do diagnóstico e avaliação etiológica.

Todos os pacientes estavam em tratamento regular com GH na dose média de 28 ± 3,3 µg/Kg/dia (0,62 ± 0,07 U/Kg/sem), em seis ou sete aplicações, via subcutânea. A dose do GH era ajustada para manter as concentrações de IGF-1 dentro dos valores de referência para a faixa etária e estava de acordo com a dose

recomendada para o tratamento da DGH na criança (25-50 µg/Kg/dia ou 0,52-1,05 U/Kg/sem)(2).

Os pacientes que apresentavam outras deficiências hormonais hipofisárias além do déficit de GH estavam recebendo terapia substitutiva adequada há pelo menos seis meses. Os pacientes com deficiência de TSH, ACTH e ADH faziam uso de levotiroxina via oral (posologia para manter o T4 livre sérico dentro dos valores de referência), acetato de hidrocortisona via oral (10mg/m²/dia) e desmopressina via intranasal (posologia para manter osmolaridade urinária adequada), respectivamente. Apenas pacientes do sexo masculino tinham deficiência de LH e FSH confirmada à época do estudo. Todos estavam em uso de testosterona via intramuscular, iniciada a partir de 14 anos de idade, em doses crescentes para mimetizar o desenvolvimento puberal normal.

Os critérios de exclusão utilizados no estudo foram: não estar em reposição hormonal adequada ou apresentar quaisquer condições que interferissem com o metabolismo ósseo incluindo doenças ósseas congênitas ou adquiridas, história de doença gastrointestinal e má-absorção, doenças crônicas hepáticas ou renais ou uso de qualquer medicamento que pudesse interferir no metabolismo ósseo, incluindo suplementação de cálcio e vitaminas.

Controles:

O grupo controle consistiu de crianças hígdas, pareadas por idade e gênero com o grupo doente, recrutadas de forma aleatória em escola da rede pública de ensino de Belo Horizonte. A participação no estudo foi voluntária.

A ausência de doença foi determinada por meio de anamnese e exame físico. Foram excluídas as crianças com baixo peso, baixa estatura, sobrepeso ou

obesidade, de acordo com as curvas de referência da OMS(3). Também foram excluídas aquelas em uso de medicamentos, incluindo suplementação vitamínica.

Protocolo do estudo:

A avaliação clínico-laboratorial dos participantes do estudo foi realizada pessoalmente, por pesquisadores treinados, numa mesma ocasião e consistiu de:

- Anamnese dirigida por questionários estruturados com investigação da idade, gênero, história pregressa e atual de doenças, uso de medicações e vitaminas, história de fratura, nível sócio-econômico e hábitos de exposição ao sol (anexo 3).
- Exame físico com mensuração da pressão arterial sistêmica, avaliação da cor da pele, do estágio puberal e realização de antropometria: peso, altura e índice de massa corporal (IMC).
- Coleta de sangue para dosagem de cálcio total, fósforo, magnésio, fosfatase alcalina, uréia, creatinina, 25-OH vitamina D e PTH.

Avaliação clínica e antropométrica:

Dados como a causa da DGH, idade de início do GH, dose e tempo de tratamento com GH, reposição de outras deficiências hormonais hipofisárias e adesão ao tratamento foram obtidos nos prontuários dos pacientes.

A situação sócio-econômica das famílias foi classificada utilizando-se o questionário desenvolvido pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (Critério de classificação econômica Brasil, 2012) (anexo 3)(4).

O hábito de exposição à luz solar foi avaliado por questionário específico adaptado e forneceu a média de horas que a criança permanecia exposta ao sol por semana(5) (anexo 3). Foi considerada suficiente a exposição ao sol por mais de

duas horas por semana (6). O hábito de se proteger do sol (como uso de filtro solar, boné e camiseta com manga que cobre os ombros) também foi avaliado pelo mesmo questionário, com obtenção de escore que variava de 1 a 5. A proteção solar foi considerada suficiente quando o escore era superior a três.

A cor da pele foi categorizada inicialmente em quatro tipos: branca, parda, preta e amarela. Posteriormente, para fins de análise, as cores parda, preta e amarela foram agrupadas em categoria “não-branca”.

Os dados antropométricos foram obtidos com as crianças usando roupas leves. A estatura foi obtida no estadiômetro de Harpenden com precisão de 1 mm e o peso em balança digital com escala de 100g. O IMC foi calculado pela fórmula $\text{peso (Kg)} \div \text{altura (m)}^2$. Os escores-Z de altura e IMC para idade foram obtidos a partir das curvas de referência da OMS(3) utilizando os programas WHO Anthro® (versão 3.2.2) e WHO AnthroPlus® (versão 1.0.4). A idade altura foi definida como a idade em que a altura da criança estava na mediana. O estágio puberal foi avaliado pelos critérios de Tanner(7).

Coleta e processamento das amostras:

A coleta de sangue foi realizada no laboratório central do HC-UFMG, em veia periférica, entre 7 e 9 horas da manhã, após jejum de 12 horas. Todas as coletas foram realizadas durante o inverno para minimizar variações nas concentrações séricas da vitamina D.

As análises do cálcio total, fósforo, magnésio e uréia foram realizadas pelo método colorimétrico e as de creatinina e fosfatase alcalina pelo método cinético enzimático, todos no aparelho *Vitros 5600*, da *Johnson & Johnson (Rochester, NY, EUA)*. A dosagem do PTH foi feita pelo método de quimioluminescência no aparelho *Architect*, da *Abbott (Chicago, IL, EUA)*. As dosagens da 25-OH vitamina D foram

feitas pelo método de quimioluminescência no equipamento *Liaison* da *DiaSorin* (*Saluggia*, Itália) em laboratório terceirizado.

Os valores de referência e coeficientes de variação disponibilizados pelo laboratório estão listados na tabela 1.

Tabela 1: Valores de referência e coeficientes de variação dos parâmetros laboratoriais para a faixa etária estudada.

| Parâmetros | Valores de referência | CV (%) |
|--------------------|------------------------|-----------|
| Cálcio total | 8,8 a 10,8 ng/dL | 1,31-3,61 |
| Fósforo | 3,7 a 5,8 mg/dL | 0,89-2,76 |
| Magnésio | 1,6 a 2,3 mg/dL | 1,51-3,0 |
| Fosfatase alcalina | Crianças: 75 a 390 U/L | 1,75-4,22 |
| Uréia | 15 a 36 mg/dL | 1,52-2,74 |
| Creatinina | 0,5 a 0,8 mg/dL | 2,15-6,52 |
| PTH | 15,0 a 68,3 pg/mL | 7,03-7,77 |

CV: coeficientes de variação; PTH: paratormônio.

As crianças foram classificadas em relação às concentrações de vitamina D segundo recomendação da *Endocrine Society* (2011)(8) em suficientes, quando a concentração de vitamina D estava acima de 30 ng/mL, insuficientes, quando a concentração estava entre 20 e 29 ng/mL e deficientes se a concentração estava abaixo de 20 ng/mL.

Análise estatística:

As variáveis quantitativas foram descritas como média e desvio padrão (DP) quando tinham distribuição normal e mediana e intervalo interquartil (IQR=Q3-Q1) quando não tinham distribuição normal. A normalidade das variáveis foi verificada pelo teste de Shapiro Wilk. As comparações das variáveis quantitativas foram realizadas através do teste T de Student (quando tinham distribuição normal) e teste de Mann Whitney (distribuição não normal).

As variáveis qualitativas foram expressas em frequências absolutas e porcentagem.

As comparações entre os grupos foram realizadas pelos testes Qui-quadrado de

Pearson Assintótico (quando 20% dos valores esperados estavam entre 1 e 5 e 80% maiores ou iguais a 5) e Qui-quadrado de Pearson Exato (quando mais do que 20% dos valores esperados estavam entre 1 e 5).

Para a análise de correlação entre as variáveis quantitativas do estudo utilizou-se teste de correlação de Spearman já que não tinham distribuição normal.

O nível de significância utilizado foi de 0,05. Toda a análise estatística foi realizada no software SPSS, versão 20.0

Aspectos éticos:

O Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG aprovou o estudo (anexo 1). Todos os participantes da pesquisa e seus responsáveis foram esclarecidos sobre a natureza do estudo por meio da leitura e análise do termo de consentimento livre e esclarecido, anexo 2. Os pacientes portadores de DGH e as crianças e adolescentes sem DGH foram incluídos no estudo somente mediante concordância e assinatura do termo de consentimento por parte do responsável e do próprio paciente, conforme a idade. O protocolo de pesquisa não interferiu com qualquer recomendação ou prescrição médica. . Além disso, após os resultados da avaliação clínico-laboratorial, todas as crianças receberam orientações terapêuticas quando necessário e foram orientadas a manter hábitos de vida saudáveis (ingestão adequada de cálcio, exposição adequada ao sol e prática regular de atividade física).

Referências:

1. Paula LP, Czepielewski MA. [Evaluating diagnosis methods on childhood GH (DGH) deficiency: IGFs, IGFBPs, releasing tests, GH rhythm and image exams]. Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia. 2008;52(5):734-44.
2. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2000;85(11):3990-3.
3. The WHO Child Growth Standards <http://www.who.int/childgrowth/en/> [07-14-2014].
4. ABEP, Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério de classificação econômica Brasil, 2012 <http://www.abep.org>.
5. Glanz K, Yaroch AL, Dancel M, Saraiya M, Crane LA, Buller DB, et al. Measures of sun exposure and sun protection practices for behavioral and epidemiologic research. Archives of dermatology. 2008;144(2):217-22.
6. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. The Journal of pediatrics. 1985;107(3):372-6.

7. Tanner JM. Physical growth and development. In: Forfar JO, Arnell CC, editors. Textbook of pediatrics. Churchill, Livingstone, Edinburgh.1978. p. 249-303.

8. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96(7):1911-30.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Artigo

AVALIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES DE VITAMINA D EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

Resumo

Introdução: Concentrações adequadas de vitamina D são indispensáveis para o crescimento ósseo. Atualmente, a prevalência da insuficiência da vitamina D é alta em todo mundo, inclusive em países desenvolvidos. **Objetivo:** O objetivo foi determinar as concentrações séricas de vitamina D em pacientes pediátricos com deficiência de hormônio do crescimento (DGH) em tratamento com hormônio do crescimento recombinante humano (rhGH). **Pacientes e métodos:** Estudo transversal da saúde óssea de 36 pacientes com DGH (75% do sexo masculino) e 45 controles (62,2% do sexo masculino), pareados por idade e gênero, quanto às seguintes variáveis: etnia, exposição à luz solar, nível sócio-econômico, IMC, estágio puberal. Foram realizadas dosagens laboratoriais de cálcio total, fósforo, magnésio, fosfatase alcalina, uréia, creatinina, PTH e 25-OH vitamina D. **Resultados:** A maioria dos pacientes (72,2%) e dos controles (64,5%) apresentava insuficiência (50,0% e 46,7% respectivamente) ou deficiência (22,2% e 17,8%, respectivamente) de vitamina D de acordo com os critérios estabelecidos pela Endocrine Society. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação às concentrações de vitamina D, nem em relação aos parâmetros laboratoriais de metabolismo ósseo. **Conclusões:** Foi encontrada alta prevalência de insuficiência de vitamina D na população estudada. Considerando a importância

da vitamina D para o crescimento das crianças, são necessários mais estudos a respeito da vitamina D em pacientes em tratamento com rhGH para melhor compreensão dessa relação e suas implicações nos resultados do tratamento.

Palavras-chave: hormônio do crescimento, deficiência de hormônio do crescimento, tratamento com rhGH, vitamina D, crescimento, IGF-1

Introdução:

Os principais hormônios responsáveis pela homeostase mineral são o hormônio da paratireóide (PTH) e a forma ativa da vitamina D, a 1,25(OH)₂ vitamina D. O hormônio do crescimento (GH) e o fator de crescimento insulino-símile tipo 1 (IGF-1) são também importantes reguladores do metabolismo ósseo e durante o período pré-puberal são determinantes do crescimento linear, da maturação do esqueleto e da aquisição de massa óssea(1-5). O GH aumenta o limiar renal de absorção de fosfato, um efeito independente do PTH e da ação da vitamina D. Além disso, o GH e a IGF-1 modulam a ação da 21 alfa- hidroxilase e da 24-hidroxilase renais ativando a primeira e inibindo a última, com consequente aumento da produção da forma ativa da vitamina D nos rins. Tais efeitos podem contribuir para a mineralização óssea (3). O acúmulo de massa óssea durante a infância determina o pico de massa óssea que é o principal determinante da osteoporose em idade mais avançada (2). Alguns estudos longitudinais mostraram que o pico de massa óssea em indivíduos saudáveis ocorre entre os 20 e os 35 anos (5,6).

Na DGH o tratamento com hormônio do crescimento humano recombinante (rhGH) visa principalmente a normalização da velocidade de crescimento durante a infância e estatura normal na idade adulta. Outro objetivo do tratamento da DGH é a manutenção da saúde óssea adequada (3).

Dentre os fatores que influenciam a saúde óssea, é fundamental que o paciente com DGH possua concentrações adequadas de vitamina D. Atuando principalmente no duodeno, a forma ativa da vitamina D aumenta a absorção do cálcio e atua nas células ósseas (osteoclastos e osteoblastos) mobilizando o

cálcio (7). A principal fonte de vitamina D é a exposição da pele à luz solar. Suas concentrações sofrem influencia de vários fatores, entre eles: clima, cor da pele, IMC, latitude, estilo de vida. (7-10).

A suplementação com vitamina D mesmo durante a infância está associada ao aumento da densidade mineral óssea (DMO) (5).

De acordo com a demanda de mobilização do cálcio, a síntese de 1,25 (OH) vitamina D é estritamente regulada e estimulada pelo PTH, assim como baixas concentrações de cálcio e fósforo. A síntese de 1,25 (OH) vitamina D é inibida pelo fator de crescimento dos fibroblastos-23 (FGF-23) que é produzido pelos osteócitos e é capaz de atuar como hormônio e de regular tanto a excreção renal do fosfato quanto a ativação da vitamina D (7).

Em condições normais, a 1,25 (OH)₂ vitamina D produzida localmente é usada rapidamente e não cai na circulação. Dessa forma, a concentração plasmática de 1,25 (OH)₂ vitamina D é apenas uma medida da vitamina D derivada dos rins. Em contraste, a dosagem de 25(OH) vitamina D é um bom indicador da vitamina D disponível para ações endócrinas, parácrinas e autócrinas (11).

A deficiência de vitamina D é caracterizada pela baixa mineralização óssea, causando raquitismo nas crianças e osteomalácia nos adultos (7). A deficiência de vitamina D causa hiperparatireoidismo secundário e colabora para a destruição do esqueleto precipitando ou exacerbando a osteopenia e a osteoporose. O aumento do PTH leva a fosfatúria e hipofosfatemia, causando um defeito de mineralização do osteóide (osteomalácia) (10).

Até recentemente havia pouco interesse em se pesquisar as concentrações de vitamina D em pacientes pediátricos. Pensava-se que todos eram suficientes e que somente aqueles pacientes com síndromes má absorptivas estariam em risco

(12). Contudo, mais recentemente aumentou o interesse pela determinação das concentrações de vitamina D e evidenciou-se alta prevalência de insuficiência dessa vitamina em todo o mundo, inclusive em países desenvolvidos (7-10,12-17).

O ponto de corte de vitamina D para diagnóstico laboratorial dessa deficiência ainda é controverso e foi obtido por meio de estudos que analisaram o PTH e a absorção de cálcio no intestino em adultos (12,14). Anteriormente acreditava-se que concentrações abaixo de 10 ng/mL em adultos e crianças confirmavam o diagnóstico de deficiência de vitamina D. Contudo estudos demonstraram que com concentrações de vitamina D entre 11-19 ng/mL o PTH ainda estava elevado, atingindo platô somente com concentrações acima de 20 ng/mL (12). Para otimizar os efeitos da vitamina D no metabolismo do cálcio as concentrações adequadas são aqueles acima de 30 ng/mL (16). Foram sugeridos então, como valores de referência para deficiência, concentrações séricas abaixo de 20 ng/mL e concentrações entre 21-29 ng/mL para insuficiência de vitamina D. No entanto, estudos comprovam que concentrações mais seguras são aquelas entre 30-100ng/mL (7,12,14,16,17).

Até o momento encontramos poucos estudos avaliando o status de vitamina D em pacientes com DGH em tratamento com rhGH. Boot et al (2) dosaram a vitamina D de 57 crianças 2 a 3 anos após início do tratamento com rhGH e encontraram aumento das concentrações de vitamina D após início do uso de rhGh. Recentemente Ciresi et al (18) estudaram 80 crianças com DGH antes e após 1 ano de tratamento com rhGh e encontraram também correlação positiva entre tratamento com rhGh e concentração de vitamina D, além de alta prevalência de insuficiência dessa vitamina na população estudada. Como

concentrações adequadas de vitamina D são indispensáveis para o crescimento, a avaliação desta vitamina pode influenciar a evolução dos pacientes com DGH.

O objetivo deste estudo foi, portanto, avaliar as concentrações de vitamina D em pacientes pediátricos com DGH e comparar as concentrações desta vitamina com aquelas encontradas nos controles.

PACIENTES E MÉTODOS:

Desenho do estudo:

Trata-se de estudo transversal, utilizando uma amostra de conveniência que incluiu pacientes com diagnóstico confirmado de DGH em tratamento e indivíduos saudáveis, pareados por idade e gênero, como grupo controle.

População:

Foram incluídos todos os pacientes entre quatro e 20 anos incompletos, com diagnóstico confirmado de DGH em tratamento com GH, que estavam em acompanhamento regular na unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG) entre abril e setembro de 2013.

O diagnóstico de DGH foi realizado de acordo com critérios rígidos estabelecidos pelas literaturas nacional e internacional (19,20). Todos os pacientes estavam em tratamento regular com GH na dose média de $28 \pm 3,3 \mu\text{g/Kg/dia}$ ($0,62 \pm 0,07 \text{ U/Kg/sem}$), em seis ou sete aplicações, via subcutânea. A dose do GH era ajustada para manter as concentrações de IGF-1 dentro dos valores de referência para a faixa etária e estava de acordo com a dose recomendada para o tratamento da DGH na criança ($25-50 \mu\text{g/Kg/dia}$ ou $0,52-1,05 \text{ U/Kg/sem}$)(20).

Os pacientes que apresentavam outras deficiências hormonais hipofisárias além do déficit de GH estavam recebendo terapia substitutiva adequada há pelo menos seis meses.

Os critérios de exclusão utilizados no estudo foram: não estar em reposição hormonal adequada ou apresentar quaisquer condições que interferissem com o metabolismo ósseo incluindo doenças ósseas congênitas ou adquiridas. A ausência de doença foi determinada por meio de anamnese e exame físico. Foram excluídas as crianças com baixo peso, baixa estatura, sobrepeso ou obesidade, de acordo com as curvas de referência da OMS (21). Também foram excluídas aquelas em uso de medicamentos, incluindo suplementação vitamínica.

Controles:

O grupo controle consistiu de crianças hígdas, pareadas por idade e gênero com o grupo de pacientes, recrutadas de maneira aleatória em escola da rede pública de ensino de Belo Horizonte. A participação no estudo foi voluntária.

Foram excluídas as crianças com baixo peso, baixa estatura, sobrepeso ou obesidade e aquelas em uso de medicamentos, incluindo suplementação vitamínica.

Protocolo do estudo:

A avaliação clínico-laboratorial dos participantes do estudo consistiu de:

- Anamnese dirigida por questionários estruturados com investigação da idade, gênero, história pregressa e atual de doenças, uso de medicações e vitaminas, nível sócio-econômico e hábitos de exposição ao sol (anexo 3).
- Exame físico com mensuração da pressão arterial sistêmica, avaliação da cor da pele, do estágio puberal e realização de antropometria: peso, altura e índice de massa corporal (IMC).

