VANESSA RAMOS ALVES PENTERICH

**Avaliação do consumo alimentar e da densidade mineral óssea de
crianças com dermatite atópica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Alergia e Imunopatologia

Orientador: Prof Dr Fábio F Morato Castro

SÃO PAULO

2011

VANESSA RAMOS ALVES PENTERICH

**Avaliação do consumo alimentar e da densidade mineral óssea de
crianças com dermatite atópica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Alergia e Imunopatologia

Orientador: Prof Dr Fábio F Morato Castro

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.
A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

SÃO PAULO

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Penterich, Vanessa Ramos Alves

Avaliação do consumo alimentar e da densidade mineral óssea de crianças com dermatite atópica / Vanessa Ramos Alves Penterich. -- São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Alergia e Imunopatologia.

Orientador: Fabio Fernandes Morato Castro.

Descritores: 1.Dermatite atópica 2.Dieta 3.Marcadores ósseos 4.Densidade óssea
5.Criança 6.Glicocorticóide tópico

USP/FM/DBD-146/11

DEDICATORIA

Às crianças com Dermatite Atópica, que
de alguma forma eu possa vir a
contribuir com a melhora de sua saúde.

Aos meus pais e marido, razões de
minha existência e perseverança.

AGRADECIMENTOS

A Deus por que Criaste todas as coisas e por que elas existem Segundo sua vontade.

Estes anos que me dediquei a desenvolver esta tese, foram uma jornada de desafio, construção e amadurecimento. Há tantos a agradecer...

Ao meu orientador Prof Dr Fábio F Morato Castro pela confiança em mim e por continuar a me impulsionar e incentivar nesta jornada.

“Se enxerguei onde enxerguei, é porque subi em ombros de gigantes”

Isaac Newton

Ao meu marido, Eduardo Penterich, por me amar e ser o meu amor, que me inspirou a buscar meu sonho infantil de me tornar uma cientista e aceitar minhas ausências.

Aos meus pais pelo dom da vida, por com todo seu esforço investirem na minha educação, pelo apoio, ombro, incentivo e ajuda pratica. E por terem me transmitido o Mais Importante conhecimento, o que conduz à vida.

Aos meus avós pelo amor e carinho e por sempre me ensinar o valor da educação e do conhecimento.

À minha irmã Larissa Rosa Alves, pessoa exemplar e um modelo de caráter.

À minha especial amiga Dra Arianne C Yang, pelo carinho, incentivo, companheirismo e por ser um modelo de profissional que quero seguir.

Ao professor Dr Jorge Kalil por contribuir com seus vastos conhecimentos para a realização deste trabalho, por seu esforço e nos ensinar ciência, e pelo apoio financeiro.

Ao Dr Clóvis Galvão, amigo, ouvinte, e incentivador.

À Dra Rosa M R Pereira, por ter aberto as portas de seu departamento para a realização desta pesquisa e ainda ter dedicado de seu tempo em contribuir para a redação deste trabalho.

À biomédica Lilian Takayama por toda ajuda pratica na realização dos exames de densitometria e bioquímicos, e alguém que gosto especialmente.

À nutricionista Renata Alvim, por ter se tornado minha companheira de ambulatório e de trabalho, e por querer seguir com a pesquisa científica nesta área, tornando-se parte de minha força motriz.

À Dra Daniela Varalda, por ter contribuído de maneira prática para este trabalho e por seus bons conselhos.

À Dra Fabiane Pomiecinsky, que mesmo de longe colaborou com seu apoio.

À Dra Marise L. Castro por dedicar seu tempo em contribuir com suas orientações para a realização deste trabalho.

À Dra Ana Paula Castro, por de maneira tão carinhosa, me receber e permitir que eu realizasse parte desta pesquisa em sua instituição, o Instituto da Criança do HCFMUSP.

À professora Dra Maria Elizabeth Machado Pinto e Silva, nutricionista renomada, minha querida orientadora de mestrado com quem aprendi muito, e pelas contribuições na banca de qualificação.

À técnica em enfermagem e fisioterapeuta Rosana Vieira Coutinho Fernandes pela ajuda na difícil tarefa de coletar as amostras e companheira de trabalho, sempre disposta a ajudar todos.

Ao administrador Osvaldo Júnior Fernandes, por seu bom humor, educação e simpatia em lidar conosco e com os pacientes.

Aos pacientes e seus familiares, por terem voluntariamente contribuído com a realização desta pesquisa.

À Leoni Loconte Bacci, companheira, colaboradora e amiga de trabalho.

Aos assistentes e residentes da disciplina de imunopatologia e alergia desta instituição por suas contribuições práticas e conselhos.

À técnica em nutrição Sara Moyses, pela amizade e ajuda neste trabalho.

Às minhas primas Andrea de Simone Alves Bruno e Danielli Zanneti Alves pela garra, perseverança e amizade.

Às minhas amigas que souberam entender meus momentos de ausência e ansiedade.

Aos colegas pós-graduandos, em especial, Carlo O. Martins, Keity Santos, Andressa França Rabello e Andréia de Mattos, por dividirem as angustias e alegrias desta jornada.

Ao *Mount Sinai Hospital*, em especial à nutricionista Marion Groetch e ao Dr Hugh Sampson por abrirem as portas de sua instituição e realizarem um dos meus sonhos.

À estatística Thais Coccarelli por contribuir com as análises estatísticas .

E por último, mas não menos importantes, às secretarias Tânia Joyce Mota e Andréia Silva por toda ajuda prática, broncas e paciência. Parabéns pelo seu trabalho e agradeço muito pelos toques e palavras de carinho e incentivo ao longo destes anos.

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

EPIGRAFE

Posso dizer que o conhecimento me angustia como o mar, em sua imensidão, poder e mistério. O que se pode ver é o que está na superfície. Tentamos desvendar seus mistérios, mas quando vamos mais fundo tentando aprender seus ecossistemas, descobrimos abismos impossíveis de penetrar e sobreviver. Até onde se pode chegar, vê-se criaturas de todos os tipos, de origem animal e vegetal, até há aquelas que sobrevivem na total ausência de luz, e sob uma pressão altíssima ao redor de seu diminuto corpo.

O mar tem como um dos seus objetivos unir os continentes e unificar os povos. Hoje com a globalização e a Era do conhecimento é possível trocar e discutir descobertas com outros curiosos ao redor do globo. Este fato é que tem contribuído para a expansão do conhecimento científico e filosófico no último século, numa velocidade nunca antes vista na história da humanidade; porém ao mesmo tempo torna impossível conhecer tudo.

O Deus Todo Poderoso criou todas as coisas de maneira tão perfeita, harmoniosa, simbiótica, que ao homem resta passar a vida descobrindo seus mistérios; sabendo que jamais conseguirá alcançar em sua plenitude a sabedoria divina, sentindo-se pequeno diante de tamanha grandeza. Assim, me coloco na posição de almejar um dos maiores títulos acadêmicos, o de Doutor. Diante da infinita complexidade da natureza, do corpo-humano, esforcei-me em entender e contribuir para ampliar nosso superficial conhecimento.

Concluo com as palavras de um dos mais brilhantes cientistas da era moderna, Albert Einstein: "Quanto mais aprendo, mais me dou conta da minha ignorância".

