

Marcadores de Mineralização e Formação Óssea em Crianças com Paralisia Cerebral

Egle de Oliveira Netto Moreira Alves*
Margarida de Fátima Fernandes Carvalho,
Tiemi Matsuo, Anne C. Rumiatto

Resumo: Fraturas com mínimo trauma são comuns na Paralisia Cerebral (PC). Os objetivos deste estudo foram avaliar a mineralização e a formação óssea de crianças com PC, utilizando marcadores bioquímicos. Estes marcadores foram associados com o estado nutricional, a deambulação e o uso de drogas antiepilépticas. Um estudo descritivo de 41 crianças avaliou as características clínicas da PC, alguns aspectos terapêuticos, a nutrição e os níveis séricos de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e osteocalcina. Utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis e o nível de significância de 5% ($p < 0,05$), que apresentou diferença significativa entre os valores do cálcio e o uso de drogas antiepilépticas.

Palavras-chave: Paralisia cerebral, Marcadores bioquímicos, Metabolismo ósseo.

Abstract: *Fractures with minimal trauma are common in Cerebral Palsy (CP). This study aimed to assess the mineralization and bone metabolism formation with serum levels markers and associate these measures with the nutritional status, locomotion and use of antiepileptic drugs. A descriptive study was done with 41 children assessing the clinical characteristics of CP, some therapeutic aspects, the nutritional status and serum levels of calcium, phosphate, alkaline phosphatase and osteocalcin. There was a significant difference ($p < 0,05$) between the serum levels of calcium and the use of antiepileptic drugs, using the Kruskal-Wallis test.*

Keywords: *Cerebral palsy, Biochemical markers, Bone metabolism.*

* Autor para contato: eglenetto@yahoo.com.br

1. Introdução

Paralisia Cerebral (PC) é o termo utilizado para designar um grupo de encefalopatias com distúrbios motores (tônus e postura), de caráter não progressivo, frequentemente mutável, secundário à lesão no encéfalo em desenvolvimento (Kuban & Leviton, 1994). A PC é a causa mais comum de incapacidade física na infância, com consequências na função, na saúde e na qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores (Rosembaum et al., 2007).

Alguns estudos sugerem que as crianças com PC apresentam redução da densidade mineral óssea (DMO) e propensão a fraturas não traumáticas ou com mínimo trauma. A fragilidade óssea deve-se à osteopenia que pode ser decorrente de diversos fatores, como: estado nutricional, ingestão inadequada de cálcio, baixos níveis séricos de cálcio, fósforo, 25 OH vitamina D e osteocalcina, uso de drogas antiepilépticas, diminuição da exposição ao sol e, principalmente, fatores relacionados à deambulação (Henderson et al., 2002a; Unay et al., 2003).

Foram identificados alguns preditores de baixa DMO em crianças com PC que podem ser avaliados clinicamente. Entre estes destacam-se: peso muito abaixo da média para a idade, idade próxima dos 10 anos, gravidade do quadro, dificuldades na alimentação, história prévia de fratura e uso de drogas antiepilépticas (Henderson et al., 2004).

Algumas intervenções são citadas como benéficas para o conteúdo ósseo destas crianças. A fisioterapia, por meio de técnicas que utilizem a sustentação de peso nos membros e tronco, a suplementação de cálcio e vitamina D, e o uso de bisfosfonatos, fazem parte destas intervenções (Jekovec-Vrhoysk et al., 2000; Henderson et al., 2002b).

A sobrevida dos pacientes com PC é alta e, dependendo do estado clínico, muitos apresentam osteopenia (Rapp & Torres, 2000). A redução de massa óssea deixou de ser uma preocupação exclusiva em indivíduos adultos e idosos, pois a DMO depende do pico de massa óssea adquirido até o final da segunda década de vida. Na infância, a forma secundária de osteopenia é a mais comum, surgindo como complicação de doenças crônicas ou de seus tratamentos (Van der Sluis & Muinck Keizer-Schrama, 2001).

Em indivíduos com doenças crônicas que possam evoluir com redução de massa óssea, todos os fatores de risco presentes devem ser identificados precocemente para que, preventivamente, possam ser tratados ou atenuados (Campos et al., 2003).

A ausência de estudos sobre a mineralização e a formação de massa óssea em indivíduos com PC no Brasil, especialmente em crianças, motiva o desenvolvimento deste trabalho.

O objetivo deste capítulo é apresentar um estudo sobre a avaliação da mineralização e da formação óssea de crianças com PC, utilizando os

marcadores bioquímicos, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, osteocalcina, e associando-os com o estado nutricional, a deambulação e o uso de drogas antiepilépticas.

2. Fundamentação Teórica

2.1 Paralisia cerebral

A PC é a principal causa de incapacidade física grave na infância e pouco se conhece sobre sua epidemiologia. Alguns estudos relatam uma prevalência de 2 a 2,5 para cada 1000 nascidos (Russman & Ashwal, 2004; Cans et al., 2004). Durante os últimos vinte anos, tem aumentado a incidência e a prevalência da PC, devido principalmente ao avanço dos cuidados neonatais, com aumento da sobrevivência dos recém-nascidos de muito baixo peso (Koman et al., 2004).

Tradicionalmente classifica-se a PC com base na apresentação dos sinais clínicos e na distribuição topográfica. Quanto a apresentação dos sinais clínicos pode ser: espática, discinética e atáxica. Em relação à distribuição topográfica da lesão pode ser classificada como: quadriplegia, diplegia e hemiplegia.

Recentemente a PC também começou a ser classificada quanto à gravidade do acometimento e o seu prejuízo na funcionalidade, por meio do instrumento *Gross Motor Function System* (GMFCS) (Pfeifer et al., 2009). Conforme o sistema de classificação de função motora ampla (GMFCS) há diferentes níveis de gravidade na PC. Este sistema é baseado no movimento auto-iniciado, com ênfase no sentar e no andar, e apresenta cinco níveis diferentes de função motora, de acordo com a limitação funcional e a necessidade de assistência externa.