- Coleta de sangue para dosagem de cálcio total, fósforo, magnésio, fosfatase alcalina, uréia, creatinina, 25-OH vitamina D e PTH.

Avaliação clínica e antropométrica:

Dados como a causa da DGH, idade de início, dose e tempo de tratamento com GH, reposição de outras deficiências hormonais hipofisárias e adesão ao tratamento foram obtidos nos prontuários dos pacientes.

A situação sócio-econômica das famílias foi classificada utilizando-se o questionário desenvolvido pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (Critério de classificação econômica Brasil, 2012) (anexo 3)(22). O hábito de exposição à luz solar foi avaliado por questionário específico adaptado (23) (anexo 3). Foi considerada suficiente a exposição ao sol por mais de duas horas por semana (24). O hábito de se proteger do sol (como uso de filtro solar, boné e camiseta com manga que cobre os ombros) também foi avaliado pelo mesmo questionário, com obtenção de escore que variava de 1 a 5. A proteção solar foi considerada suficiente quando o escore era superior a três.

A cor da pele foi estabelecida por exame clínico. Posteriormente, para fins de análise, as cores parda, preta e amarela foram agrupadas em categoria “não-branca”. Os dados antropométricos foram obtidos com o estadiômetro de Harpenden e com balança digital. Os escores-Z de altura e IMC para idade foram obtidos a partir das curvas de referência da OMS(20) utilizando os programas WHO Anthro® (versão 3.2.2) e WHO AnthroPlus® (versão1.0.4). O estágio puberal foi avaliado pelos critérios de Tanner(25).

Coleta e processamento das amostras:

A coleta de sangue foi realizada em veia periférica, entre 7 e 9 horas da manhã, após jejum de 12 horas. Todas as coletas foram realizadas durante o inverno para minimizar variações nas concentrações séricas da vitamina D.

As análises do cálcio total (VR: 8,8-10,8mg/dL), fósforo (VR: 3,7-5,8mg/dL), magnésio (VR: 1,6-2,3mg/dL) e uréia (VR:15,0-36,0mg/dL) foram realizadas pelo método colorimétrico e as de creatinina (VR: 0,5-0,8mg/dL) e fosfatase alcalina (VR: 75-390U/L) pelo método cinético enzimático, todos no aparelho *Vitros 5600*, da *Johnson & Johnson (Rochester, NY, EUA)*. A dosagem do PTH (VR: 15,0-68,3pg/mL) foi feita pelo método de quimioluminescência no aparelho *Architect*, da *Abbott (Chicago, IL, EUA)*. As dosagens da 25-OH vitamina D foram feitas pelo método de quimioluminescência no equipamento *Liaison* da *DiaSorin (Saluggia, Itália)*.

As crianças foram classificadas em relação às concentrações de vitamina D segundo recomendação da *Endocrine Society (2011)*(16) em suficientes, quando a concentração de vitamina D estava acima de 30 ng/mL, insuficientes, quando a concentração estava entre 20 e 29 ng/mL e deficientes se a concentração estava abaixo de 20 ng/mL.

Análise estatística:

As variáveis quantitativas foram descritas como média e desvio padrão (DP) quando tinham distribuição normal e mediana e intervalo interquartil (IQR=Q3-Q1) quando não tinham distribuição normal. A normalidade das variáveis foi verificada pelo teste de Shapiro Wilk. As comparações das variáveis quantitativas foram realizadas por meio do teste T de Student (quando tinham distribuição normal) e teste de Mann Whitney (distribuição não normal).

As variáveis qualitativas foram expressas em frequências absolutas e porcentagem. As comparações entre os grupos foram realizadas pelos testes Qui-quadrado de Pearson Assintótico (quando 20% dos valores esperados estavam entre 1 e 5 e 80% maiores ou iguais a 5) e Qui-quadrado de Pearson Exato (quando mais do que 20% dos valores esperados estavam entre 1 e 5).

Para análise de correlação entre as variáveis quantitativas do estudo, utilizou-se teste de correlação de Spearman já que não tinham distribuição normal.

O nível de significância utilizado foi de 0,05. Toda a análise estatística foi realizada no software SPSS, versão 20.0.

Aspectos éticos:

O Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG aprovou o estudo e todos os participantes da pesquisa e seus responsáveis assinaram o TCLE após esclarecimento sobre a natureza do estudo por meio da leitura e análise do termo de consentimento livre e esclarecido. Além disso, após os resultados da avaliação clínico-laboratorial, todas as crianças foram orientadas a manter hábitos de vida saudáveis (ingestão adequada de cálcio, exposição adequada ao sol e prática regular de atividade física).

Resultados

Foram estudadas 81 crianças e adolescentes: 36 com DGH, dos quais, 9 do sexo feminino (25%) e 27 (75%) do sexo masculino com idade média de $12,3 \pm 4,3$ anos e 45 controles, sendo 17 do sexo feminino (37,8%) e 28 (62,2%) do sexo masculino com idade média de $12,2 \pm 4,1$ anos. Os grupos foram similares, exceto para as variáveis altura, Z de altura, IMC, Idade altura e idade óssea (tabela 1).

Tabela 1: Comparação dos parâmetros sociodemográficos e antropométricos entre o grupo com DGH e o grupo controle.

| Parâmetros | DGH n=36 | Controle n=45 | Valor p |
|-----------------------------------|--------------|---------------|-------------|
| Idade (anos) [#] | 12,3 ± 4,3 | 12,2 ± 4,1 | 0,939 (1) |
| Idade altura (anos) [#] | 9,6 ± 3,5 | 12,3 ± 4,1 | 0,003 (1) |
| Idade óssea (anos)* | 9,2 (7,8) | 11,5 (7,5) | 0,049 (2) |
| Gênero** | | | |
| Feminino | 9 (25,0) | 17 (37,8) | 0,221 (3) |
| Masculino | 27 (75,0) | 28 (62,2) | |
| Classe socioeconômica** | | | |
| A2 + B1 + B2 | 12 (33,3) | 22 (48,9) | 0,159 (3) |
| C1 + C2 + D | 24 (66,7) | 23 (51,1) | |
| Raça** | | | |
| Branca | 9 (25) | 13 (28,9) | 0,696 (3) |
| Não Branca | 27 (75) | 32 (71,1) | |
| Dados antropométricos | | | |
| Peso (Kg) [#] | 39,9 ± 13,7 | 35,5 ± 13,2 | 0,149 (1) |
| Altura (cm) [#] | 136,2 ± 20,8 | 149,2 ± 20,5 | 0,006 (1) |
| Altura (Z) [#] | -1,93 ± 1,69 | 0,12 ± 0,92 | <0,0001 (1) |
| IMC (Z) [#] | -0,04 ± 1,5 | -0,49 ± 0,78 | 0,107 (1) |
| Estágio puberal (Tanner)** | | | |
| 1 | 20 (55,6) | 16 (35,6) | 0,198 (3) |
| 2-3 | 6 (16,7) | 11 (24,4) | |
| 4-5 | 10 (27,8) | 18 (40,0) | |

DGH: Deficiência de hormônio do crescimento; IMC: índice de massa corporal.

[#] Valores expressos em média e desvio-padrão; (1) Teste T;

* Valores expressos em mediana e intervalo interquartil; (2) Teste de Mann Whitney;

**Valores expressos em número e porcentagem; (3) Teste Qui-quadrado de Pearson Assintótico.

Entre os pacientes com DGH, 8(22,2%) apresentavam DGH isolada e 28(77,8%) apresentavam outras deficiências associadas. Como não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, os mesmos foram analisados em conjunto.

A idade média de início de tratamento foi de $7,86 \pm 4,79$ anos, sendo que a maioria era aderente ao tratamento (82,9%) com dose média de $28 \pm 3,3$ µg/Kg/dia ($0,62 \pm 0,07$ U/Kg/sem) de GH. A mediana de tempo de uso de GH foi de 3,7 (4,60) anos.

As características laboratoriais dos dois grupos eram similares em relação aos parâmetros de metabolismo ósseo, estando dentro dos valores de referência (tabela 2).

TABELA 2 – Parâmetros de metabolismo ósseo de 36 crianças com DGH 45 e controles

| Variáveis | DGH n=36 | Controle n=45 | Valor –p |
|---------------------------------------|----------------|----------------|----------|
| Cálcio [#] (ng/dL) | 9,95 ± 0,36 | 9,83 ± 0,34 | 0,146 |
| Fósforo [#] (mg/dL) | 5,31 ± 0,55 | 5,17 ± 0,80 | 0,369 |
| Magnésio [#] (mg/dL) | 2,00 ± 0,17 | 2,00 ± 0,16 | 0,928 |
| Fosfatase Alcalina [#] (U/L) | 211,78 ± 60,48 | 202,53 ± 87,40 | 0,591 |
| Uréia [#] (mg/dL) | 23,69 ± 7,78 | 25,07 ± 5,2 | 0,346 |
| Creatinina*(mg/dL) | 0,56 (0,17) | 0,55 (0,27) | 0,280 |
| 25 OH vitamina D*(ng/mL) | 23,00 (11,00) | 26,00 (10,0) | 0,458 |
| PTH*(pg/mL) | 51,30 (23,20) | 42,90 (29,20) | 0,425 |

[#] Valores expressos em média e desvio-padrão; comparação pelo Teste T;

* Valores expressos em mediana e intervalo interquartil; comparação pelo Teste de Mann Whitney;

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação às concentrações de vitamina D. A maioria dos controles e dos pacientes apresentava insuficiência (entre 20 e 29 ng/mL) ou deficiência (< 20 ng/mL) dessa vitamina de acordo com os critérios estabelecidos pela Endocrine Society (tabela 3).