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

SUMARIO

Lista de figuras

Lista de quadros

Lista de gráficos

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Pergunta científica e justificativa.....	3
2 OBJETIVOS.....	4
2.1 Objetivo geral.....	4
2.2 Objetivos específicos.....	4
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	6
3.1 Dermatite atópica.....	6
3.2 Alergia alimentar e dermatite atópica.....	11
3.3 Estado nutricional e dermatite atópica.....	13
3.4 Mineralização óssea, cálcio e vitamina D.....	15
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	23
4.1 Casuística.....	23
4.2 Anamnese.....	24
4.3 Avaliação do consumo alimentar e estado nutricional.....	26
4.4 Densitometria de dupla emissão de fontes de Raios-X.....	29
4.5 Exames laboratoriais.....	29
4.6 Análise estatística.....	31
5. RESULTADOS.....	33
5.1 Características demográficas.....	33

5.2 Características clínicas dos pacientes.....	36
5.3 Fatores de risco associados com a massa óssea.....	38
6 DISCUSSÃO.....	57
6.1 Avaliação do estado nutricional.....	57
6.2 Características clínicas de pacientes com dermatite atópica e controles..	60
6.3 Fatores de risco associados a massa óssea.....	62
6.3.1 Macronutrientes – calorias, proteínas, carboidratos e gorduras.....	63
6.3.2 Micronutrientes – cálcio e vitamina D.....	66
6.3.3 Mineralização óssea.....	72
7. CONCLUSÃO	76
8. ANEXOS.....	79
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	92
Apêndices	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema sumarizado da fisiopatologia da dermatite atópica.....	7
Figura 2 - Modelamento (+) e remodelamento (-) ósseo durante o crescimento de A para B	16
Figura 3 – Marcadores de formação e reabsorção óssea.....	18

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Indicadores de Crescimento e classificação do estado nutricional segundo os pontos de corte do z-score.....	28
Quadro 2 - Métodos de análise laboratorial e valores de referência.....	31

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Gráfico tipo <i>boxplot</i> para a média de Z-score de altura para idade entre o grupo DA (dermatite atópica) e o grupo CTR (controle).....	35
Gráfico 2 - Distribuição da frequência do tempo (anos) de uso de glicocorticóide tópico.....	40
Gráfico 3 - Correlação entre o tempo de uso de glicocorticóide tópico e a idade das crianças com dermatite atópica.....	40
Gráfico 4 - Distribuição da frequência da dosagem sérica de cortisol nos pacientes com DA e controles. Média, e valores de referencia de 5 a 25 ug/dL.	46
Gráfico 5 - Distribuição da frequência da dosagem sérica de cálcio nos pacientes com DA e controles. Média, e valores de referencia de 9 a 11 mg/dL	47
Gráfico 6 - Distribuição da frequência da dosagem sérica de fosfatase alcalina nos pacientes com DA e controles. Média, e valores de referencia de 300 U/L..	48
Gráfico 7 - Distribuição da frequência da dosagem sérica de osteocalcina nos pacientes com DA e controles. Média.....	49
Gráfico 8 - Distribuição da frequência da dosagem sérica CTX (telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I) nos pacientes com DA e controles. Média.	50
Gráfico 9 - Distribuição da frequência da dosagem sérica de 25OH vitamina D nos pacientes com DA e controles. Média, e valor de referencia adequado acima de 20 ng/mL. p: Teste de Qui-quadrado.....	51
Gráfico 10 - Gráfico de <i>Boxplot</i> para conteúdo mineral ósseo do fêmur total...	54
Gráfico 11 - Gráfico de <i>Boxplot</i> para densidade mineral óssea do fêmur total..	54
Gráfico 12 - Gráfico de <i>Boxplot</i> para Z-score do fêmur total.....	55
Gráfico 13 - Distribuição de frequência do z-score do fêmur total nos pacientes com DA e controles.....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos e antropométricos dos pacientes com Dermatite Atópica (DA) e controles.....	33
Tabela 2 - Idade em anos, de acordo com o sexo do paciente.....	32
Tabela 3 - Média, desvio padrão, mediana, valores máximos e mínimos dos Z-escores de altura para idade, peso para idade e índice de massa corporal (IMC) nos pacientes com dermatite atópica (DA) e nos controles.....	35
Tabela 4 - Distribuição de freqüências, n (%), do Z-score de altura/idade no grupo de pacientes com Dermatite atópica e no grupo controle.....	36
Tabela 5 - Distribuição de freqüências, n (%), da rinite, asma e alergia alimentar no grupo de pacientes com Dermatite atópica e controles.....	37
Tabela 6 - Tempo (em meses) de aleitamento materno exclusivo nas crianças com dermatite atópica (DA) e no grupo controle.....	38
Tabela 7 – Escore de atividade física, tempo de exposição solar (dias/semana) e tempo que a criança brinca em local descoberto (minutos/semana), média, desvio padrão, mediana e valores mínimos e máximos das crianças com dermatite atópica (DA) comparadas com controles.....	39
Tabela 8 - Descrição dos resultados da avaliação de ingestão alimentar em pacientes com Dermatite Atópica (DA) e controles – Medianas, valores máximos e mínimos para calorias (Kcal), proteínas (g), carboidratos (g), gorduras (g), cálcio (mg) e vitamina D (mcg).....	42
Tabela 9 - Distribuição de freqüências n (%) da adequação do consumo alimentar em relação às <i>Recommended Dietary Allowances</i> (RDA) para proteínas e calorias e <i>Recommend Dietary Intake</i> (RDI) para vitamina D e cálcio no grupo de pacientes com Dermatite Atópica (DA) e controles.....	43
Tabela 10 - Percentual dos macronutrientes do total de calorias consumidas por dia, no grupo de pacientes com Dermatite Atópica (DA) e controles.....	44
Tabela 11 - Média, desvio padrão, mediana valores máximos e mínimos dos níveis séricos de marcadores do metabolismo ósseo e do estado nutricional das crianças com DA e controles.....	45

Tabela 12 - Média, desvio padrão, mediana valores máximos e mínimos dos níveis séricos do conteúdo mineral ósseo (CMO), densidade mineral óssea (DMO) e Z-score da coluna lombar, colo do fêmur, fêmur total e corpo inteiro das crianças com dermatite atópica (DA) e controles..... 53

Tabela 13 - Distribuição das médias de massa magra (Kg), massa gorda (Kg) e % de gordura corporal nos pacientes com Dermatite Atópica (DA) e controles... 56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DA	Dermatite Atópica
IgE	imunoglobulina E
FcεRI	<i>high-affinity IgE receptor</i> ou FcepsilonRI
INFγ	interferon gama
TNFα	citocina fator de necrose tumoral alfa
VCAM1	molécula de adesão celular vascular
CL	célula de Langerhans
E	eosinófilo
M ₂	macrófago 2
Th	linfócito T auxiliar
Th1	linfócito T auxiliar 1
Th2	linfócito T auxiliar 2
IL	interleucina
IL-1, 2, 3, 5, 10,12	Interleucina 1, 2, 3, 5, 10, 12
CD 23	receptor de IgE de baixa afinidade
CD 86	modulador de produção de IgE
AA	alergia alimentar
APLV	alergia à proteína do leite de vaca
P1NP	peptídeo N-terminal do colágeno tipo 1
P1CP	peptídeo C-terminal do colágeno tipo 1
CTX	telopectídeo carboxiterminal do colágeno tipo 1
NTX	telopectídeo nitrogênio terminal do colágeno tipo 1
DXA	densitometria de dupla emissão de raios-X
25OH vitamina D	25 hidroxí vitamina D

Vitamina D2	ergocalciferol
CYP27B1	1 α hidroxilase
PTH	paratormônio
Vitamina D3	colecalfiferol
1,25OH vitamina D	1,25 hidroxí vitamina D
TGI	trato gastro intestinal
DAFA	questionário dia típico de atividade física e alimentação
TACO	tabela brasileira de composição de alimentos
RDA	<i>Recommend Dietary Allowance</i>
DRI	<i>Dietary References Intake</i>
NRC	National Research Council
IMC	índice de massa corporal
DMO	densidade mineral óssea
CMO	conteúdo mineral ósseo
WHO	<i>World Health Organization</i>
LIM	laboratório de investigação médica
USA	<i>United States of America</i>
HCFMUSP	Hospital das clínicas da faculdade de medicina da universidade de Paulo
n	número de sujeitos
CTR	controles
<i>et al.</i>	e outros
DP	desvio padrão
SCORAD	escore de gravidade de dermatite atópica
vs.	versus