Crianças classificadas no nível I do GMFCS apresentam baixa severidade, bom desempenho motor e limitações funcionais pouco pronunciadas. As do nível V são crianças com múltiplas desordens, que apresentam limitações no controle voluntário dos movimentos e na habilidade de manter postura antigravitária do pescoço e do tronco (Brianeze et al., 2009).

O número de adultos com PC está aumentando, devido ao crescimento no número de sobreviventes e também à maior expectativa de vida dos adultos. Dependendo do estado clínico, 65% a 90% das crianças com PC tornam-se adultos e, com isto aumentam as comorbidades, como as fraturas (Rapp & Torres, 2000).

A baixa DMO é encontrada em mais de 50% dos adultos com deficiências, incluindo os com PC, embora ainda com poucos estudos específicos neste grupo e faixa etária (Sheridan, 2009).

2.2 Alteração na massa óssea de pacientes com PC

Os fatores que influenciam no acréscimo mineral ósseo durante a infância e determinam o pico de massa óssea são vários: potencial genético, origem

étnica, fatores nutricionais, ingestão de cálcio e vitamina D, e padrões de crescimento e atividade física (Stallings, 1997).

Durante a infância e a adolescência a massa óssea é acumulada progressivamente em paralelo ao crescimento linear. Em indivíduos com algumas doenças crônicas, o risco de não se atingir um pico de massa óssea adequada nos primeiros 20 anos de vida é maior, resultando em um esqueleto de pior qualidade (Campos et al., 2003).

Em crianças com PC a diminuição da massa óssea aumenta o risco de fraturas. Ocorrem também diferenças na alteração da DMO dentro das diferentes classificações e distribuições topográficas da lesão. A DMO é maior nos pacientes que deambulam quando comparados ao não-deambuladores, e nos diplégicos e hemiplégicos, quando comparados com os quadriplégicos (Unay et al., 2003). Considerando-se o GMFCS a DMO dos membros inferiores é menor na PC com níveis IV e V (Kilpinen-Loisa et al., 2010; Chia-Ling et al., 2011).

2.3 Fatores que podem interferir na formação e na manutenção da massa óssea

2.3.1 Fatores mecânicos

O processo de remodelação óssea parece estar relacionado com certos componentes da força mecânica presentes em atividades físicas que envolvem a sustentação do peso corporal (Kilpinen-Loisa et al., 2010).

A atividade muscular exerce um papel dinâmico sobre o tecido ósseo. As cargas de tensão e compressão geram um estresse e são responsáveis pelas modificações que ocorrem nas propriedades geométricas e de ajuste da massa óssea, alterando a sua resistência. O osso é um tecido dinâmico e, como tal, responde às modificações no tamanho, na frequência e na distribuição de carga aplicada em relação a sua resistência. O estresse físico contínuo estimula a calcificação e a deposição osteoblástica do osso, adaptando a força óssea à carga de compressão que o mesmo deve suportar (Feng & McDonald, 2011).

Alguns destes fatores mecânicos podem estar relacionados com as alterações ósseas das crianças com PC. A limitação para sustentar o peso na deambulação durante o período de crescimento do esqueleto e os períodos de imobilização temporária após alguns procedimentos ortopédicos são fatores a se considerar (Henderson et al., 2002a).

O fator deambulação deve ser abordado quando se estuda a massa óssea de crianças com PC, pois parece existir uma associação entre baixa DMO e osteopenia em indivíduos não deambulantes (Unay et al., 2003).

2.3.2 Alterações gastrintestinais, nutricionais e dificuldades na alimentação

As alterações gastrintestinais como a deglutição incoordenada, o refluxo gastroesofágico e a constipação, são relatadas como o maior problema crô-

nico das crianças com PC e com outras alterações de desenvolvimento. Tais problemas ocorrem em 80% a 90% dos casos e, representam um risco para a desnutrição (Chong, 2001).

Del Giudice et al. (1999) relataram que 92% das crianças com PC apresentam sintomas sugestivos de alteração gastrointestinal, na seguinte prevalência: 60% tem alterações da deglutição, 32% vômito e regurgitação, 41% episódios crônicos de aspiração pulmonar e 71% obstipação. Em 45% dos pacientes foram observados sintomas sugestivos de refluxo gastroesofágico, o que representa risco para a desnutrição e infecções de repetição no aparelho respiratório.

Os fatores nutricionais, especialmente, a ingestão de proteínas e lipídios, têm um papel relevante no processo de crescimento e desenvolvimento, incluindo o incremento da massa corporal, o amadurecimento gradativo e a manutenção da capacidade funcional (Barreto et al., 2006).

Os alimentos são a única fonte exógena natural de nutrientes, vitaminas e sais minerais. Uma dieta adequada é essencial para fornecer os nutrientes necessários para a mineralização e a manutenção da massa óssea. Estes nutrientes são principalmente o cálcio, o fósforo, a vitamina D, a vitamina K e a proteína (Ferrari, 2004). Bueno & Czepielewski (2008) relataram que a baixa ingestão de cálcio e vitamina D na infância e na adolescência traz efeitos deletérios na saúde óssea do esqueleto e no metabolismo ósseo.

Na PC, as crianças com comprometimento moderado e severo têm baixo peso e altura para a idade, quando comparadas às saudáveis. O maior impacto no crescimento aparece nos níveis IV e V do GMFCS, pela presença da disfagia, que interfere na ingestão de uma dieta adequada (Bell et al., 2010).