TABELA 3 – Concentrações de vitamina D (ng/mL) de 36 crianças com DGH e 45 controles

| Variáveis | DGH* n=36 | Controle* n=45 | Valor –p** |
|------------|--------------|-------------------|------------|
| 25OH VIT D | | | |
| ≥ 30 | 10 (27,8) | 16 (35,5) | 0,768 |
| 20-29 | 18 (50,0) | 21 (46,7) | |
| <20 | 8 (22,2) | 8 (17,8) | |

* número de crianças (porcentagem); ** Teste Qui-quadrado de Pearson Assintótico

Houve correlação positiva e significativa entre as concentrações de vitamina D e o tempo de uso de GH no grupo com DGH ($r=0,369$, $p=0,027$).

A exposição ao sol foi adequada segundo os critérios adotados e não foi diferente entre os grupos dos controles e pacientes. Contudo, as medidas de proteção solar

eram adotadas mais frequentemente pelos doentes, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos (tabela 4).

Houve correlação positiva entre horas por semana de exposição solar e concentrações séricas de 25 OH vitamina D, entre todos os participantes do estudo ($r=0,279$; $p=0,012$).

TABELA 4- Hábitos de exposição ao sol de 36 crianças com DGH e 45 controles

| Variáveis | DGH n=36 | Controle n=45 | Valor -p |
|--|---------------|---------------|-----------|
| Exposição ao sol (horas totais por semana) * | 13,00 (13,00) | 13,00 (12,00) | 0,527 (2) |
| Suficiência de exposição ao sol*** | | | |
| SIM (%) | 35 (97,2) | 39 (86,7) | 0,125 (4) |
| NÃO (%) | 1 (2,8) | 6 (13,3) | |
| Escore de medida de proteção solar# | 2,99 ± 0,69 | 2,49 ± 0,60 | 0,001 (1) |
| Adoção de medidas de proteção solar (> 3 sim) ** | | | |
| SIM (%) | 15 (41,7) | 7 (15,5) | 0,009(3) |
| NÃO (%) | 21 (58,3) | 38 (84,5) | |

Valores expressos em média e desvio-padrão; (1) Teste T;

* Valores expressos em mediana e intervalo interquartil; (2) Teste de Mann Whitney;

**Valores expressos em número e porcentagem; (3) Teste Qui-quadrado de Pearson Assintótico;

***Valores expressos em número e porcentagem;(4) Teste de Qui-quadrado de Pearson Exato.

DISCUSSÃO

No presente estudo foi encontrada alta prevalência de insuficiência de vitamina D na população estudada de crianças com DGH e nos controles. A tendência de baixas concentrações dessa vitamina tem sido descrita em diversas populações, inclusive em estudos realizados no Brasil (26).

Dentre os fatores relacionados a este achado pode-se ressaltar os hábitos de vida adotados pelas crianças e adolescentes na atualidade, incluindo pouco tempo de atividade física e recreativa ao ar livre e muitas horas por dia gastas em atividades ao abrigo da luz solar (15,16). Além disso, a prática da fortificação de alimentos com vitamina D não é habitual no Brasil e os alimentos fortificados não são utilizados de rotina pela maioria dos pacientes pediátricos brasileiros (26).

Outro aspecto relacionado à produção de vitamina D é o tempo de exposição da pele à luz do sol necessário para produção e manutenção de quantidades suficientes dessa vitamina, que ainda é controverso. Este tempo pode variar de acordo com a superfície corporal exposta, a pigmentação da pele, o uso de filtro solar, a hora do dia em que ocorre a exposição à luz solar, a latitude, dentre outros fatores (15,16,24,27).

Estudos com gêmeos mostraram que a predisposição genética determina até 80% do pico de massa óssea, enquanto os 20% restantes são modulados por fatores ambientais e pela ação dos hormônios sexuais durante a puberdade (5).

Há, portanto, uma estreita faixa para atuação e fica clara a importância de se estimular a exposição à luz solar, respeitando, sempre que possível, as medidas de fotoproteção, que foram pouco adotadas pelos pacientes e controles.

Ainda em relação à fotoproteção, os pacientes adotaram medidas para se proteger do sol com mais frequência. Uma hipótese para este fato poderia ser o maior cuidado com a saúde geral dessas crianças que estão em uso contínuo de medicamentos e em contato constante com profissionais de saúde. Observou-se, portanto, que as crianças com DGH apresentaram o mesmo tempo de exposição ao sol, mas se protegeram mais. Foi observado também que embora sem diferença significativa, maior proporção de crianças sem DGH apresentavam concentrações ótimas de vitamina D em relação aos pacientes com DGH (35,5% x 27,8%) e menor proporção de deficiência da vitamina (17,8% x 22,2%) respectivamente.

Um ponto que ainda dificulta a avaliação das crianças é a discussão quanto ao ponto de corte ideal para se definir suficiência de vitamina D, especialmente na população pediátrica. Mas, segundo as orientações mais recentes do IOM, uma concentração sérica de vitamina D de 20 ng/mL supre as necessidades de 97,5% da

população (28). De acordo com esse critério teríamos na população estudada um maior nível de suficiência de vitamina D: 77,8% dos DGH e 82,8% dos controles. Ainda assim, um percentual não desprezível de pacientes com DGH não teria concentrações adequadas de vitamina D para seu metabolismo ósseo. Há relatos sugerindo que para otimização dos efeitos da vitamina D no metabolismo do cálcio as concentrações adequadas são aquelas acima de 30 ng/mL(9,19). A escolha dos critérios da Endocrine Society (16) para avaliação da suficiência de vitamina D no presente estudo, deveu-se ao fato de esta publicação ter levado em consideração tanto a concentração de vitamina D necessária para atingir o platô de PTH, quanto para melhorar a absorção intestinal de cálcio em adultos, resultando num critério mais rigoroso.

As concentrações do PTH, outro hormônio responsável pela homeostase mineral e estreitamente ligado às concentrações de vitamina D foram semelhantes e dentro dos valores de referência em ambos os grupos estudados. Já foi relatado que uma concentração adequada de vitamina D é aquela capaz de suprimir a secreção do PTH (7). Em adultos, um platô na supressão do PTH ocorre quando a vitamina D atinge concentração de 30 ng/mL. Contudo, individualmente, ocorre grande variação da concentração de vitamina D considerada adequada para não aumentar a secreção do PTH (7). Este achado poderia explicar as concentrações normais de PTH encontradas em nosso estudo, mesmo nos pacientes e controles com concentrações inadequadas de vitamina D. Além disso, em crianças, um PTH elevado poderia não indicar concentração inadequada de vitamina D e estar relacionado a aumento da absorção do cálcio (7).

São poucos os relatos avaliando as concentrações de vitamina D em pacientes com DGH em tratamento com rhGH.

No estudo realizado por Boot et al (2) com 57 crianças antes e após 2 a 3 anos de tratamento com rhGH foi observado aumento das concentrações de 1,25 (OH)₂ vitamina D após administração do rhGH, enquanto o cálcio e o PTH não sofreram mudanças. Eles encontraram também correlação positiva entre aumento das concentrações de 1,25 (OH)₂ vitamina D e DMO, sugerindo que a influência positiva do uso de rhGH na DMO poderia ser em parte mediada pelo aumento da 1,25 (OH)₂ vitamina D.

Ekbote et al (29) estudaram a DMO e o metabolismo ósseo, incluindo as concentrações de 25 OH vitamina D, de 31 crianças que estavam há 1 ano em tratamento com rhGH e observaram que 97 % destas crianças apresentavam concentração de 25 OH vitamina D abaixo de 20 ng/mL, ou seja, insuficiência dessa vitamina. Além disso, todas as crianças apresentavam hipocalcemia e 30% delas apresentavam aumento de PTH. Após 1 ano de tratamento, os pacientes passaram a receber rhGH associado a suplementação de cálcio e vitamina D por mais 1 ano. Ocorreu aumento das concentrações de cálcio e vitamina D, sendo que 97% dos pacientes passou a apresentar concentração de 25 OH vitamina D > 20ng/mL. Houve aumento do conteúdo mineral ósseo (CMO) no segundo ano de tratamento. Os autores sugerem que a suplementação de cálcio e vitamina D em pacientes com DGH com baixas concentrações destes parâmetros pode ser uma boa estratégia para aumentar a ação do GH no crescimento e também no CMO.

Recentemente, Ciresi et al (18) estudaram 80 crianças italianas com DGH antes e após 1 ano de tratamento com rhGH. Antes do início do tratamento com rhGH, 35% apresentavam insuficiência e 40% deficiência de vitamina D. Houve correlação das concentrações de GH e de vitamina D basais. Após 1 ano de tratamento com rhGH houve aumento das concentrações de vitamina D, com diminuição dos níveis de

insuficiência e deficiência para 31 e 19% respectivamente. Segundo os autores, este achado confirma o papel do GH em aumentar as concentrações de vitamina D. Os autores afirmam ainda que, até o momento, não há consenso sobre o estado de suficiência de vitamina D na população pediátrica com DGH e que o tema permanece controverso.

Tem sido observado um aumento das concentrações de vitamina D após início do tratamento com rhGH em vários estudos. Um dos mecanismos propostos para o aumento das concentrações de 25 OH vitamina D durante o tratamento com rhGH seria o aumento da atividade da 1 alfa-hidroxilase renal sob o estímulo do IGF-1 aumentando a produção dessa vitamina (2,18).

Mesmo assim, as concentrações de 25 OH vitamina D nos estudos realizados por Ekbote et al (29) e Ciresi et al(18) permaneciam inadequadas após 1 ano de tratamento com rhGH, ou seja, o tratamento com rhGH não aumentou de forma suficiente as concentrações da vitamina.

Apesar do aumento, ainda havia uma prevalência relativamente alta de deficiência de vitamina D e, por esse motivo, as crianças com DGH poderiam se beneficiar da dosagem e, se necessário, da reposição dessa vitamina.

Nosso estudo reforça essa conclusão já que observamos baixa concentração de vitamina D em pacientes com DGH em tratamento, de maneira semelhante à relatada em outros estudos.