LISTA DE SIMBOLOS

Kg/m ²	quilograma por metro quadrado
mg/mL	miligrama por mililitro
U/L	unidade por litro
g/dL	grama por decilitro
ug/dL	micrograma por decilitro
mg/dL	miligrama por decilitro
ng/mL	nanograma por mililitro
pg/mL	picograma por mililitro
%	porcentagem
g	grama
>	maior que
<	menor que
≤	menor ou igual a
≥	maior ou igual a
Kcal	calorias
mg	miligrama
mcg	micrograma

RESUMO

Penterich VRA. **Avaliação do consumo alimentar e da densidade mineral óssea de crianças com dermatite atópica** [tese]. São Paulo. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

A dermatite atópica é uma doença de pele de caráter inflamatório crônico que normalmente precisa de tratamento com glicocorticóide tópico. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da Dermatite atópica no consumo de nutrientes, no estado nutricional e no metabolismo ósseo de crianças com dermatite atópica moderada e grave comparadas à crianças saudáveis. Foram incluídas neste estudo 60 crianças de 4 a 12 anos com AD moderada/grave e 54 controles. O consumo alimentar foi avaliado por três recordatórios de 24 horas. O estado nutricional foi determinado pelo z-escore de altura para idade, peso por idade e do índice de massa corporal. Os marcadores ósseos séricos foram 25OH vitamina D, fosfatase alcalina óssea, cálcio sérico, fósforo, PTH, osteocalcina, CTX e cortisol. Os pacientes e familiares foram questionados quanto à fraturas, exposição solar e escore de atividade física. Por meio de densitometria dupla de Raio-X avaliou-se o conteúdo mineral ósseo (CMO), a densidade mineral óssea (DMO) e o z-score da coluna lombar, do fêmur total e do corpo inteiro. As crianças com dermatite atópica usavam glicocorticóide tópico em média por $3,9 \pm 1,81$ anos. O tempo de exposição solar foi menor nas crianças com dermatite atópica. O consumo alimentar evidenciou um alto consumo de proteínas em ambos os grupos, e a ingestão de gordura foi mais baixo na crianças com DA. A média consumida de cálcio e vitamina D foi abaixo da recomendação nutricional em ambos os grupos. As crianças com DA apresentaram mais casos de rinite, asma e alergia alimentar do que o grupo controle. Segundo o z-score de altura para idade as crianças com DA foi significativamente mais baixas quando comparadas com o grupo controle. O CTX sérico foi menor no grupo DA. O CMO da coluna lombar foi mais baixo nas crianças com DA, e o CMO, a DMO e o z-score do fêmur total também foram significativamente menores no grupo DA do que no grupo controle. Neste grupo de crianças com DA, estudado o uso do glicocorticóide tópico pode ter diminuído a altura para idade, e a massa óssea.

Descritores: dermatite atópica, dieta, marcadores ósseos, densidade óssea, criança, glicocorticóide tópico.

SUMMARY

Penterich VRA. **Food consumption and bone mineral density evaluation of children with atopic dermatitis** [Tese]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2011.

Atopic dermatitis is an inflammatory allergic skin disease that often requires glucocorticosteroids therapy. The aim of this study was to determine the atopic dermatitis impact on food ingestion, nutritional status and bone mass in children with moderate to severe AD compared with a control group. Food ingestion was evaluated with 3 days 24-hour food recordatory. Nutritional status was determined with height to age z-score, weight for age z-score and BMI z-score. Bone markers measured in serum were 25OH vitamin D, bone phosphatase alkaline, CTX, serum calcium, phosphorus, osteocalcin, PTH and cortisol. Information on lifestyle parameters, bone fractures, sun exposure and physical activity were collected by use of a standardized questionnaire. Lumbar spine, total femur and whole body, bone mineral content (BMC), bone mineral density (BMD) and z-score was measured by dual-energy X-ray absorptiometry in 60 children (age 4-12years) with moderate to severe AD and 54 health controls, with the same age. In children, low BMD was defined as a Z-score less than -2. The AD children used topic glucocorticosteroids for a mean of $3,9 \pm 1,81$ years. The sun exposure was lower in the AD group. Food ingestion showed high protein ingestion levels in both groups, and the fat consumption was lower in the AD children. The calcium and vitamin ingestion were bellow the recommendations in the two groups. Children with AD had more riniths, asthma and food allergy then control group. The CTX was lower in the AD group. The children with AD were significantly smaller according to the height for age z-score. There was significant smaller BMC on lumbar spine, and in the BMC, BMD and z-score in the total femur on the AD children. Low BMD occurred more frequently in this population of children with moderate to severe AD compared with the control group. Use of topical glucocorticosteroids in the previous could be 5 years associated with the decrease in BMD.

Descriptors: atopic dermatitis; bone mineral density; children; topical glucocorticosteroids.

1. INTRODUÇÃO

A Dermatite Atópica (DA), também conhecida como eczema atópico ou eczema infantil, é uma doença cutânea crônica de caráter inflamatório, de múltiplas causas, caracterizada pela presença de episódios recorrentes de eczema acompanhado de prurido intenso, cursando com períodos de exacerbação e remissão. A DA pode acometer indivíduos de todas as idades, porém, é mais comumente observada na infância. Trata-se de uma condição potencialmente debilitante que pode comprometer a qualidade de vida dos seus portadores e familiares (Yang & Cohon, 2006).

Dentre as principais características da DA pode-se destacar o prurido intenso, a xerose cutânea, o eczema, as escoriações e as liquenificações tipicamente distribuídas conforme a faixa etária (Yang & Cohon, 2006).

Por se tratar de uma doença crônica, catabólica, com constante necessidade de restauração cutânea, requer especial atenção o estado nutricional de crianças com dermatite atópica. Crianças com manifestações graves e moderadas de dermatite atópica podem ter uma necessidade aumentada de proteínas e calorias, dependendo da extensão do acometimento da pele (Mofidi, 2003). Além disso, não é incomum a alergia alimentar frequentemente cursar com a dermatite atópica, acarretando o agravamento dos sintomas. Assim, pode haver necessidade de uma dieta de exclusão do alérgeno alimentar como ferramenta de tratamento ou ocorrer a exclusão voluntária pela associação do agravamento dos sintomas com algum alimento, o que pode levar a risco nutricional, especialmente na fase de crescimento e desenvolvimento da criança.

A mineralização óssea ocorre principalmente na infância e fase pré-pubere (2 a 12 anos), e qualquer falha neste processo, que conduza a baixa massa óssea, pode ter como consequência a osteoporose ou outros comprometimentos ósseos (Cassidy, 1999). Diversos fatores podem estar associados ao processo de desenvolvimento da osteoporose nas doenças imune-inflamatórias como, por exemplo, tempo e gravidade de doença, imobilização, atividade física, uso de glicocorticoides e nutrição (Pereira *et al.*, 1998; Cassidy, 1999; Lien *et al.*, 2005; Kipen *et al.*, 1997).

Há comprovação de que a prática de atividade física e a exposição ao sol em relação à síntese de vitamina D, são comportamentos essenciais para a boa mineralização óssea. Porém, as crianças com DA evitam a prática de exercícios e exposição ao sol, tendo em vista que a sudorese provocada pelos exercícios físicos e a exposição solar podem aumentar o prurido (Herd *et al.*, 1997, Schiffner *et al.*, 2003).

Atualmente há pouca informação a respeito do estado nutricional e do desenvolvimento mineral ósseo de crianças com DA. Este cenário acentua a necessidade de se desenvolverem estudos enfocando, mais precisamente, a relação da DA na criança e a dieta, a prática de atividade física e o tempo de exposição solar, determinar o estado nutricional e a densidade mineral óssea. Tais estudos devem ter por objeto a criança enquanto indivíduo, âmbito em que é possível compreender a forma pela qual se desenvolve a DA e seus desdobramentos.