Arrowsmith et al. (2010) relatam que nos portadores de formas mais graves de PC, a alimentação por sonda de gastrostomia, leva a um aumento da gordura e da proteína corporal. Porém, apesar do ganho de peso, não há alteração significativa na altura e na mineralização óssea.

2.3.3 Uso de drogas antiepilépticas (DAE)

Outro fator que contribui para as alterações ósseas em crianças com PC é o uso de DAE. No entanto, os mecanismos de associação entre estas drogas e as alterações ósseas ainda não estão suficientemente esclarecidos (Pack & Morrell, 2001).

Segundo Pack & Morrell (2001) as principais alterações causadas pelas DAE são a osteopenia, a osteoporose, a osteomalácia e as fraturas. O grau de acometimento está correlacionado com a duração do tratamento e com o número de drogas utilizadas. As alterações no metabolismo ósseo são associadas, mais comumente, com a fenitoína, a primidona e o fenobarbital.

Para Farhat et al. (2002) a terapia antiepiléptica, incluindo as novas drogas, é um fator de risco para baixa DMO, independentemente, dos níveis séricos de vitamina D e do tipo de deambulação dos pacientes. Isto indica

a necessidade de acompanhamento do desenvolvimento esquelético nestes pacientes.

A fisiopatologia dos distúrbios ósseos em pacientes usuários de DAE é complexa. Provavelmente, a maioria destas drogas afeta o metabolismo mineral e osso indiretamente. Algumas DAE podem reduzir a absorção intestinal do cálcio, aumentar o catabolismo hepático de vários metabólitos da vitamina D (hipovitaminose D), causar hiperparatireoidismo secundário e osteomalácia (Drezner, 2004; Sheth, 2004; Vestergaard et al., 2004).

A fenitoína, o fenobarbital e a carbamazepina estimulam a atividade hepática da enzima oxidativa, resultando no aumento da degradação de hormônios esteróides, incluindo o 25-hidroxi-vitamina D (Drezner, 2004).

O valproato de sódio não afeta a atividade da enzima oxidativa mas pode causar toxicidade renal. O citocromo P 450 do sistema hepático pode ser alterado pelo uso do ácido valpróico e da lamotrigina (Drezner, 2004).

A literatura relata que 25% a 45% das crianças com PC têm algum tipo de manifestação epiléptica (Farhat et al., 2002). Há diferenças quanto à incidência da epilepsia, nas diferentes classificações topográficas da PC. A maior ocorrência é nos quadriplégicos e hemiplégicos, quando comparados aos diplégicos (Bruck et al., 2001).

2.4 Metabolismo ósseo

O tecido ósseo é formado por células (osteoblastos e osteoclastos), minerais (cálcio e fósforo) e matriz orgânica (proteínas colágenas e não-colágenas). Os osteoblastos sintetizam e mineralizam a matriz protéica com cristais de hidroxiapatita, enquanto os osteoclastos promovem a reabsorção óssea, mantendo assim uma constante remodelação tecidual (Campos et al., 2003).

Parece haver um sistema de comunicação entre as células envolvidas no processo de remodelação óssea para que ocorra acoplamento adequado em suas funções. A partir de um estímulo inicial, os osteoclastos removem o osteóide em certas áreas do osso denominadas de unidades ósseas de remodelação. A regulação do equilíbrio deste acoplamento é feita pelo cálcio, pelo hormônio da paratireóide (PTH), pela calcitonina, pelo calcitriol, pela insulina, pelos hormônios tireoidianos e sexuais e, localmente, por citocinas que seriam os efetores destes estímulos (Feng & McDonald, 2011).

Na infância, a formação excede a reabsorção e a remodelação óssea é intensa. Há dois períodos de aceleração do crescimento: nos dois primeiros anos de vida e durante a adolescência.

Os fatores que interferem, na formação óssea, podem ser divididos em dois grupos: intrínsecos e extrínsecos. Os fatores intrínsecos incluem fatores hereditários como a raça, o gênero e os fatores hormonais (hormônio de crescimento, fator de crescimento dependente de insulina I, estrógeno e testosterona). Estes fatores são responsáveis por cerca de 80% do pico final

de massa óssea. Os fatores extrínsecos são aqueles relacionados a aspectos nutricionais, fatores mecânicos, hábitos de vida, presença de doenças crônicas e uso de medicamentos (Campos et al., 2003).

2.5 Marcadores bioquímicos de mineralização e formação óssea

Os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo podem ser usados como um fator preditor de risco de fragilidade óssea. Isto ocorre independentemente dos dados obtidos com a densitometria mineral óssea, do mesmo modo que se utilizam dados como história pessoal ou materna de fraturas e baixo peso corporal (Clowes & Eastell, 2000).

As variações nestes marcadores podem demonstrar alterações recentes do metabolismo do osso, constituindo-se em um método não invasivo que pode ser repetido com frequência. Este método favorece uma intervenção precoce, antes mesmo de se detectar alterações da DMO pela densitometria óssea. Os marcadores de formação óssea são produtos dos osteoblastos e os marcadores da reabsorção são oriundos da degradação da matriz colágena pela atividade osteoclástica. Estes marcadores são uma forma de avaliação dinâmica do esqueleto (Pagani et al., 2005).

Os marcadores de mineralização e de formação óssea avaliam o metabolismo dinâmico do esqueleto. Eles refletem o metabolismo do esqueleto como um todo, e não podem discriminar o tipo de osso envolvido, trabecular ou cortical (Feng & McDonald, 2011). Os marcadores de formação óssea mais sensíveis e específicos são as proteínas não-colágenas fosfatase alcalina e osteocalcina (Campos et al., 2003).

A fração óssea de fosfatase alcalina é um marcador de atividade enzimática dos osteoblastos. Já a osteocalcina e o pró-colágeno são produzidos e liberados pelos osteoblastos durante a formação óssea. A osteocalcina é a proteína não-colágena mais abundante no osso (Pagani et al., 2005).