A prevalência de insuficiência de vitamina D na população pediátrica com DGH é relatada de forma semelhante em diversas populações, independente dos estudos terem sido realizados em populações diferentes da nossa, tanto em relação à etnia, quanto ao nível sócio econômico e latitude, dentre outros. Sendo assim, é possível que a deficiência de vitamina D nas crianças com DGH independa destes fatores,

que poderiam atuar como fatores de confusão nessa avaliação. Por outro lado, o achado de deficiência de vitamina D foi similar em pacientes e controles, no presente estudo.

Estima-se que mais de 1 bilhão de pessoas possuam deficiência de vitamina D (9,10,12). Mesmo crianças que vivem em clima subtropical, em países como o Brasil e a Costa Rica, estão em risco de deficiência de vitamina D(9,26). Isto ocorre principalmente devido à exposição solar inadequada e à fortificação insuficiente dos alimentos com a vitamina (10). Uma possível explicação para o achado de concentrações insuficientes de vitamina D em pacientes com DGH e controles como ocorreu aqui seria, portanto, a alta prevalência de insuficiência dessa vitamina, atualmente relatada.

Levando em consideração a importância dessa vitamina para a saúde óssea e para os efeitos do GH através do sistema GH-IGF-1, é possível que a avaliação dos níveis de vitamina D em pacientes candidatos ou em uso de GH possa ser considerada. Atualmente o rastreamento universal dos níveis de vitamina D não é recomendado (16).

No entanto, de acordo com os achados do nosso trabalho, o grupo de crianças com DGH poderia ser considerado de risco, o que justificaria essa avaliação.

Apesar da influência genética ser o principal fator determinante da massa óssea, apenas os fatores ambientais como a dieta, atividade física e estilo de vida podem ser modificados para otimizar a aquisição de massa óssea na infância (5).

Sendo assim, é indispensável que os pacientes pediátricos em tratamento com rhGH mantenham hábitos saudáveis incluindo frequência adequada de exposição à luz solar com adequada proteção. É possível que este estímulo resulte num

metabolismo ósseo saudável que é fundamental para a resposta adequada ao tratamento com rhGH (18).

CONCLUSÃO

Este estudo mostrou uma alta prevalência de insuficiência de vitamina D em pacientes com DGH, similar aos controles, mas provavelmente relacionada aos achados atuais na população em geral. Considerando a importância da vitamina D para o crescimento das crianças, e para que o tratamento com rhGH resulte em adequada saúde óssea, deve ser estimulada a manutenção de hábitos saudáveis de exposição à luz solar e considerada a avaliação dos níveis de vitamina D em pacientes candidatos ou em uso desse hormônio.

São necessários mais estudos a respeito da vitamina D em pacientes em tratamento com rhGH para melhor compreensão dessa relação e suas implicações nos resultados do tratamento.

Referências:

1. Martinelli CE Jr, Custodio RJ, Aguiar-Oliveira MH. Fisiologia do eixo GH-Sistema IGF-1. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52 (5):717-25
2. Boot AM, Engels MAMJ, Boerma GJM, Krenning EP and de Muinck Keizer-Scharma SMPF. Changes in bone mineral density, body composition and lipid metabolism during growth hormone (GH) treatment in children GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997. 82;2423-28
3. Giustina A, Mazziotti G and Canalis E. Growth Hormone, Insulin-like factors, and the skeleton. *Endocr Rev.* 2008. 29(5);535-59
4. Zofkova I. Pathophysiological and clinical importance of insulin-like growth factor I with respect to bone metabolism. *Physiol Res.* 2003. 52;657-79
5. Davis JH, Evans BAJ, Gregory JW. Bone Mass acquisition in healthy children. *Arch Dis Child.* 2004. 90;373-78
6. Ohlsson C, Bengtsson B, Isaksson OGP, Andreassen TT and Slootweg MC. Growth Hormone and bone. *Endocr Rev.* 1998. 19(1);55-79
7. Thacher TB, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2011. 86(1);50-60
8. Holick MF. The Vitamin D Deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanism of action. *Mol Aspects Med.* 2008. 29(6):361-68
9. Gilbert Diamond D et al. Vitamin D and anthropometric indicators of adiposity in school age children: a prospective study. *Am J Clin Nutr.* 2010. 92;1446-51
10. Holick MF. Deficiency of sunlight and vitamin D. *BMJ.* 2008. 336;1318-9
11. Ameri P et al. Interactions between vitamin D and IGF-1: from physiology to clinical practice. *Clin Endocrinol.* 2013. 79;457-63

12. Holick MF. The D-lemma: To screen or not to screen for 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Clinical Chem*. 2010. 56(5):729-31
13. Dong Y et al. Low 25-hydroxyvitamin d levels in adolescents: race, season, adiposity, physical activity, and fitness. *Pediatrics*. 2010. 125;1104-11
14. Greer FR et al. Defining Vitamin D deficiency in children: Beyond 25-OH Vitamin D serum concentrations. 2009. *Pediatrics*. 124; 1471-73
15. Misra M et al. Vitamin D Deficiency in children and its management: Review of current Knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008. 122;398-417
16. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(7):1911-30.
17. Mansbach JM et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: Do children need more vitamin D? *Pediatrics*. 2009. 124;1404-09
18. Ciresi A, Ciccio F, Giordano C. High prevalence of hypovitaminosis D in Sicilian children affected by growth hormone deficiency and its improvement after 12 months of replacement treatment. *J Endocrinol Invest*. 2014.37;631-38
19. Paula LP, Czepielewski MA. [Evaluating diagnosis methods on childhood GH (DGH) deficiency: IGFs, IGFbps, releasing tests, GH rhythm and image exams]. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2008;52(5):734-44.
20. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(11):3990-3.

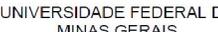
21. The WHO Child Growth Standards <http://www.who.int/childgrowth/en/> [07-14-2014].
22. ABEP, Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério de classificação econômica Brasil, 2012 <http://www.abep.org>.
23. Glanz K, Yaroch AL, Dancel M, Saraiya M, Crane LA, Buller DB, et al. Measures of sun exposure and sun protection practices for behavioral and epidemiologic research. *Archives of dermatology*. 2008;144(2):217-22.
24. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. *The Journal of pediatrics*. 1985;107(3):372-6.
25. Tanner JM. Physical growth and development. In: Forfar JO, Arnell CC, editors. *Textbook of pediatrics*. Churchill, Livingstone, Edinburgh.1978. p. 249-303.
26. Peters BSE, Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of Vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab* 2009.54;15-21
27. Holick MF, Wacker M, Sunlight and vitamin D a global perspective for health. *Dermato-Endocrinology* 2013;5(1):51-108
28. Institute of Medicine Food and Nutrition Board. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Washington D.C.: The National Academies Press, 2011
29. Ekbote V, Khadilkar A, Chipionkar S, Mughal Z, Khadilkar V. Enhanced effect of zinc and calcium supplementation on bone status in growth hormone-deficient children treated with growth hormone: a pilot randomized controlled trial. *Endocrine*. 2013;43(3):686-95.

ANEXOS

ANEXO 1 - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa - COEP

| | |
|--|--|
|   | |
| PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP | |
| DADOS DO PROJETO DE PESQUISA | |
| Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA SAÚDE ÓSSEA DE CRIANÇAS COM DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO PELA ULTRASSONOGRAFIA ÓSSEA QUANTITATIVA E SUA RELAÇÃO COM OS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D. | |
| Pesquisador: Ivani Novato Silva | |
| Área Temática: | |
| Versão: 2 | |
| CAAE: 05809312.7.0000.5149 | |
| Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG | |
| Patrocinador Principal: Financiamento Próprio | |
| DADOS DO PARECER | |
| Número do Parecer: 327.308 | |
| Data da Relatoria: 02/07/2013 | |
| Apresentação do Projeto: | |
| Trata-se de um estudo clínico, longitudinal, prospectivo e controlado. As crianças com DGH e os controles serão submetidos à avaliação clinicolaboratorial e comparados no início do estudo em relação aos seguintes parâmetros: | |
| -Peso, altura, IMC; o estágio puberal (comparados aos dados da OMS) | |
| -Idade óssea (pelo método de Creulich and Pyle) | |
| -Ultrassom ósseo quantitativo | |
| -Dosagens de IGF 1, cálcio, fósforo, magnésio, fosfatase alcalina, PTH, 25OH vitamina D e osteocalcina (marcador de formação óssea) no sangue | |
| -Dosagens de cálcio, creatinina e telopeptídeo N-terminal do colágeno tipo 1 (marcador de reabsorção óssea) em amostra única de urina | |
| Serão investigados os hábitos de vida das crianças, por meio de questionários aplicados na consulta inicial. A ingestão média diária de cálcio será calculada utilizando-se o software DietPro, após aplicação de um questionário quantitativo de frequência alimentar validado. A classificação donível de atividade física será realizada após aplicação do questionário internacional de atividade física (IPAC). A exposição à luz solar será avaliada por questionário elaborado pelos próprios pesquisadores. A cor da pele será registrada Idade ao diagnóstico, tempo de tratamento, reposição | |
| <p>Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S/1 2005 Rainiro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901 UF: MG Município: BELO HORIZONTE E-mail: coep@prpq.ufmg.br Telefone: (31)3409-4592</p> | |