A seguir descreve-se a pergunta científica, a justificativa e os objetivos deste estudo.

1.2 Pergunta científica e justificativa

A dermatite atópica é uma doença catabólica, com possíveis implicações na dieta e na qualidade de vida de crianças, influenciando seu consumo de nutrientes, a prática de atividade física e a exposição solar. Além disso, o próprio tratamento da doença pode envolver o uso de quantidades expressivas de corticosteróides. Todos esses fatores podem interferir de forma significativa no crescimento e desenvolvimento adequados da criança, consequentemente de sua massa óssea. Dessa forma, os desafios apresentados, levam-nos ao seguinte questionamento: **qual a real influência da Dermatite Atópica, e seu tratamento, no consumo de nutrientes, no estado nutricional e na densidade mineral óssea da criança?**

É nessa lacuna que este estudo procurou produzir análises e reflexões que possam diferenciar-se e colaborar com o avanço do conhecimento sobre temas como Dermatite Atópica e sua influência na qualidade de vida das crianças.

A importância do tema, a carência de estudos na área e a possibilidade de oferecer contribuições significativas para o campo clínico, foram fatores motivadores no desenvolvimento deste projeto de pesquisa. Trata-se de um projeto original, cujos resultados e achados de pesquisa poderão nortear futuras condutas na abordagem nutricional destes pacientes.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral:

O objetivo principal deste estudo foi avaliar o impacto da Dermatite Atópica no consumo de nutrientes, no estado nutricional e no metabolismo ósseo de crianças com dermatite atópica moderada e grave comparadas à crianças saudáveis.

2.2 Objetivos específicos

Para atingir este objetivo geral, foram buscadas as seguintes finalidades específicas:

- Avaliar e comparar o consumo alimentar de crianças de 4 a 11 anos com dermatite atópica com crianças de um grupo controle, e analisar segundo as recomendações aceitas atualmente;
- Avaliar e quantificar a atividade física e a exposição solar das crianças com dermatite atópica comparadas com o grupo controle;
- Avaliar a composição corporal (massa magra, massa gorda e percentual de gordura) das crianças com dermatite atópica comparadas com grupo controle;
- Avaliar o conteúdo mineral ósseo, a densidade mineral óssea e o Z-Score da coluna lombar, do fêmur total e corpo inteiro de crianças com dermatite atópica comparadas com grupo controle;

- Determinar as concentrações séricas dos parâmetros bioquímicos: proteína total, albumina, cálcio total, fósforo, fosfatase alcalina óssea, cortisol sérico, nas crianças com dermatite atópica comparadas com o grupo controle.
- No próximo capítulo apresenta-se um resgate da atual da literatura científica dos temas que norteiam o delineamento desta pesquisa.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Dermatite atópica

A dermatite atópica (DA) é definida como uma dermatose inflamatória crônica, recidivante, pruriginosa. Na patogenia da dermatite atópica as reações imunológicas tipo I e IV são predominantes (Rokaitè *et al.*, 2004). O termo atopia está relacionado a manifestações clínicas da hipersensibilidade humana, e remete ao grego “*atopos*”, que significa “fora do lugar”, utilizado pela primeira vez em 1923 por Coca & Cooke.

A DA tem uma fisiopatologia complexa, com participação ou não do sistema imunológico. Assim, existem dois subtipos observáveis da doença: a chamada intrínseca, não associada à Imunoglobulina E (IgE); e a extrínseca, em que há forte associação entre os sintomas e os níveis aumentados de IgE, sendo esta última a mais prevalente – 70 a 80% dos casos (Pastar *et al.*, 2005).

A etiopatogenia da dermatite atópica é considerada multifatorial. Fatores genéticos, a colonização da pele pelo *Staphylococcus aureus*, alterações da barreira cutânea, fatores ambientais, alterações da fosfodiesterase, desbalanço do sistema imunológico e fatores psicológicos, são os principais elementos envolvidos no desencadeamento dessa doença (Leung, 2001).

Diversas anormalidades do sangue periférico têm sido notadas em doentes com DA as quais refletem algumas mudanças celulares e bioquímicas observadas na pele atópica. Os mecanismos imunológicos ainda não estão totalmente definidos,

porém, o modelo aceito atualmente postula uma resposta do tipo Th2 na fase aguda, com atração de macrófagos e eosinófilos, com conseqüente produção de interleucina 12 (IL-12), que por sua vez ativa a resposta padrão Th1 e um misto de padrões de resposta Th2 e Th1 nas lesões crônicas. A figura 1 apresenta um esquema do padrão imunológico da DA.

FONTE: Leung DYM, Soter NA, 2001.

Figura 1 - Esquema sumarizado da fisiopatologia da dermatite atópica

A pele com dermatite atópica contém um número maior de células de Langerhans com afinidade para IgE (*high-affinity IgE receptor* ou Fc ϵ RI). Em contato com o alérgeno, como o ácaro, ocorrerá um reconhecimento do mesmo pela IgE e uma conseqüente apresentação do antígeno às células Th2. Esta ativação dos linfócitos leva ao aumento na produção das citocinas IL 4, 5 e 13,

conhecidas como citocinas padrão Th2, e ao mesmo tempo ocasiona redução na produção de Interferon gama (INF- γ), aumento dos níveis de IgE sérica, eosinófilos e ativação de macrófagos, que leva à liberação de histamina, e consequente aumento do prurido. Assim, instala-se a inflamação cutânea (Ikoma, 2009).

A IL-4, IL-5 e IL-13 desempenham um papel importante, pois promovem a produção de IgE a partir dos linfócitos B. Essas citocinas, juntamente com o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e com a IL-1, induzem a expressão da molécula de adesão celular vascular (VCAM-1) pelas células endoteliais, facilitando a migração de linfócitos e eosinófilos para os sítios de inflamação. Isoladamente, a IL-4 está envolvida na diferenciação e no desenvolvimento dos linfócitos Th2, e a IL-5, bem como na diferenciação, recrutamento e sobrevivência dos eosinófilos. Os linfócitos B, na DA, apresentam um aumento da expressão da molécula CD23 (receptor de IgE de baixa afinidade) e da molécula co-estimulatória CD86, que agem como moduladores da produção de IgE (Leung & Soter, 2001; Leung, 1999; Kang *et al.*, 2006).

As lesões crônicas e agudas apresentam algumas diferenças nos padrões celulares. Lesões agudas possuem significativamente mais células positivas para IL-4, IL-5, IL-13 (citocinas padrão Th2) que a pele normal ou peles não-acometidas, porém sem expressão significativa de INF- γ . Em lesões crônicas, o padrão predominante é de IL-12 e INF- γ , citocinas de padrão Th1 (Hamid *et al.*, 1994; Hamid *et al.*, 1996).

O padrão de citocinas presentes no momento da exposição antigênica é um dos maiores determinantes que conduz o direcionamento fenotípico Th1 ou Th2 de

um linfócito T auxiliar (Th). As células Th1 são estimuladas pela IL-12, produzida por macrófagos e células dendríticas, enquanto a IL-4 estimula as células tipo Th2. A expressão do receptor de IL-12 é induzida por IL-12 e IFN- γ e inibida pela IL-4 que, por sua vez, inibe a produção de IFN- γ , desviando a resposta para o padrão Th1 (Leung & Soter, 2001).

A prevalência da DA vem aumentando cerca de duas a três vezes, desde a segunda guerra mundial, período em que ocorreram mudanças nos hábitos, na vida social e econômica da população, especialmente nas sociedades industrializadas e na classe econômica mais alta (Schultz & Hanifin, 2002).