Alguns íons são os principais componentes químicos do osso: íon cálcio, íon inorgânico ortofosfato e íon hidroxil. O osso responde pela reserva de 99% do cálcio total do organismo. O hormônio da paratireóide (PTH) e a 25 hidroxivitamina D3 são os hormônios que mantêm a homeostase do cálcio (Feng & McDonald, 2011).

3. Metodologia

Este estudo descritivo foi realizado no ambulatório e enfermaria de fisioterapia pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina (HU/UEL) e em duas escolas para atendimento de crianças com necessidades especiais, a Associação dos Pais e Amigos do Excepcionais (APAE) e o Instituto Londrinense de Educação de Crianças Excepcionais (ILECE). O projeto foi realizado após a sua submissão e aprovação pelo comitê de ética em pesquisa do HU/UEL sob o parecer CEP nº 015/04.

A amostra de conveniência foi constituída de 41 crianças, com diagnóstico clínico de PC, idade entre 1 ano e 6 meses a 12 anos, de ambos os sexos, com dosagem de paratormônio (PTH) normal e desenvolvimento puberal de Tanner igual a 1.

A classificação de Turner é utilizada para avaliar a maturação sexual de crianças e adolescentes. Para os dois sexos, o estágio 1 de Tanner caracteriza-se por ausência de sinais puberais, enquanto no estágio 5 o indivíduo encontra-se com desenvolvimento puberal completo (Azevedo et al., 2009).

Para coleta dos dados, utilizou-se um protocolo de exame clínico da PC, um protocolo de avaliação nutricional e foram colhidas amostras de sangue para os exames laboratoriais.

No protocolo de avaliação clínica verificou-se os aspectos funcionais e terapêuticos relacionados a deambulação, realização periódica de fisioterapia, indicação do ortostatismo nos pacientes não deambuladores, história prévia de fraturas e uso de DAE.

Todos os participantes foram classificados tradicionalmente, conforme os princípios do Conceito Neuroevolutivo Bobath, quanto ao tipo clínico, ao tônus e a distribuição topográfica da lesão. A classificação clínica foi espática, atetóide, atáxica ou mista; a de tônus, hipertônico, hipotônico, flutuante ou misto; e a distribuição topográfica, quadriplégica, diplégica ou hemiplégica.

As avaliações nutricionais foram realizadas por uma nutricionista do HU/UEL, que participou como colaboradora desta pesquisa.

No protocolo de avaliação nutricional realizou-se um exame físico e uma avaliação de ingesta. No exame físico nutricional realizou-se a análise antropométrica, incluindo as medidas de peso, estimativa de altura, pregas cutâneas tricipital (PCT), subescapular (PCSe) e circunferência muscular do braço (CMB). Na avaliação da ingesta realizou-se o recordatório alimentar de 24 horas, obtido segundo informações da mãe ou do acompanhante.

Na sequência estabeleceu-se o Índice de Massa Corpórea (IMC) do NCHS (*National Center for Health Statistics*). Este índice foi expresso pelo “z-score”, ou seja, como unidades de desvio padrão em relação à população de referência internacional, baseada nas curvas do NCHS.

Nos exames laboratoriais a dosagem do paratormônio (PTH) foi realizada por quimioluminescência, com valores de referência entre 7,0 e 53 pg/ml, para confirmar a inclusão no estudo.

Em todas as crianças foi realizada a análise bioquímica dos níveis séricos de alguns dos marcadores de mineralização e de formação óssea, obtidos em amostras de sangue. Todos os exames laboratoriais foram realizados no HU/UEL, exceto a dosagem de osteocalcina, realizada pelo Laboratório Oswaldo Cruz de Análises Clínicas (Londrina - PR).

Os marcadores cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e osteocalcina foram avaliados conforme os seguintes métodos:

- Cálcio: espectrofotometria de absorção atômica (valores de referência: 8,4 a 10,2 mg/dl);
- Fósforo: cinético UV, fosfomolibdato (valores de referência: 2,5 a 4,9mg/dl);
- Fosfatase alcalina: Bowers e McComb modificado (valores de referência: 150 a 408 U/l);
- Osteocalcina: Ensaio imunorradiométrico (os valores de referência difererem de acordo com a faixa etária: até 4 anos 17,424 ng/ml, de 4 anos a 10 anos 15,128 ng/ml e dos 10 anos a 14 anos 17,697 ng/ml).

Na análise estatística, foram realizadas as análises descritivas apresentadas em médias, proporções e distribuições de frequência. Para avaliar a associação de cada um dos marcadores com as variáveis em estudo, utilizou-se o Teste de Kruskal-Wallis. As variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio padrão (DP) e adotou-se o nível de significância de 5% em todos os testes estatísticos ($p < 0,05$).

4. Resultados

Na amostra em questão a idade mínima encontrada foi de 1 ano e 6 meses e a máxima de 11 anos, com idade média de 6 anos ($\pm 2,84$). Na faixa etária de 1 ano a 4 anos a frequência foi de 25% e na de 5 anos a 8 anos de 75%. Vinte e quatro (58,5%) crianças eram do gênero masculino e 17 (41,5%) do feminino.

Quanto à idade gestacional ao nascimento, 23 (56,4%) crianças foram pré-termos, 16 (38,5%) a termo e 2 (5,1%) pós-termo. Não se calculou a idade gestacional corrigida, pois apenas uma criança que não era pré-termo, tinha menos de 2 anos (1 ano e 6 meses).

Nenhum paciente possuía história prévia de fraturas. As classificações clínica, de tônus muscular e topográfica da PC podem ser verificadas na Tabela 1.