Página 01 de 01

| | |
|--|--|
|   | |
| UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS | |
| <small>Continuação do Parecer: 327.308</small> | |
| <p>de outras deficiências hormonais hipofisárias e a causa da doença serão obtidos dos prontuários médicos. Todas as crianças serão orientadas para a manutenção de aporte adequado de cálcio. As crianças com DGH detectadas com deficiência de vitamina D receberão suplementação oral da vitamina. As crianças deficientes em vitamina D do grupo controle serão excluídas do estudo e serão encaminhadas para acompanhamento adequado.</p> <p>O Ultrassom ósseo quantitativo será realizado sempre pelo mesmo observador na Clínica CEU Diagnósticos utilizando-se o aparelho DBM Sonic Bone Profiler, Model BP01, IGEA Clinical Biophysics, Carpi, Modena, Itália. Os parâmetros que medem a densidade mineral óssea serão avaliados segundo o protocolo padrão do fabricante, na metáfise distal das falanges proximais da mão não dominante, nos dedos II a V. O sistema de medida deste equipamento é constituído de um compasso que acopla dois transdutores de 12 mm de diâmetro cada, um emissor e outro receptor, com alta precisão, de cerca de 0,02 milímetros. Estes transdutores serão posicionados na superfície lateral de cada dedo, emitindo ondas sonoras de 1,25 MHz, que rastrearão as trabéculas ósseas. O equipamento fará automaticamente as medidas de velocidade, amplitude e tempo de transmissão das ondas sonoras pelo osso. Os parâmetros ADSoS (amplitude-dependent speed of sound) e BTT (bone transmission time) serão fornecidos a partir da média de 96 aquisições dos quatro dedos. Estes parâmetros serão correlacionados com a idade, estatura, peso e estágio puberal dos pacientes e serão expressos em percentis.</p> <p>Objetivo da Pesquisa:</p> <p>Objetivo Primário: Avaliar a saúde óssea de crianças com deficiência de hormônio do crescimento durante o intervalo de um ano de tratamento com o hormônio do crescimento, por meio do ultrassom ósseo quantitativo (USQ) e marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo.</p> <p>Objetivo Secundário: Correlacionar os achados da saúde óssea dessas crianças com as características clínicas, laboratoriais e terapêuticas: dados antropométricos, a velocidade de crescimento, os marcadores de reabsorção e formação ósseas e as concentrações séricas de 25OH vitamina D.</p> <p>Avaliação dos Riscos e Benefícios: Estão previstos e descritos no projeto, bem como sua minimização.</p> | |
| <p>Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S/1 2005 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901 UF: MG Município: BELO HORIZONTE E-mail: coep@prpq.ufmg.br Telefone: (31)3409-4592</p> | |

Página 02 de 04

Continuação do Parecer: 327.308

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante e metodologia detalhada. Em 26/06/2013 solicitação de adendo ao projeto que pede a inclusão do exame de densitometria óssea.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão presentes:

- Protocolo de pesquisa (instrumentos de coleta de dados)
- TCLES segundo faixa etária e grupo pesquisado (controle e caso)
- Registro na DEPE/HC
- Parecer da Câmara Departamental
- Anuência escola
- Anuência da Unidade Funcional responsável no HC/UFMG
- Adendo ao projeto que pede a inclusão do exame de densitometria óssea.

Recomendações:

O projeto de pesquisa em questão AVALIAÇÃO DA SAÚDE ÓSSEA DE CRIANÇAS COM DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO PELA ULTRASSONOGRAFIA ÓSSEA QUANTITATIVA E SUA RELAÇÃO COM OS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D solicita inclusão do exame de densitometria óssea.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos pela aprovação do adendo ao projeto "AVALIAÇÃO DA SAÚDE ÓSSEA DE CRIANÇAS COM DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO PELA ULTRASSONOGRAFIA ÓSSEA QUANTITATIVA E SUA RELAÇÃO COM OS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D" da pesquisadora Ivani

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado o adendo conforme parecer.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2ª Ad Sl 2005
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Página 03 de 04

Continuação do Parecer: 327.308

BELO HORIZONTE, 05 de Julho de 2013

Assinado por:
Maria Teresa Marques Amaral
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2ª Ad Sl 2005
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Página 04 de 04

ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO SEGUNDO ARTIGO IV DA RESOLUÇÃO NÚMERO 196 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE DE 10 DE OUTUBRO DE 1996

A) Informações aos pacientes (de 7 a 12 anos)

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa que estamos realizando para aumentar o conhecimento sobre a saúde óssea de crianças e adolescentes com deficiência de hormônio do crescimento.

Atualmente, estão sendo publicadas pesquisas científicas que demonstram que pacientes com esta doença podem apresentar alterações ósseas. A pesquisa que estamos realizando tem o objetivo de esclarecer melhor o desenvolvimento e evolução dessas alterações e se elas já estão presentes em você. Se você concordar em participar, será realizada uma consulta médica e uma única coleta de sangue e urina no início e no final da pesquisa para a realização de alguns exames laboratoriais, como os que você já realiza habitualmente para o seu controle. Os riscos relacionados à coleta de sangue são baixos e incluem: desconforto ou dor mínima durante o procedimento, formação de equimose (mancha roxa) transitória, inchaço e infecção locais e flebite (inflamação da veia). Será realizada também uma ultrassonografia óssea nos dedos das mãos para avaliação das características do osso. A consulta médica e os exames serão previamente agendados com você.

A detecção precoce de alguma alteração nos exames clínicos, laboratoriais ou ultrassonográficos permite a tomada de medidas de prevenção e em alguns casos de tratamento de problemas com a saúde do osso e com os níveis de vitamina D no sangue. Se alguma alteração for detectada você será orientado (a) para o seu tratamento e controle.

Caso você não queira participar, continuará a receber toda a atenção e o tratamento a que você já está acostumado (a). Você poderá, também, desistir de participar a qualquer momento e isso não lhe causará nenhum problema.

B) Declaração de termo de consentimento pós-informação.

Declaro que fui suficientemente informado (a) a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza, riscos e benefícios dos exames citados.

Concordo em participar da pesquisa e consinto que seja feita a consulta médica, a coleta de sangue e de urina para realização dos exames laboratoriais e a ultrassonografia dos ossos dos dedos das mãos.

Declaro ainda, concordar com a minha participação nesta pesquisa, não tendo recebido nenhum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento da mesma, se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados, sem prejuízo para o meu acompanhamento pela equipe médica.

Recebi as informações sobre a pesquisa e, depois de ter tirado todas as dúvidas, dou permissão para o exame clínico, laboratorial e ultrassonográfico.

Assinaturas:

Pai:

Mãe:

Paciente:

Local e Data: Belo Horizonte, _____ de _____ de 20 _____

Pesquisadoras responsáveis :

Dra Ana Luiza Andrade Aragão

Tel: (31) 3295-4560 ou (31) 8458-9443- Disponível para ligações a cobrar

Dra Isabela Leite Pezzuti

Tel: (31) 3224-0681 ou (31) 9197-0570- Disponível para ligações a cobrar

Dra Ivani Novato Silva

Tel (31) 34099773

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6627

Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG

CEP: 31270-901

Fone: (31) 34094592

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO SEGUNDO ARTIGO IV DA RESOLUÇÃO NÚMERO 196 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE DE 10 DE OUTUBRO DE 1996

A) Informações aos pacientes (de 13 a 17 anos e maiores de 18 anos)

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa que estamos realizando para aumentar o conhecimento sobre a saúde óssea de crianças e adolescentes com deficiência de hormônio do crescimento.

Atualmente, estão sendo publicadas pesquisas científicas que demonstram que pacientes com esta doença podem apresentar alterações ósseas. A pesquisa que estamos realizando tem o objetivo de esclarecer melhor o desenvolvimento e evolução dessas alterações e se elas já estão presentes em você. Se você concordar em participar, será realizada uma consulta médica e uma única coleta de sangue e urina no início e no final da pesquisa para a realização de alguns exames laboratoriais, como os que você já realiza habitualmente para o seu controle. Os riscos relacionados à coleta de sangue são baixos e incluem: desconforto ou dor mínima durante o procedimento, formação de equimose (mancha roxa) transitória, inchaço e infecção locais e flebite (inflamação da veia). Será realizada também uma ultrassonografia óssea nos dedos das mãos para avaliação das características do osso. A consulta médica e os exames serão previamente agendados com você.

A detecção precoce de alguma alteração nos exames clínicos, laboratoriais ou ultrassonográficos permite a tomada de medidas de prevenção e em alguns casos de tratamento de problemas com a saúde do osso e com os níveis de vitamina D no sangue. Se alguma alteração for detectada você será orientado (a) para o seu tratamento e controle.

Caso você não queira participar, continuará a receber toda a atenção e o tratamento a que você já está acostumado (a). Você poderá, também, desistir de participar a qualquer momento e isso não lhe causará nenhum problema.

B) Declaração de termo de consentimento pós-informação.

Declaro que fui suficientemente informado (a) a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza, riscos e benefícios dos exames citados.

Concordo em participar da pesquisa e consinto que seja feita a consulta médica, a coleta de sangue e de urina para realização dos exames laboratoriais e a ultrassonografia dos ossos dos dedos das mãos.

Declaro ainda, concordar com a minha participação nesta pesquisa, não tendo recebido nenhum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento da mesma, se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados, sem prejuízo para o meu acompanhamento pela equipe médica.

Recebi as informações sobre a pesquisa e, depois de ter tirado todas as dúvidas, dou permissão para o exame clínico, laboratorial e ultrassonográfico.

Assinatura:

Paciente:

Local e Data: Belo Horizonte, _____ de _____ de 20 ____

Pesquisadoras responsáveis :

Dra Ana Luiza Andrade Aragão

Tel: (31) 3295-4560 ou (31) 8458-9443- Disponível para ligações a cobrar

Dra Isabela Leite Pezzuti

Tel: (31) 3224-0681 ou (31) 9197-0570- Disponível para ligações a cobrar

Dra Ivani Novato Silva

Tel (31) 34099773

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6627

Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG

CEP: 31270-901

Fone: (31) 34094592

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO SEGUNDO ARTIGO IV DA RESOLUÇÃO NÚMERO 196 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE DE 10 DE OUTUBRO DE 1996

A) Informações aos pais ou responsáveis (pais de crianças com menos de 6 anos ou de adolescentes entre 13 e 17 anos)

Seu filho (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa que estamos realizando para aumentar o conhecimento sobre a saúde óssea de crianças e adolescentes com deficiência de hormônio do crescimento.