A DA acomete 10 a 15% das crianças em idade escolar nos Estados Unidos da América, noroeste da Europa, Ásia e regiões do hemisfério sul, enquanto na América Latina atinge 15 a 20%. No Brasil a prevalência de DA em crianças de 6 a 7 anos varia de 5,3 a 13%, de acordo com as regiões do país (Solé *et al.*, 2006).

A DA acomete indivíduos de qualquer idade, porém, é mais frequente na primeira infância, sendo que, de 75 a 90% dos casos iniciam-se antes dos cinco anos de idade (Williams, 2000; Spergel & Paller, 2003). Estudos realizados relatam a persistência dos sintomas em 40 a 60% dos casos após a adolescência, acometendo 2 a 10% dos adultos na população mundial (Hunter & Herd, 1994; Lammintausta *et al.*, 1991; Samdstrom & Faergemann, 2004).

A persistência dessa doença após a adolescência levou ao estudo de fatores prognósticos que estão explicitados a seguir (Samdstrom & Faergemann, 2004):

- 1- Pacientes com lesões de dermatite na face e região cervical, com ou sem localização em outras áreas do corpo;

- 2- Início precoce da DA ou na adolescência, no período dos 13 aos 18 anos;
- 3- Asma brônquica ou rinite alérgica associada;
- 4- Histórico familiar de doença atópica.

A DA é dividida em fases clínicas, de acordo com a idade dos pacientes, nos quais a xerose cutânea e o prurido apresentam-se em todas as fases, a saber:

- Fase do lactente (2 meses a 2 anos): as lesões são mais agudas, com eritema, edema, secreção e crostas na face (região malar, fronte ou couro cabeludo), poupando a região médio facial e áreas extensoras dos membros superiores e inferiores (Spergel & Paller, 2003);

- Fase infantil (2 a 12 anos): as lesões são menos agudas e exsudativas, com pápulas e placas liquenificadas, tendência à cronificação, acometendo as flexuras antecubitais e poplíteas, região cervical posterior, mãos, pés, tornozelos e pulsos;

- Fase adolescente (maiores de 12 anos) e adultos: as lesões são crônicas, com distribuição flexural, acometendo face (principalmente área periorbital), região cervical, membros, dorso, mãos (dermatite crônica das mãos) e dorso dos pés. Alguns adultos evoluem para uma DA grave e apresentam uma eritrodermia esfoliativa generalizada (Kefei *et al.*, 2003; Rook *et al.*, 2003);

Crianças com dermatite atópica tem um elevado comprometimento em sua qualidade de vida. Isso se dá pela própria etiologia da doença que traz sentimentos de estigmatização, problemas psicológicos para o paciente, alterações do aspecto físico, interferências diretas nas atividades diárias, no convívio social, no

relacionamento e em outros aspectos emocionais. Além disso, a sudorese provocada pelos exercícios físicos e a exposição solar podem aumentar o prurido, assim, muitas crianças com DA evitam praticar exercícios e expor-se ao sol (Herd *et al.*, 1997, Schiffner *et al.*, 2003).

Em 1980 Hanifin e Rajka propuseram critérios para o diagnóstico de DA, utilizando achados clínicos para estabelecer critérios principais e secundários. Segundo este trabalho, para ser considerado um portador de dermatite atópica, o paciente deve apresentar ao menos três dentre os quatro critérios classificados como principais, e estar enquadrado em no mínimo três critérios secundários.

A gravidade da doença pode ser avaliada pela escala SCORAD, estabelecida pelo *European Task Force on Atopic Dermatitis* (1993), que leva em conta presença, extensão e tipo das lesões (eritema, edema, exsudação, escoriação, liquenificação e xerose), bem como intensidade do prurido e da insônia.

A seguir, apresenta-se a relação entre dermatite atópica e alergia alimentar.

3.2 Alergia alimentar e dermatite atópica

A DA pode estar associada com sensibilização a alérgenos alimentares, especialmente em crianças (Werfel & Breuer, 2004; Hauk, 2008). A prevalência de Alergia Alimentar (AA) em crianças com DA varia entre 33% a 63%, com base em estudos feitos nos últimos 10 anos (Darsow *et al.*, 2010). Nas formas moderada a severa, 40% das crianças apresentam piora do quadro clínico ao ingerir os alimentos

envolvidos (Sehra *et al.*, 2008). A pele é conhecidamente o órgão mais acometido por alergias alimentares (Niggeman *et al.*, 2004).

A expressão da reação alérgica pode variar com a idade, e os sintomas podem desaparecer, ou mudar com o passar do tempo. Na infância os principais sintomas atópicos (um conjunto de afecções alérgicas caracterizadas por interferência hereditária e mecanismo reagínico) são vômitos, diarreia, refluxo, dermatite atópica, asma, rinite e rinoconjuntivite. Em crianças com sensibilidade ao leite de vaca as reações são distribuídas da seguinte forma: 50% das manifestações acontecem no trato gastrointestinal, 31% na pele e 19% no sistema respiratório (Halken, 2000).

Os alimentos mais comumente relacionados com as reações adversas em crianças com DA são: leite, soja, ovos, trigo, nozes e trigo. Porém, em diferentes países esta lista de alimentos pode variar, porque a alergenidade é dependente da idade da criança, hábitos alimentares familiares e condição sócio-econômica (Rokaitè *et al.*, 2004).

Um estudo demonstrou que a alergia ao leite de vaca está relacionada com a gravidade da DA, evidenciando que a gravidade da doença era significativamente maior em crianças com alergia à proteína do leite de vaca, do que em crianças sem esta alergia (Pourpak *et al.*, 2004).

O desenvolvimento de tolerância a um determinado alimento, com o passar da idade, é frequente em crianças alérgicas. Um estudo feito com crianças maiores de 6 anos, que haviam desenvolvido tolerância e que não a desenvolveram, mostrou que a dermatite atópica, história de choque anafilático, e um número maior de alimentos que causavam reações adversas segundo a história clínica, seriam alguns dos fatores

que distinguem as crianças que não desenvolveram tolerância das que passaram a ser tolerantes (Imai *et al.*, 2007).

A seguir busca-se resgatar na literatura as evidências sobre o estado nutricional de crianças com dermatite atópica.

3.3 Estado nutricional e dermatite atópica

Constata-se relativa carência de informações sobre os hábitos alimentares de crianças e adultos com dermatite atópica. Um estudo conduzido em adultos com DA mostrou um baixo consumo de leite e derivados, peixe, ovos, carne de porco, laranja, outras frutas, maçãs, kiwis, pimentas, amendoim e amêndoas. Assim, concluíram que em pacientes sintomáticos seria necessária a suplementação de nutrientes como cálcio, iodo e vitamina C (Barth *et al.*, 2001).

Um estudo que avaliou o estado nutricional de crianças com DA, mostrou que o peso para a idade de crianças que apresentavam, concomitantemente, dermatite atópica e alergia alimentar ao leite de vaca foi significativamente menor do que de crianças que tinham apenas DA. Os resultados deste estudo indicam que a associação de DA com alergia alimentar pode acarretar em risco de desnutrição (Savino *et al.*, 2005).

Nos casos em que ha alergia alimentar associada à DA, a dieta de exclusão deve ser feita com cuidado, principalmente se ha um alimento nutricionalmente importante a ser evitado, como o leite para lactentes, porque se torna mais difícil atingir um consumo adequado de calorias e nutrientes (Mofidi, 2003). Em estudo

realizado por Christie *et al.* (2002), verificou-se o efeito da dieta de exclusão sobre o estado nutricional de crianças alérgicas a um ou mais alimentos. As conclusões são que estas crianças apresentam baixa estatura para a idade, principalmente no grupo com alergia ao leite de vaca e, portanto, necessitam de uma orientação nutricional, sobre a exclusão dos alérgenos e inclusão de alimentos nutritivos. Assim, ressalta-se a importância de uma orientação dietética individualizada, adequando-se aos hábitos alimentares da família, estado fisiológico e nutricional do indivíduo, situação econômica e social.