Assim como na população geral de crianças com PC, a forma quadriplégica foi a mais encontrada neste estudo. Desta forma, a população estudada foi distribuída em dois grupos: quadriplégicos e não quadriplégicos, para descrever algumas variáveis, como: distúrbios gastrointestinais associados e distribuição do z score IMC.

Dos pacientes que apresentaram alterações gastrointestinais, 14 (34,1%) tinham aspirações, 15 (36,6%) distúrbios de deglutição, 21 (51,2%) obstipação e 17 (41,5%) refluxo gastroesofágico.

Das 41 crianças, 39 realizaram avaliação nutricional, sendo que 19 (48,7%) eram desnutridas, 12 (30,8%) normais, 5 (12,8%) obesas ou com sobrepeso e 3 (7,7%) tinham risco de desnutrição. Duas crianças não tiveram diagnóstico nutricional, uma por ser institucionalizada e não ser

Tabela 1. Distribuição dos pacientes segundo as classificações da PC.

	n ^o	(%)
Clínica		
Espástica	29	(70,7)
Atetóide	11	(26,8)
Mista	1	(2,4)
Total	41	(100)
Tônus Muscular		
Hipertonia	28	(68,3)
Tônus Flutuante	11	(26,8)
Misto	2	(4,9)
Total	41	(100)
Topográfica		
Quadriplegia	26	(65,0)
Diplegia	9	(20,0)
Hemiplegia	6	(15,0)
Total	41	(100)

possível a obtenção do recordatório alimentar e a outra porque o cuidador não compareceu no horário agendado.

Para cada valor de IMC encontrado, foi atribuído um z escore (z escore IMC) (Figura 1) que considera como desnutridas, as crianças com índices iguais ou inferiores a -2 z escore abaixo da mediana de referência. Crianças com índices abaixo de -3 z escore são consideradas desnutridas graves.

A epilepsia foi um distúrbio associado encontrado em 24 (58,5%) das crianças. Das 41 crianças, 26 (63,4%) fazem ou já fizeram uso de DAE, 7 (26,9%) por menos de 1 ano, 9 (34,6%) entre 1 e 2 anos e 10 (38,5%) por 2 anos ou mais. Ainda, 23 crianças utilizam DAE atualmente e 17 (73,9%) fazem uso de, no mínimo, duas drogas simultaneamente.

A Tabela 2 apresenta os dados sobre as características funcionais dos sujeitos da pesquisa.

Os níveis séricos dos marcadores de formação e de mineralização óssea (cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e osteocalcina) não apresentaram alterações significantes, portanto, não identificaram crianças com baixa mineralização óssea (Tabela 3).

Não foi encontrada associação significativa entre os marcadores cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e osteocalcina com o IMC, o uso de drogas anti-epilépticas e o tipo de deambulação.

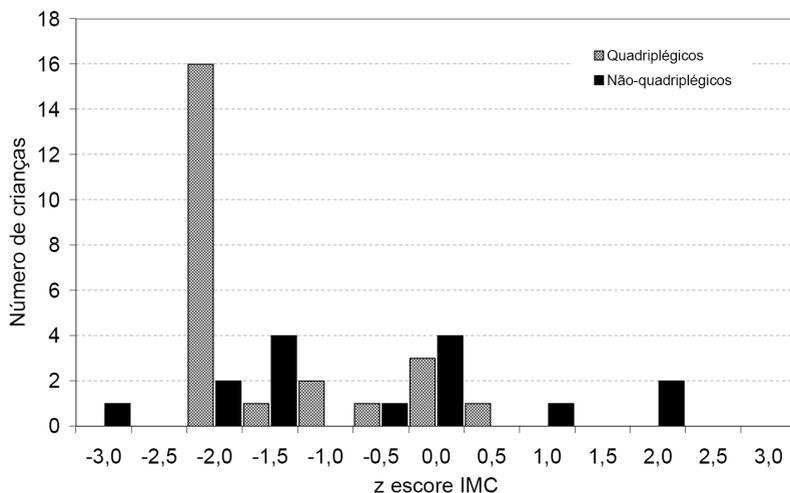


Figura 1. Distribuição do z escore conforme classificação topográfica.

Identificou-se apenas uma associação significativa entre os níveis de cálcio e o uso de drogas antiepiléticas (Kruskal-Wallis, $p = 0,0193$). Não houve diferença significativa quanto a quantidade de ingestão do cálcio nas crianças que tomam medicação antiepilética e nas que não tomam.

5. Discussão

Neste estudo, os níveis séricos dos marcadores não apresentaram alterações significantes. Portanto, não identificaram crianças com baixa mineralização e formação óssea. Por outro lado, foi significativa a associação de baixos níveis de cálcio com o uso de DAE.

Estes resultados podem ser adicionados aos da literatura que mostram a limitação destes marcadores, na avaliação da diminuição da massa óssea em crianças com PC (Henderson et al., 2002a; King et al., 2003).

Henderson et al. (2002b) avaliaram os níveis de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e osteocalcina em 117 crianças e adolescentes com PC, com idade média de 9,7 anos. Os níveis séricos de cálcio estavam abaixo dos valores de referência em apenas cinco crianças. Os níveis séricos da fosfatase alcalina estavam elevados em quatro crianças e somente 13 (17%) tinham um dos marcadores com valores anormais.

No estudo de King et al. (2003) 48 crianças e adultos com quadriplegia espástica foram avaliados. Os níveis séricos de cálcio, fósforo, magnésio,

Tabela 2. Características funcionais da amostra pesquisada.

	n ^o	(%)
Deambuladores		
Sim	21	(51,2)
Não	20	(48,8)
Forma de Deambular		
Independente	12	(55,6)
Com apoio	9	(44,4)
Tipo de Apoio para Deambular		
Andador	2	(22,2)
Apoio de terceiros	7	(77,8)
Ortostatismo nos Não Deambuladores		
Sim	18	(90,0)
Não	2	(10,0)
Realização Semanal de Fisioterapia		
Sim	40	(97,6)
Não	1	(2,4)

Tabela 3. Distribuição dos pacientes segundo os valores dos marcadores.