Atualmente estão sendo publicadas pesquisas científicas que demonstram que pacientes com esta doença podem apresentar alterações ósseas. A pesquisa que estamos realizando tem o objetivo de esclarecer melhor sobre o aparecimento dessas alterações e se elas já estão presentes em seu filho (a). Se você concordar em participar, serão realizadas uma consulta médica e coletas de sangue e urina no início e ao final da pesquisa para a realização de alguns exames laboratoriais, como os que são realizados habitualmente para controle dele (dela). Os riscos relacionados à coleta de sangue são baixos e incluem: desconforto ou dor mínima durante o procedimento, formação de equimose (mancha roxa) transitória, inchaço e infecção locais e flebite (inflamação da veia). Será

realizada também uma ultrassonografia nos ossos dos dedos da mão. A consulta médica e os exames serão previamente agendados com você.

A detecção precoce de alguma alteração nos exames clínicos, laboratoriais ou ultrassonográficos permite a tomada de medidas de prevenção e em alguns casos de tratamento de problemas com a saúde do osso e com os níveis de vitamina D no sangue. Se alguma alteração for detectada você será orientado (a) para o tratamento e controle do seu filho (a).

Caso você ou filho (a) não queiram participar, continuarão a receber toda a atenção e o tratamento a que já estão acostumados (as). Você poderá, também, desistir de participar a qualquer momento e isso não causará nenhum problema para seu filho (a).

B) Declaração de termo de consentimento pós-informação.

Declaro que fui suficientemente informado (a) a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza, riscos e benefícios dos exames citados.

Concordo que meu filho (a) participe da pesquisa e consinto que seja feita a consulta médica, a coleta de sangue e urina para realização dos exames laboratoriais e ultra-sonografia dos ossos dos dedos das mãos.

Declaro ainda, concordar com a participação do meu filho (a) nesta pesquisa, não tendo recebido nenhum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento da mesma, se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados, sem prejuízo para o acompanhamento do meu filho (a) pela equipe médica.

Recebi as informações sobre a pesquisa e, depois de ter tirado todas as dúvidas, dou permissão para o exame clínico, laboratorial e ultrassonográfico em meu filho (a).

Assinaturas:

Pai: _____

Mãe: _____

Local e Data: Belo Horizonte, _____ de _____ de 20 ____

Pesquisadoras responsáveis:

Dra Ana Luiza Andrade Aragão

Tel: (31) 3295-4560 ou (31) 8458-9443- Disponível para ligações a cobrar

Dra Isabela Leite Pezzuti

Tel: (31) 3224-0681 ou (31) 9197-0570- Disponível para ligações a cobrar

Dra Ivani Novato Silva

Tel (31) 34099773

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6627

Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG

CEP: 31270-901

Fone: (31) 34094592

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO SEGUNDO ARTIGO IV DA RESOLUÇÃO NÚMERO 196 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE DE 10 DE OUTUBRO DE 1996

A) Informações aos pacientes sadios (de 7 a 12 anos)

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa que estamos realizando para aumentar o conhecimento sobre a saúde óssea de crianças e adolescentes com deficiência de hormônio do crescimento.

Atualmente estão sendo publicadas pesquisas científicas que demonstram que pacientes com esta doença podem apresentar alterações ósseas. A pesquisa que estamos realizando tem o objetivo de esclarecer melhor sobre o aparecimento dessas alterações. É importante que sejam realizadas avaliações clínicas, laboratoriais e ultrassonográficas em pessoas sadias para comparação com os pacientes portadores de deficiência de hormônio do crescimento com o objetivo de esclarecer se as alterações encontradas são associadas com a doença. Se você concordar em participar, serão realizadas uma consulta médica e coletas de sangue e urina no início e ao final da pesquisa para a realização de alguns exames laboratoriais. Os riscos relacionados à coleta de sangue são baixos e incluem: desconforto ou dor mínima durante o procedimento, formação de equimose (mancha roxa) transitória, inchaço e infecção locais e flebite (inflamação da veia). Será realizada também uma ultrassonografia nos ossos dos dedos das mãos. A consulta médica e os exames serão previamente agendados com você.

A detecção precoce de alguma alteração nos exames clínicos, laboratoriais ou ultrassonográficos permite a tomada de medidas de prevenção quanto a possíveis problemas ósseos ou com níveis baixos da vitamina D no sangue. Se alguma alteração for detectada você será orientado para o seu tratamento e controle.

Caso você não queira participar, continuará a receber toda a atenção a que você já está acostumado (a). Você poderá, também, desistir de participar a qualquer momento e isso não lhe causará nenhum problema.

B) Declaração de termo de consentimento pós-informação.

Declaro que fui suficientemente informado (a) a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza, riscos e benefícios dos exames citados.

Concordo em participar da pesquisa e consinto que seja feita a consulta médica, coleta de sangue e urina para realização dos exames laboratoriais e ultrassonografia dos ossos dos dedos das mãos.

Declaro ainda, concordar com a minha participação nesta pesquisa, não tendo recebido nenhum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento da mesma, se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados, sem prejuízo para o meu acompanhamento pela equipe médica.

Recebi as informações sobre a pesquisa e, depois de ter tirado todas as dúvidas, dou permissão para o exame clínico, laboratorial e ultrassonográfico.

Assinaturas:

Pai:

Mãe:

Paciente: _____

Local e Data: Belo Horizonte, _____ de _____ de 20 _____

Pesquisadoras responsáveis:

Dra Ana Luiza Andrade Aragão

Tel: (31) 3295-4560 ou (31) 8458-9443- Disponível para ligações a cobrar

Dra Isabela Leite Pezzuti

Tel: (31) 3224-0681 ou (31) 9197-0570- Disponível para ligações a cobrar

Dra Ivani Novato Silva

Tel (31) 34099773

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6627

Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG

CEP: 31270-901

Fone: (31) 34094592

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO SEGUNDO ARTIGO IV DA RESOLUÇÃO NÚMERO 196 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE DE 10 DE OUTUBRO DE 1996

A) Informações aos pacientes sadios (de 13 a 17 anos e maiores de 18 anos)

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa que estamos realizando para aumentar o conhecimento sobre a saúde óssea de crianças e adolescentes com deficiência de hormônio do crescimento.

Atualmente estão sendo publicadas pesquisas científicas que demonstram que pacientes com esta doença podem apresentar alterações ósseas. A pesquisa que estamos realizando tem o objetivo de esclarecer melhor sobre o aparecimento dessas alterações. É importante que sejam realizadas avaliações clínicas, laboratoriais e ultrassonográficas em pessoas sadias para comparação com os pacientes portadores de deficiência de hormônio do crescimento com o objetivo de esclarecer se as alterações encontradas são associadas com a doença. Se você concordar em participar, serão realizadas uma consulta médica e coletas de sangue e urina no início e ao final da pesquisa para a realização de alguns exames laboratoriais. Os riscos relacionados à coleta de sangue são baixos e incluem: desconforto ou dor mínima durante o procedimento, formação de equimose (mancha roxa) transitória, inchaço e infecção locais e flebite (inflamação da veia). Será realizada também uma ultrassonografia nos ossos dos dedos das mãos. A consulta médica e os exames serão previamente agendados com você.

A detecção precoce de alguma alteração nos exames clínicos, laboratoriais ou ultrassonográficos permite a tomada de medidas de prevenção quanto a possíveis problemas ósseos ou com níveis baixos da vitamina D no sangue. Se alguma alteração for detectada você será orientado para o seu tratamento e controle.

Caso você não queira participar, continuará a receber toda a atenção a que você já está acostumado (a). Você poderá, também, desistir de participar a qualquer momento e isso não lhe causará nenhum problema.

B) Declaração de termo de consentimento pós-informação.

Declaro que fui suficientemente informado (a) a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza, riscos e benefícios dos exames citados.

Concordo em participar da pesquisa e consinto que seja feita a consulta médica, coleta de sangue e urina para realização dos exames laboratoriais e ultrassonografia dos ossos dos dedos das mãos.

Declaro ainda, concordar com a minha participação nesta pesquisa, não tendo recebido nenhum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento da mesma, se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados, sem prejuízo para o meu acompanhamento pela equipe médica.

Recebi as informações sobre a pesquisa e, depois de ter tirado todas as dúvidas, dou permissão para o exame clínico, laboratorial e ultrassonográfico.

Assinatura:

Paciente:

Local e Data: Belo Horizonte, _____ de _____ de 20 ____

Pesquisadoras responsáveis:

Dra Ana Luiza Andrade Aragão

Tel: (31) 3295-4560 ou (31) 8458-9443- Disponível para ligações a cobrar

Dra Isabela Leite Pezzuti

Tel: (31) 3224-0681 ou (31) 9197-0570- Disponível para ligações a cobrar

Dra Ivani Novato Silva

Tel (31) 34099773

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6627

Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG

CEP: 31270-901

Fone: (31) 34094592

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO SEGUNDO ARTIGO IV DA RESOLUÇÃO NÚMERO 196 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE DE 10 DE OUTUBRO DE 1996

A) Informações aos pais ou responsáveis dos pacientes sadios (pais de crianças com menos de 6 anos ou de adolescentes entre 13 e 17 anos)

Seu filho (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa que estamos realizando para aumentar o conhecimento sobre a saúde óssea de crianças e adolescentes com deficiência de hormônio do crescimento.

Atualmente estão sendo publicadas pesquisas científicas que demonstram que pacientes com esta doença podem apresentar alterações ósseas. A pesquisa que estamos realizando tem o objetivo de esclarecer melhor sobre o aparecimento dessas alterações. É importante que sejam realizadas avaliações clínicas, laboratoriais e ultrassonográficas em pessoas sadias para comparação com os pacientes portadores de deficiência de hormônio do crescimento com o objetivo de esclarecer se as alterações encontradas são associadas com a doença. Se você concordar em participar, serão realizadas uma consulta médica e coletas de sangue e urina no início e ao final da pesquisa para a realização de alguns exames laboratoriais. Os riscos relacionados à coleta de sangue são baixos e incluem: desconforto ou dor mínima durante o procedimento, formação de equimose (mancha roxa) transitória, inchaço e infecção locais e flebite (inflamação da veia). Será realizada também uma ultrassonografia nos ossos dos dedos das mãos. A consulta médica e os exames serão previamente agendados com você.