Um estudo de prevalência de DA e hábitos alimentares de crianças de 6 a 7 anos, realizado na Espanha por Suárez-Varela *et al.* (2007), mostrou que os alimentos consumidos com uma frequência de 3 vezes ou mais por semana foram: cereais, frutas, carnes, leite e iogurte, o que foi considerado dentro das recomendações dietéticas do país. Os alimentos que se consumiam uma ou duas vezes por semana foram: arroz, massa, ovos, peixes, batatas, verduras e legumes. Ingredientes como a manteiga, margarina e lanches eram consumidos ocasionalmente. Assim, eles concluíram que o consumo de verduras e legumes estava abaixo do recomendado, porém, de maneira geral, a alimentação das crianças estava adequada.

Na próxima seção, conclui-se o referencial teórico, com foco especial no metabolismo ósseo, e o papel do cálcio e da vitamina D neste processo.

3.4 Mineralização óssea, cálcio e vitamina D

A formação de ossos saudáveis por toda a vida se estabelece na infância e na adolescência. Aproximadamente 90% da massa óssea de um adulto são adquiridos nas duas primeiras décadas de vida. Acredita-se, que a otimização do pico de massa óssea e o fortalecimento ósseo na infância e estabilizá-las no começo da idade adulta, desempenham papéis fundamentais na prevenção da osteoporose no decorrer da vida (Borges & Brandrão, 2006).

Durante a infância e adolescência, o desenvolvimento do esqueleto e das dimensões dos ossos corticais e densidade dos trabeculares são caracterizadas segundo o sexo, maturação sexual, e raça. O formato e a estrutura dos ossos são dinamicamente modificados e renovados por dois processos chamados de modelamento e remodelamento ósseo, que resultam na substituição de tecido ósseo velho por novo. O remodelamento é um processo mais importante na fase adulta e não resulta numa mudança no formato do osso. O remodelamento acontece nas unidades multicelulares básicas do osso na superfície trabecular e dentro do osso cortical. A reabsorção óssea pelos osteoclastos é seguida pela formação pela formação óssea pelos osteoblastos, que se justapõem nas unidades multicelulares do osso (Leonard, 2007).

Em contraste, o modelamento resulta na formação de novo tecido ósseo em um local diferente do remodelamento ósseo. Este processo resulta no aumento do diâmetro e do formato do osso, e é o mais importante período de desenvolvimento do

esqueleto na infância e adolescência, (Figura 2). O glicocorticóide inibe a osteoblastogênese e promove a apoptose do osteoblasto, o que resulta em redução na formação do osso (Leonard, 2007).

FONTE: Leonard MB, 2007

Figura 2 - Modelamento (+) e remodelamento (-) ósseo durante o crescimento de A para B

Alguns marcadores podem contribuir para a investigação do metabolismo ósseo. O cálcio e o fósforo são dois importantes minerais na formação do osso, juntos eles formam a hidroxiapatita, que é o principal componente da matriz óssea. Os osteoblastos são as células que regulam o depósito de cálcio no esqueleto. Em

referência ao conteúdo total de cálcio do organismo, 99% se encontra no osso e deste total 99% se encontra na forma de hidroxiapatita $[(Ca)_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. Apenas 1% do cálcio presente no osso está disponível para as trocas de equilíbrio com o líquido extracelular, sendo que o cálcio sérico, ou seja, a fração dosada nos ensaios laboratoriais corresponde apenas a 0,1% da concentração total do líquido extracelular (Jurimae, 2010).

Os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo são divididos em duas categorias: marcadores de formação óssea e marcadores de reabsorção óssea, que refletem respectivamente a atividade osteoblástica e osteoclástica (Jurimae, 2010).

Os marcadores de formação mais utilizados são o propeptídeo N-terminal do colágeno tipo I (P1NP) e o propeptídeo C-terminal (P1CP), que são liberados durante o processamento do procolágeno tipo 1 em colágeno. A osteocalcina é um componente da matriz óssea sintetizado por osteoblastos maduros. Sabe-se que a osteocalcina está envolvida no processo de mineralização, porém suas funções ainda não estão completamente entendidas. A fosfatase alcalina óssea (BAP) é uma enzima osteoblástica envolvida na regulação da mineralização óssea, estando presente na membrana desta célula (Eastell & Hannan 2008; Szulc, *et al.*, 2007).

Os marcadores de reabsorção óssea são produtos da quebra do colágeno tipo 1, principalmente peptídeos e pequenas moléculas não reutilizadas na síntese de um novo colágeno. Os mais utilizados na prática clínica são o telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I (CTX) e telopeptídeo nitrogênio terminal do colágeno tipo I (NTX) (Jurimae, 2010) (Figura 3).

FONTE: Jurimae J, 2010.

Figura 3 - Marcadores de formação e reabsorção óssea.

A modelagem óssea durante o crescimento é extremamente rápida e é controlada por diferentes hormônios. A administração à longo prazo de glicocorticóides na criança pode induzir a osteoporose e ao déficit de crescimento pela ação direta desta medicação nos ossos e cartilagens e indiretamente por desordens hormonais (Tanaka, 2007). Os glicocorticóides tópicos são utilizados há muitas décadas no tratamento da DA, embora os inibidores de calcineurina tenham se mostrado uma boa alternativa terapêutica, ainda não são extensamente utilizados. Nos casos mais graves e recorrentes da doença ainda são utilizados glicocorticóides sistêmicos (Levy, 2007).

Os glicocorticóides podem inibir a absorção intestinal e aumentar a excreção de cálcio, resultando num balanço negativo de cálcio. Exposição prolongada a concentrações supra-fisiológicas de glicocorticóides também inibem a diferenciação

do osteoblasto, a produção de osteocalcina e a síntese do colágeno, causando até 30% de redução no conteúdo total de osso substituído em cada ciclo de remodelamento. Estes fatores combinados podem levar a rápida perda óssea (Pedreira *et al.* 2007).

A baixa densidade mineral óssea já foi descrita em diversas doenças pediátricas que necessitam de tratamento com glicocorticóides, como a artrite reumatóide juvenil (Pereira *et al.*, 1998), doença inflamatória intestinal, lúpus eritematoso sistêmico (Regio *et al.*, 2008; Leonard *et al.*, 2004) e dermatomiosite juvenil (Santiago *et al.*, 2008).

Embora uma importante redução da densidade mineral óssea em crianças seja relativamente rara, esta pode ser um problema significativo em pacientes com doenças crônicas (Simmons *et al.*, 2007). Assim, identificar crianças com baixa mineralização óssea pode ser uma importante estratégia para prevenir e promover um bom crescimento e desenvolvimento ósseo (Borges & Brandrão, 2006).

Dados da literatura demonstram que o peso é um fator importante na densidade mineral óssea em crianças e adultos (Cassidy, 1999; Khan *et al.*, 2004; Pereira *et al.*, 1998), entretanto, a contribuição da massa magra, massa gorda ou os dois componentes na aquisição e manutenção da densidade mineral necessita de estudos mais acurados.

Um estudo de Jensen *et al.* (2004), com crianças, de mais de 4 anos de idade e alergia alimentar ao leite de vaca, mostrou uma correlação positiva entre um baixo consumo de cálcio e uma baixa mineralização óssea. Outro estudo também relacionou a baixa densidade mineral óssea de crianças com alergia a proteínas de

leite de vaca, mostrando que para a prevenção, seria necessária a suplementação de 200 IU/dia de vitamina D e um acompanhamento nutricional individualizado, para atingir-se uma nutrição adequada (Fox *et al.*, 2004).