Marcadores	Valores de Referência	Frequência		
		Abaixo n ^o (%)	Normal n ^o (%)	Acima n ^o (%)
Cálcio	8,4-10,2 mg/dl	1 (2,4)	35 (85,3)	5 (12,2)
Fósforo	2,5-4,9 mg/dl	1 (2,4)	13 (31,7)	27(65,9)
Fosfatase Alcalina	150-408 U/l	5 (12,2)	34 (82,9)	2 (2,4)
Osteocalcina	15,12-17,69 ng/ml	2 (4,9)	39 (95,1)	0

25-OD vitamina D e osteocalcina de 43 participantes estavam normais, tanto nas crianças como nos adultos.

Tadesmir et al. (2001) estudaram a diminuição de massa óssea em 24 crianças com PC (15 deambuladores e 9 não deambuladores) e compararam com um grupo controle. Os valores séricos de cálcio e fósforo foram significativamente mais altos no grupo de crianças com PC. A DMO foi menor no grupo de estudo, mas não houve diferença significativa entre os deambuladores e não-deambuladores. No presente estudo 27 (65,9%) crianças estavam com os valores do fósforo acima do normal.

Neste estudo, além dos marcadores, foram avaliados os aspectos nutricionais, os fatores mecânicos relacionados a deambulação e o uso de DAE. Houve uma associação significativa entre baixos níveis séricos de cálcio e o uso de DAE. Embora não se tenha subsídios para inferências mais consistentes, uma vez que não se dosou a vitamina D e não se investigou a exposição aos raios solares, esta associação pode ser decorrente de dificuldades na absorção do cálcio pelo intestino. Os resultados sugerem também que o problema não está ligado à ingestão deste mineral, pois não houve diferença significativa quanto à ingestão do cálcio em ambos os grupos, crianças que usam e que não usam DAE.

O estado nutricional nesta casuística parece não interferir na mineralização e na formação da massa óssea das crianças avaliadas, levando-se em conta que, pelo IMC, 56,4% das crianças eram desnutridas ou tinham risco de desnutrição. Estes resultados conflitam com os encontrados por [Henderson et al. \(2004\)](#) que concluíram ser o peso abaixo do normal o melhor preditor clínico para baixa DMO em crianças com PC quadriplégicas. Porém, deve-se considerar que tais autores estudaram somente quadriplégicos.

Neste estudo, encontra-se uma alta frequência da utilização do ortostatismo nas crianças não deambuladoras (90%). O ortostatismo ou programa de sustentação de peso em pé é um termo utilizado na reabilitação e pode ser definido como a utilização de órteses ou equipamentos adaptativos para sustentar por um período determinado, um paciente na postura em pé, com finalidade terapêutica ou profilática. O ortostatismo é utilizado frequentemente, visando conseguir maior alongamento muscular nos membros inferiores, favorecer o desenvolvimento acetabular e contribuir para a formação e a manutenção da massa óssea ([Martinsson & Himmelmann, 2011](#)).

A literatura aponta que o ortostatismo pode influenciar na formação ou na manutenção da massa óssea de crianças com PC, apesar dos poucos estudos sobre o assunto e da falta de padronização quanto ao tempo de utilização, a frequência e a forma (estática ou dinâmica) ([Caulton et al., 2004](#)).

[Unay et al. \(2003\)](#) estudaram a influência dos fatores nutricionais, da ingestão de cálcio, da presença ou ausência de deambulação e de um programa regular de fisioterapia em 40 crianças com PC. Não houve diferenças significativas nos níveis séricos de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina e na densitometria mineral óssea das vértebras, entre o grupo que realizava fisioterapia e seu controle. No presente estudo, praticamente todas as crianças (97,6%) faziam fisioterapia uma ou duas vezes por semana, assim não foi possível realizar a diferenciação proposta por estes autores.

[Hartman et al. \(2004\)](#) realizaram Ultra Som Quantitativo (USQ) no terço distal do rádio e na porção média da tíbia, de crianças e adolescentes

com PC grave, institucionalizadas. Estas regiões possuem predominantemente osso cortical e os autores concluíram que a quantidade de massa óssea estava diminuída. [Alwren et al. \(2011\)](#) realizaram Tomografia Computadorizada Quantitativa (TCQ) para avaliar a densidade óssea volumétrica da tíbia e da 3^a vértebra lombar em crianças com PC e também concluíram que a mesma estava diminuída na tíbia de pacientes com diferentes níveis no GMFCS.

Os estudos mostram que ainda se busca melhores métodos para avaliar a massa óssea de crianças com PC, bem como uma definição mais clara dos fatores que interferem na mineralização e na formação da massa óssea das mesmas.

Ainda não parece possível determinar a subpopulação de crianças com PC que pode ser beneficiada com intervenções para manter ou aumentar a massa óssea. Desta forma, necessita-se de métodos mais precisos que possibilitem identificar as crianças com maior risco de alterações na massa óssea, e, assim, instituir um tratamento efetivo por meio de suplementação de vitamina D e cálcio, programas de exercícios com descarga de peso, e medicamentos como o bisfosfonato ([Leet et al., 2006](#)).

6. Conclusões

Neste estudo os marcadores cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e osteocalcina não identificaram alterações na formação e na mineralização óssea de crianças com PC. É necessário investigar outros métodos de avaliação, além dos exames de imagem, que são de difícil realização nesta população.

Os baixos níveis de cálcio da população estudada estavam associados ao uso de DAE. Este fato merece atenção dos profissionais para futuros estudos, envolvendo a suplementação deste mineral, pois a ingestão estava adequada.