A detecção precoce de alguma alteração nos exames clínicos, laboratoriais ou ultrassonográficos permite a tomada de medidas de prevenção quanto a possíveis problemas ósseos ou com níveis baixos da vitamina D no sangue. Se alguma alteração for detectada você será orientado (a) para o tratamento e controle do seu filho (a).

Caso você ou seu filho (a) não queiram participar, continuarão a receber toda a atenção a que já estão acostumados (as). Você poderá, também, desistir de participar a qualquer momento e isso não causará nenhum problema para seu filho (a).

B) Declaração de termo de consentimento pós-informação.

Declaro que fui suficientemente informado (a) a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza, riscos e benefícios dos exames citados.

Concordo que meu filho (a) participe da pesquisa e consinto que seja feita a consulta médica, a coleta de sangue e urina para realização dos exames laboratoriais e ultrassonografia dos ossos das mãos.

Declaro ainda, concordar com a participação do meu filho (a) nesta pesquisa, não tendo recebido nenhum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento da mesma, se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados, sem prejuízo para o acompanhamento do meu filho (a) pela equipe médica.

Recebi as informações sobre a pesquisa e, depois de ter tirado todas as dúvidas, dou permissão para o exame clínico, laboratorial e ultrassonográfico em meu filho (a).

Assinaturas:

Pai: _____

Mãe: _____

Local e Data: Belo Horizonte, _____ de _____ de 20 _____

Pesquisadoras responsáveis:

Dra Ana Luiza Andrade Aragão

Tel: (31) 3295-4560 ou (31) 8458-9443- Disponível para ligações a cobrar

Dra Isabela Leite Pezzuti

Tel: (31) 3224-0681 ou (31) 9197-0570 - Disponível para ligações a cobrar

Dra Ivani Novato Silva

Tel (31) 34099773

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6627

Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG -CEP: 31270-901 Fone: (31) 34994592

ANEXO 3

PROTOCOLO PARA AVALIAÇÃO DA SAÚDE ÓSSEA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO E CONTROLES

I. IDENTIFICAÇÃO

Data ___/___/___

Número _____

1. Paciente 2. Controle

Registro SAME _____

Nome: _____

Mãe: _____

Pai: _____

Sexo: 1. Masculino 2. Feminino

Data Nascimento: ___/___/___

Idade Atual: ___anos ___meses

Cor: 1. Branca 2. Parda (morena) 3. Negra 4. Amarela

Naturalidade: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Estado: _____

Telefones: (____) _____

E mail _____

II. HMA

1) PACIENTES:

DADOS RELACIONADOS À DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

Causa: 1. Congênita 2. Orgânica. Se orgânica, qual? _____

Panhipopituitarismo? 1. Sim 2. Não

Outras deficiências hormonais? Hipotireoidismo 1. Sim 2. Não

Hipogonadismo? 1. Sim 2. Não 3. Não se aplica

Hipocortisolismo? 1. Sim 2. Não

Uso de outros medicamentos: 1. Sim 2. Não Quais _____

Idade ao diagnóstico da DGH _____

Tratamento com rhGH: 1. Sim 2. Não

Idade ao início do rhGH: _____ Tempo de uso: _____

Dose semanal _____ UI/Kg/sem (apresentação _____)

Uso regular? _____

2) CONTROLES:

Tem algum problema de saúde? 1. sim 2. não. Se sim, qual _____

Usa algum medicamento? 1. sim 2. não. Se sim, qual? _____ Tempo de uso _____

III: HISTÓRIA PREGRESSA

Parto: 1. Pré-termo 2. Termo 3. Pós-termo (Idade gestacional _____)

Peso ao nascimento: _____ Comprimento ao nascimento: _____ AIG: 1 PIG: 2 GIG: 3

História de fratura? 1. sim 2. não. Se sim, qual? _____

História de trauma? 1. sim 2. não. Se sim, qual? _____

Tem algum outro problema de saúde? 1. sim 2. não. Se sim, qual? _____

Usa algum medicamento? 1. sim 2. não. Se sim, qual? _____ Tempo de uso _____

Usa alguma vitamina? 1. sim 2. não. Se sim, qual? _____ Tempo de uso _____

Uso de corticoides (oral ou inalatório)? 1. sim 2. não. Se sim, qual? _____ Tempo de uso _____ Dose _____

IV. HISTÓRIA FAMILIAR

Pais consanguíneos? 1. Sim 2. Não

História familiar de deficiência de hormônio do crescimento? 1. Sim 2. Não

História familiar de problemas ósseos? 1. Sim 2. Não Se sim, qual? _____

V. VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS

Posse de itens

| | Quantidade de Itens | | | | |
|--|---------------------|---|---|---|--------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 ou + |
| Televisão em cores | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Rádio | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Banheiro | 0 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Automóvel | 0 | 4 | 7 | 9 | 9 |
| Empregada mensalista | 0 | 3 | 4 | 4 | 4 |
| Máquina de lavar | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Videocassete e/ou DVD | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Geladeira | 0 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex) | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 |

Grau de Instrução do chefe de família

| Nomenclatura Antiga | Nomenclatura Atual | |
|--|---|---|
| Analfabeto/ Primário incompleto | Analfabeto/ Fundamental 1 Incompleto | 0 |
| Primário completo/ Ginásial incompleto | Fundamental 1 Completo / Fundamental 2 Incompleto | 1 |
| Ginásial completo/ Colegial incompleto | Fundamental 2 Completo/ Médio Incompleto | 2 |
| Colegial completo/ Superior incompleto | Médio Completo/ Superior Incompleto | 4 |
| Superior completo | Superior Completo | 8 |

CORTES DO CRITÉRIO BRASIL

| Classe | Pontos |
|--------|---------|
| A1 | 42 - 46 |
| A2 | 35 - 41 |
| B1 | 29 - 34 |
| B2 | 23 - 28 |
| C1 | 18 - 22 |
| C2 | 14 - 17 |
| D | 8 - 13 |
| E | 0 - 7 |

VI. EXAME FÍSICO

1) (data ___/___/___)

Estatura _____ (Z _____) Peso _____ (Z _____) PA _____ IMC _____ (Z _____) CA _____

Estágio Puberal M _____ P _____

G _____ P _____

Algun dado relevante? _____ Abdome _____

2) (data ___/___/___)

Estatura _____ (Z _____) Peso _____ (Z _____) PA _____ IMC _____ (Z _____) CA _____

Estágio Puberal M _____ P _____

G _____ P _____

Algun dado relevante? _____ VC: _____

VII. EXPOSIÇÃO À LUZ SOLAR

Você toma sol?

1. sim 2. não

Como? 1. vestido 2. traje de banho

**Questionário sobre hábitos de exposição ao sol:
1-10 anos: perguntar para a mãe
11-17 anos perguntar diretamente para a criança/adolescente**

- 1) Em média, quanto tempo por dia você/o seu filho fica ao ar livre (lugar onde bate sol) durante a semana? (de segunda a sexta-feira)

Em qual horário?

Conte-me como é um dia típico durante a semana:

(10-16H)

- zero
- 30 minutos ou menos
- 31 minutos a 1 hora
- 2 horas
- 3 horas
- 4 horas
- 5 horas
- 6 horas ou mais

OUTROS HORÁRIOS

- zero
- 30 minutos ou menos
- 31 minutos a 1 hora
- 2 horas
- 3 horas
- 4 horas
- 5 horas
- 6 horas ou mais

- 2) Em média, quanto tempo por dia você/o seu filho fica ao ar livre (lugar onde bate sol) durante o fim de semana? (sábado e domingo).

Em qual horário?

Conte-me como é um dia típico durante o fim de semana:

(10-16H)

- zero
- 30 minutos ou menos
- 31 minutos a 1 hora
- 2 horas
- 3 horas
- 4 horas
- 5 horas
- 6 horas ou mais

OUTROS HORÁRIOS

- zero
- 30 minutos ou menos
- 31 minutos a 1 hora
- 2 horas
- 3 horas
- 4 horas
- 5 horas
- 6 horas ou mais

Para as seguintes perguntas, pense sobre o que você/o seu filho faz quando sai ao ar livre em um dia quente ensolarado:

- 3) Com que frequência você/seu filho usa **PROTETOR SOLAR**?

o nunca o raramente o algumas vezes o frequentemente o sempre

- 4) Com que frequência você/seu filho usa **CAMISETA** (com mangas que cobrem os ombros)?

o nunca o raramente o algumas vezes o frequentemente o sempre

5) Com que frequência você/seu filho usa **CHAPÉU OU BONÉ?**

o nunca o raramente o algumas vezes o frequentemente o sempre

6) Com que frequência você/seu filho fica na **SOMBRA ou DEBAIXO DE UMA SOMBRINHA/GUARDA-SOL?**

o nunca o raramente o algumas vezes o frequentemente o sempre

7) Com que frequência você/seu filho usa **ÓCULOS ESCUROS?***

o nunca o raramente o algumas vezes o frequentemente o sempre

8) Com que frequência você/seu filho fica no sol para pegar um bronzeador?

o nunca o raramente o algumas vezes o frequentemente o sempre

9) Qual é a cor da sua pele/da pele do seu filho quando não está bronzeada?*

o Muito clara o Clara o Castanho clara o Castanho escura o Marrom escura o Muito escura

** itens secundários

CONCLUSÃO:

Tempo de exposição à luz solar: _____ h/sem

Horário mais frequente de exposição à luz solar: _____

Adota medidas de proteção solar? 1.sim 2. não

VIII- EXAMES LABORATORIAIS:

| Exame | Data | VALOR REFERÊNCIA |
|--------------------|------|------------------|
| Cálcio | | |
| Fósforo | | |
| Magnésio | | |
| Fosfatase alcalina | | |
| 25OH vitamina D | | |
| PTH | | |
| Uréia | | |
| Creatinina | | |