O desenvolvimento da densitometria por dupla emissão de Raios-X (DXA), demonstra que este é um método preciso, rápido e de baixa radiação, e tem facilitado o estudo da massa óssea e composição corporal em pacientes com doenças crônicas (Genant *et al.*, 1996; Brambilla *et al.*, 2000; Kipen *et al.*, 1998).

Outros fatores que interferem na formação de massa óssea são: má-nutrição, consumo baixo de cálcio e vitamina D, exposição solar, atividade física e patologias crônicas (Borges & Brandão, 2006).

A vitamina D é um esteróide lipossolúvel, considerado vitamina por ser também obtido por fonte dietética. A vitamina D pode ser encontrada em duas formas – vitamina D2 (ergocalciferol), presente em vegetais e fungos e vitamina D3 (colecalciferol), de origem animal. A vitamina D3 é sintetizada pela pele sob a ação dos raios ultravioleta a partir do 7-deidrocolesterol. A vitamina D sofre, então, hidroxilação no carbono 25 no fígado, formando o metabólito 25OH vitamina D. A etapa crucial para a formação da vitamina D ativa é a hidroxilação do carbono 1 nos túbulos renais proximais pela enzima CYP27B1 (1 α hidroxilase). Este processo sofre regulação hormonal, sendo estimulado pelo PTH (paratormônio) e pela hipofosfatemia, e inibido pela 1,25(OH)₂ vitamina D. A 25OH vitamina D é o metabólito mais estável e reflete o estado de suficiência de vitamina D (Cashaman, 2007).

Em países tropicais, com maior exposição solar os indivíduos tendem a ter uma síntese eficaz de vitamina D. Estudo desenvolvido na Índia associou concentrações séricas baixas de 25OH vitamina D com a baixa densidade mineral óssea de adultos que trabalham em ambientes fechados, e se expõem pouco à luz solar (Arya *et al.*, 2004).

Deficiências de vitamina D podem ocorrer por falta de exposição da pele à luz solar, devido à poluição do ar, às roupas ou a impossibilidade da criança brincar ao ar livre. As fontes alimentares de vitamina D não são muito abundantes – como no caso da gordura de peixe – e geralmente não fazem parte do hábito alimentar de crianças. Esse fato ajuda a explicar uma das razões pelas quais, em alguns países, alimentos como o leite, são enriquecidos (Wjst, 2006).

O cálcio é um nutriente necessário para o crescimento normal, bem como para a manutenção do esqueleto. Ele só pode ser obtido por meio da dieta, porém há grande variação individual na absorção de cálcio, a qual está condicionada à presença de Vitamina D e ao aporte de cálcio na alimentação. A ingestão oral nos proporciona, em média, 1000 mg de cálcio por dia, dos quais, cerca de 40% são absorvidos pelo trato gastro-intestinal (TGI). Em contrapartida, o TGI elimina cerca de 200 a 300 mg/dia na forma de secreções, contribuindo para a perda fecal de 900mg/dia. O remodelamento ósseo mobiliza cerca de 300 mg/dia e, em condições fisiológicas, a reabsorção se equilibra com a formação. Os rins têm importante participação no equilíbrio de cálcio no organismo. Por dia, são filtrados cerca de 10g de cálcio, sendo que 98% da carga total são reabsorvidos. A reabsorção renal de cálcio se dá em diferentes segmentos do néfron. Os túbulos renais proximais são responsáveis pelo maior percentual de reabsorção (60-70%), e o fazem por processo passivo,

dependente do gradiente de sódio. O restante da carga filtrada é reabsorvido na porção ascendente da alça de Henle por transporte paracelular ou nos túbulos renais distais, processo este mediado por paratormônio (PTH) e vitamina D cálcio (Lanzilotti *et al.*, 2003).

É necessário haver um suprimento constante de cálcio dietético biodisponível para garantir a massa óssea máxima do programa genético individual. No entanto, o aumento da concentração de cálcio sérico freia a produção do hormônio paratireóide e a síntese de calcitriol, produzindo uma maior excreção urinária de cálcio e a redução tanto da reabsorção óssea quanto da absorção intestinal de cálcio (Lanzilotti *et al.*, 2003).

No próximo capítulo descreve-se a casuística e a metodologia de pesquisa empregada na realização deste estudo.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional transversal, com desenho caso-controle. A amostra foi selecionada por conveniência, ou seja, todos os pacientes atendidos nos ambulatórios de Alergia Alimentar e Dermatite Atópica dos Serviços de Imunologia Clínica e Alergia do Instituto Central e do Instituto das Crianças do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), que atendiam a todos os critérios de inclusão e exclusão, foram convidados a participar do estudo, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1). O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, projeto n° 0850/08 e registro n° 2708.

4.1 Casuística

Foram selecionados para este estudo 60 pacientes com dermatite atópica (diagnosticada pelos critérios de Hanifin e Hajka – Anexo 2), moderada ou grave segundo escore de gravidade, *Severity scoring of atopic dermatitis* – SCORAD – Anexo 3 - (*European Task Force on Atopic Dermatitis*, 1993), em faixa etária dos 4 aos 12 anos de ambos os sexos, e como controles 54 crianças saudáveis.

O grupo controle consistiu de crianças de 4 a 12 anos recrutadas das próprias famílias dos pacientes (irmãos e primos), com o objetivo de minimizar ao máximo as diferenças em alguns fatores de risco para baixa massa óssea como, por exemplo, estilo de vida, hábitos alimentares, fatores genéticos e constitucionais.

Critérios de Inclusão:

Foram incluídos neste estudo os pacientes e controles que preenchiam todos os critérios listados abaixo:

- possuir entre 4 a 12 anos
- apresentar dermatite atópica com SCORAD Index ≥ 25
- estar em tratamento com uso de glicocorticóide tópico a mais de um ano
- não ter entrado na adolescência, segundo critérios de Tanner (1962).

Critérios de exclusão:

Foram excluídos os pacientes e controles que apresentavam uma das condições listadas abaixo:

- causas secundárias de baixa massa óssea: história clínica de má-absorção de cálcio e vitamina D,
- insuficiência renal ou hepática,
- hipertiroidismo ou hipotiroidismo,
- tabagismo,
- uso de glicocorticóides (somente nos controles).

4.2 Anamnese

Os dados demográficos e antropométricos foram obtidos por entrevista, e exame físico nos pacientes e controles, tais como: idade (anos), peso (quilogramas),

altura (centímetros), estágio puberal de Tanner (Tanner, 1962).

Quanto à obtenção dos dados de peso e altura, foram utilizadas uma balança da marca Filizola e uma fita métrica fixada na parede para anotação da altura dos indivíduos. Para a realização dos procedimentos e os indivíduos foram pesados e medidos sem calçado com roupas leves e sem portarem acessórios (Lohman *et al.*, 1988).

Os dados clínicos incluindo tempo de diagnóstico e tempo de início da doença, uso de glicocorticoide (dose diária em miligramas, tempo, frequência, via de administração), e demais medicamentos, existência e duração do aleitamento materno, exclusão de algum alimento da dieta, outras patologias foram obtidos através de revisão de prontuários e entrevista.

A situação sócio-econômica das famílias foi mensurada e classificada utilizando-se o questionário desenvolvido pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (2008), e depois entregue aos pais dos pacientes para o preenchimento adequado (Anexo 4). Após a devolução dos questionários pelas famílias, foi construído banco de dados, adotando-se o *software Microsoft Excel*.