A heterogeneidade do grupo em relação ao fator nutricional, ao tipo de deambulação, ao uso de DAE e às classificações da PC foram uma das limitações do estudo. Porém, considera-se a sua importância pelo fato de se desconhecer estudos feitos no Brasil com esta finalidade.

Para a fisioterapia, espera-se que esta pesquisa gere uma motivação para a realização de novos estudos sobre técnicas de tratamento para influenciar a formação e a manutenção da massa óssea das crianças com PC.

Agradecimentos

Os autores agradecem todos que colaboraram com os recursos financeiros para esta pesquisa. Os exames laboratoriais foram realizados e financiados pelos laboratórios do HU/UEL, exceto a dosagem de osteocalcina, realizada pelo Laboratório Oswaldo Cruz de Análises Clínicas (Londrina). O kit para dosar osteocalcina foi doado pela Rem – Indústria e Comércio Ltda (São

Paulo). Alguns custos adicionais foram cobertos pelo Programa de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde da UEL.

Referências

- Alwren, T.; Lee, D.C.; Kay, R.M.; Dorey, F.J. & Gilsang, V., Bone density and size in ambulatory children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 53(2):137–141, 2011.
- Arrowsmith, F.; Allen, J.; Gaskin, K.; Somerville, H.; Clarke, S. & O’Loughlin, E., The effect of gastrostomy tube feeding on body protein and bone mineralization in children with quadriplegic cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 52(11):1043–1047, 2010.
- Azevedo, J.C.V.; Brasil, L.M.P.; Macedo, T.B.M.A.; Pedrosa, L.F.C. & Arrais, R.F., Comparison between objective assessment and self-assessment of sexual maturation in children and adolescents. *Journal of Pediatrics*, 85(2):135–142, 2009.
- Barreto, I.C.D.P.; Barreto, B.A.P. & Douglas., C.R., Fisiologia do processo de desenvolvimento e crescimento. In: Douglas, C.R. (Ed.), *Fisiologia Aplicada à Nutrição*. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2a edição, 2006.
- Bell, K.L.; Boyd, R.N.; Tweedy, S.M.; Weir, K.A.; Stevenson, R.D. & Davies, P.S.W., A prospective, longitudinal study of growth, nutrition and sedentary behaviour in young children with cerebral palsy. *BMC Public Health*, 10(179):2–12, 2010.
- Brianeze, A.C.G.S.; Cunha, A.B.; Peviani, S.M.; Miranda, V.C.R.; Tognetti, V.B.L.; Rocha, N.A.C.F. & Tudella, E., Efeito de um programa de fisioterapia funcional em crianças com paralisia cerebral associado a orientações aos cuidadores: estudo preliminar. *Fisioterapia e Pesquisa*, 16(1):40–45, 2009.
- Bruck, I.; Antoniuk, A.S.; Spessato, A.; Bem, R.S.; Hausberger, R. & Pacheco, C.G., Epilepsia em crianças com paralisia cerebral. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 59(1):35–39, 2001.
- Bueno, A.L. & Czepielewski, M.A., The importance for growth of dietary intake of calcium and vitamin D. *Journal of Pediatrics*, 84(5):386–394, 2008.
- Campos, L.M.A.; Liphaut, B.L.; Silva, C.A.A. & Pereira, R.M.R., Osteoporose na infância e adolescência. *Journal of Pediatrics*, 79(6):481–488, 2003.
- Cans, C.; Surman, G.; McManus, V.; Coghlan, D. & Johnson, H.O., Cerebral palsy registries. *Seminars in Pediatric Neurology*, 11(1):18–23, 2004.

- Caulton, J.M.; Ward, K.A.; Alsop, C.W.; and J. E. Adams, G.D. & Mughal, M.Z., A randomised controlled trial of standing programme on bone mineral density in non-ambulant children with cerebral palsy. *Archives of Disease in Childhood*, 89(2):131–135, 2004.
- Chia-Ling, C.; Jyh-Yuh, K.; Chao-Jan, W.; Wu, K.P.; Ching-Yi, W. & May-Kuen, W.A., Factors associated with bone density in different skeletal regions in children with cerebral palsy of various motor severities. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 53(2):131–136, 2011.
- Chong, S., Gastrointestinal problems in the neurologically impaired child. *Current Opinion in Pediatrics*, 13(5):441–446, 2001.
- Clowes, J.A. & Eastell, R., The role of bone turnover markers and risk factors in the assessment of osteoporosis and fracture risk. *Baillieres Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 14(2):213–232, 2000.
- Del Giudice, E.; Staiano, A.; Capano, G.; Romano, A.; Florimonte, L.; Milele, E.; Ciarla, C.; Campanozzi, A. & Crisanti, A.F., Gastrointestinal manifestations in children with cerebral palsy. *Brain & Development*, 21(5):307–311, 1999.
- Drezner, M.K., Treatment of anticonvulsant drug-induced bone disease. *Epilepsy & Behavior*, 5(2):41–47, 2004.
- Farhat, G.; Yamout, B.; Mikati, M.A.; Demirjian, S.; Sawaya, R. & El-Hajj, F.G., Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology*, 58(9):1348–1353, 2002.
- Feng, X. & McDonald, J.M., Disorders of bone remodeling. *Annual Review of Pathology*, 6(1):121–145, 2011.
- Ferrari, S., Genetics, nutrition and bone health. In: Holick, M.F. & Dawson-Hughes, B. (Eds.), *Nutrition and Bone Health*. Totowa, USA: Humana Press, 1a edição, 2004.
- Hartman, C.; Brik, R.; Tamir, A.; Merrick, J. & Shamir, R., Bone quantitative ultrasound and nutritional status in severely handicapped institutionalized children and adolescents. *Clinical Nutrition*, 23(1):89–98, 2004.
- Henderson, R.C.; Kairalla, J.; Abbas, A. & Stevenson, R.D., Predicting low bone density in children and young adults with quadriplegic cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 46(6):416–419, 2004.
- Henderson, R.C.; Lark, R.K.; Gurka, M.J.; Worley, G.; Fung, E.B.; Conaway, M.; Stallings, V.A. & Stevenson, R.D., Bone density and metabolism in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy. *Pediatrics*, 110(1):1–10, 2002a.

- Henderson, R.C.; Lark, R.K.; Kecskemethy, H.H.; Miller, F.; Harcke, H.T. & Bachrach, S.J., Bisphosphonates to treat osteopenia in children with quadriplegic cerebral palsy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Pediatrics*, 141(5):644–651, 2002b.
- Jekovec-Vrhoysk, M.; Kocijancic, A. & Prezelj, J., Effect of vitamin D and calcium on bone mineral density in children with cerebral palsy and epilepsy in full-time care. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 42(6):40–405, 2000.
- Kilpinen-Loisa, P.; Paasio, T.; Soiva, M.; Ritanen, U.M.; Lautala, P.; Palmu, P.; Pihko, H. & Mäkitie, O., Low bone mass in patients with motor disability: prevalence and risk factors in 59 finnish children. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 52(3):276–282, 2010.
- King, W.; Levin, R.; Schmidt, R.; Oestreich, A. & Heubi, J.E., Prevalence of reduced bone mass in children and adults with quadriplegia. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 45(1):12–16, 2003.
- Koman, L.A.; Smith, B.P. & Shilt, J.S., Cerebral palsy seminar. *Lancet*, 363(9421):1619–1631, 2004.
- Kuban, K.C.K. & Leviton, A., Cerebral palsy. *The New England Journal of Medicine*, 330(3):188–195, 1994.
- Leet, A.I.; Mesfin, A.; Pichard, C.; Launay, F.; Brintzenhofeszoc, K.; Lurvey, E.B. & Sponseller, P.D., Fractures in children with cerebral palsy. *Journal of Pediatrics Orthopaedics*, 26(5):624–627, 2006.
- Martinsson, C. & Himmelmann, K., Effect of weight-bearing in abduction and extension on hip stability in children with cerebral palsy. *Pediatric Physical Therapy*, 23(2):150–157, 2011.
- Pack, A.M. & Morrell, M.J., Adverse effects of antiepileptic drugs on bone structure: epidemiology, mechanisms and therapeutic implications. *CNS Drugs*, 15(8):633–642, 2001.
- Pagani, F.; Franucci, C.M. & Moro, L., Marker of bone turnover: biochemical and clinical perspectives. *Journal of Endocrinological Investigation*, 28(10):8–13, 2005.
- Pfeifer, L.I.; Silva, D.B.R.; Funayama, C.A.R. & Santos, J.L., Classification of cerebral palsy: association between gender, age, motor type, topography and gross motor function. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 67(4):1057–1061, 2009.
- Rapp, C.E.J. & Torres, M.M., The adult with cerebral palsy. *Archives of Family Medicine*, 9(5):466–472, 2000.
- Rosebaum, P.; Paneth, N.; Leviton, A.; Goldstein, M. & Bax, M., A report: the definition and classification of cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 109(1):8–14, 2007.
- Russman, B.S. & Ashwal, S., Evaluation of the child with cerebral palsy. *Seminars in Pediatric Neurology*, 11(1):47–57, 2004.

- Sheridan, K.J., Osteoporosis in adults with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 51(4):38–51, 2009.
- Sheth, R.D., Bone health in pediatric epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 5(2):30–35, 2004.
- Stallings, V.A., Calcium and bone health in children: a review. *American Journal of Therapeutics*, 4(7-8):259–273, 1997.
- Tadesmir, H.A.; Buyukavci, M.; Akcay, F.; Polat, P.; Yildiran, A. & Karakelleoglu, C., Bone mineral density in children with cerebral palsy. *Pediatrics International*, 43(2):157–160, 2001.
- Unay, B.; Sarici, S.O.; Vurucu, S.; Inanc, N.; Akin, R. & Garcay, E., Evaluation of bone mineral density in children with cerebral palsy. *Turkish Journal of Pediatrics*, 45(1):11–14, 2003.
- Van der Sluis, I.M. & Muinck Keizer-Schrama, S.M.P.F., Osteoporosis in childhood: bone density in children in health and disease. *Journal of Pediatric, Endocrinology & Metabolism*, 14(7):817–832, 2001.
- Vestergaard, P.; Rejnmark, L. & Mosekilde, L., Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 45(11):1330–1337, 2004.

Notas Biográficas

Egle de Oliveira Netto Moreira Alves é Mestre em Ciências da Saúde (UEL, 2006). Atualmente é Professora Assistente do Departamento de Fisioterapia da Universidade Estadual de Londrina (UEL) e docente plantonista na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital Universitário da UEL (HU/UEL).

Margarida de Fátima Fernandes Carvalho é Doutora em Reumatologia Pediátrica (USP, 1998). Atualmente é Professora Associada do Departamento de Pediatria e Clínica Cirúrgica da Universidade Estadual de Londrina (UEL) e Diretora Superintendente do Hospital Universitário da UEL (HU/UEL).

Tiemi Matsuo é Doutora em Estatística e Experimentação Agronômica (Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, 1992). Atualmente é Professora Associada do Departamento de Estatística da Universidade Estadual de Londrina (UEL).

Anne Cristine Rumiatto é Mestre em Educação (UNESP-Marília, 2003). Atualmente é Professora do Curso de Nutrição da Universidade Norte do Paraná (UNOPAR) e Nutricionista do Setor de Transplante de Medula Óssea e da Comissão de Suporte Nutricional do Hospital Universitário da UEL (HU/UEL).