Para avaliação da atividade física de pacientes e controles foi utilizado o questionário Dia Típico de Atividade Física e Alimentação (DAFA), um instrumento desenvolvido por pesquisadores brasileiros e validado para crianças (Barros *et al.*, 2006) (Anexo 5). Este questionário é retrospectivo e teve como objetivo avaliar a atividade física realizada na última semana. A criança foi questionada diretamente quanto aos exercícios realizados na última semana, e quanto à intensidade, podendo ter respondido, mais de uma intensidade para mesmo exercício. Pode-se determinar o

nível geral de atividades físicas que é determinado com base na soma de escores relativos às atividades que o sujeito referiu realizar, podendo-se “computar” os três níveis de intensidade para cada atividade. Para obtenção do escore que representa o nível geral de atividades físicas, ponderaram-se as atividades relatadas atribuindo peso um para as atividades de intensidade leve, três para as de intensidade moderada (rápidas) e nove para aquelas de intensidade vigorosa (muito rápidas). Adotando estes critérios a pontuação máxima que pode ser alcançada foi de 143 pontos.

Quanto à avaliação do tempo de exposição solar, não havia um questionário específico para crianças brasileiras, assim adaptou-se um questionário a partir das avaliações propostas por Karagas *et al.*, 2007 e Szklo *et al.*, 2007.

4.3 Avaliação do consumo alimentar e estado nutricional

Para a coleta das informações quantitativa e retrospectiva sobre consumo alimentar dos participantes do estudo foi empregado o método recordatório de 24 horas que consiste na anotação da informação sobre a ingestão alimentar (alimentos e bebidas) do dia anterior ao agendado para a entrevista. Esse método retrospectivo foi aplicado pela entrevistadora em um dia de semana e em um dia de final de semana no intuito de registrar o consumo habitual dos sujeitos.

O método recordatório de 24 horas é de fácil e rápida administração, tem baixo custo e pode ser aplicado em grupos de baixo nível de escolaridade (Kamimura *et al.*, 2002).

A fim de auxiliar as entrevistas e tornar a medida mais acurada foi utilizado um livro de fotos com vários tipos de alimentos e preparações para facilitar a identificação das porções alimentares consumidas pelos entrevistados (Zabotto *et al.*, Viana & Gil, 1996).

O consumo de nutrientes, descritos nos recordatórios, foi calculado com o auxílio do *software* *Avanutri online*, a tabela de composição de alimentos escolhida é a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – TACO (2009), já disponível neste aplicativo. Foram calculados os seguintes nutrientes: calorias, carboidratos, proteínas, gorduras, cálcio e vitamina D.

Para a análise nutricional dos recordatórios calculados foi utilizado como parâmetro as recentes recomendações publicadas pela *National* (2000) denominada *Dietary References Intake* - DRIs, as quais abrangem a maioria das vitaminas e alguns minerais. Para os demais nutrientes foram mantidos os valores referenciais definidos pela *National Academy of Sciences Research Council* - NRC (1989) denominadas *Recommended Dietary Allowance* - RDA.

Cabe destacar que as RDA se tornaram o principal guia das necessidades nutricionais nos Estados Unidos e também no Brasil, devido à ausência de referências nacionais atualizadas. As novas recomendações nutricionais chamadas *Dietary References Intake* - DRIs foram definidas a partir de discussões sobre a necessidade de uma ingestão adequada de nutrientes que além de evitar deficiências, também contribuísse para a prevenção de doenças crônicas (Juzwiak, 2000).

Foi considerada adequada a ingestão alimentar que supriu 80 a 120% dos padrões recomendados pelo *National Research Council* (NRC-RDA/89) para

calorias e proteínas e das *Dietary References Intake* – DRIs para cálcio e vitamina D (Monsen, 1989).

Os valores de Índice de Massa Corporal (IMC), obtidos com os dados de peso e altura e calculados a partir da relação peso/altura² (Kg/m²), (Hoffman e Waitzberg, 2004) foram classificados segundo o Z-score para IMC.

Nesta pesquisa, optou-se por incluir a análise dos índices de Z-score de altura para idade, peso para idade e IMC da totalidade das crianças integrantes da amostra. Os escores Z foram calculados com os softwares disponibilizados pela Organização Mundial de Saúde *WHO Anthro* e *WHO Anthro Plus* (2007). Justifica-se a utilização da altura da criança em idade escolar como indicador do estado nutricional e das condições de saúde da população em geral, devido à constatação de que a relação altura/idade, nesta faixa etária, resume satisfatoriamente os episódios sociais, econômicos e biológicos ocorridos com a criança desde sua concepção (Silva, 1996). No quadro 1 apresentam-se os pontos de corte para os indicadores de Z-score.

Quadro 1 - Indicadores de crescimento e classificação do estado nutricional segundo os pontos de corte do z-score

Z-Score	Indicadores de Crescimento	
	Altura para Idade	IMC
> 2	Normal	Sobrepeso
>1	Normal	Risco de sobrepeso
0	Normal	Eutrófico
<1	Normal	Eutrófico
<2	Déficit no Índice Altura para Idade	Desnutrição

FONTE: WHO *Multicentre Growth Reference Study Group*, 2006.

4.4 Densitometria de dupla emissão de fontes de Raios-X

A densidade mineral óssea (DMO) foi mensurada por dupla emissão de raios-X (DXA) usando o equipamento de densitometria Hologic (Hologic 4500 Inc. Bedford, MA, USA, modelo Discovery) nas regiões da coluna lombar, fêmur e corpo inteiro, utilizando-se um *software* pediátrico. O coeficiente de variação do laboratório onde foi realizado o exame foi de 0.7% para a coluna lombar, 1.5% para o fêmur e 1.2% para o corpo inteiro. O exame foi realizado no Laboratório de Metabolismo Ósseo da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da USP (LIM 17).

A composição corporal: massa magra, massa gorda e porcentagem de gordura, também foram determinadas utilizando-se um *software* pediátrico no mesmo densitômetro.

4.5 Exames laboratoriais

Foi realizada uma coleta de sangue, em jejum de 12 horas, pela manhã, antes das 10 horas. O sangue coletado foi enviado para análise no Laboratório Central de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Também foram coletados 2 tubos secos e 2 tubos EDTA, que permaneceram no gelo e depois foram centrifugados à temperatura de 4° C, por 10 minutos à 2800 rpm. Imediatamente após o soro e o plasma foram aliquotados e congelados a -80° C.

Este material armazenado foi utilizado para dosagens de Vitamina D, PTH, CTX e osteocalcina.

Níveis séricos de cortisol plasmático, cálcio total, fósforo, fosfatase alcalina óssea, proteína total e albumina, foram medidos por métodos de rotina em todos os pacientes e controles deste estudo. O Quadro 2 apresenta os métodos de análise de rotina empregados no Laboratório Central do HCFMUSP.

Os ensaios de osteocalcina, CTX, 25-hidroxivitamina D e PTH foram realizados no Laboratório de Metabolismo Ósseo da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da USP (LIM -17).

Os níveis séricos de osteocalcina foram quantificados pelo método imunoradiométrico com o kit da DAsource, hOST-IRMA KIP 1381, (Nivelles, Bélgica). Foi utilizada a diluição de 1:2 no soro dos pacientes e controles. A unidade utilizada nos resultados foi ng/ml. As concentrações séricas de CTX foram medidas por ELISA com o kit da IDS – Immuno Diagnostic Systems, Serum Crosslaps CTX ELISA REF AC-02F1 (Baldon, Reino Unido).

A dosagem de 25 hidroxivitamina D foi feita por radioimunoensaio no plasma utilizando o kit da DiaSorin, referencia: 68100E (Stillwater, Minnesota, USA). A quantificação *in vitro* de PTH foi realizada no plasma pelo método imunoradiométrico com o kit da DAsource, hPTH-120 min-IRMA KIP 1491 (Nivelles, Bélgica). A unidade utilizada nos resultados foi pg/ml.

Quadro 2 - Métodos de análise laboratorial e valores de referência.

Exame	Método	Valores de Referência
Cálcio Total	Cálcio Sérico Total	Crianças: 9,0 a 11,0 mg/dL
Fosfatase alcalina óssea	Colorimétrico - Enzimático segundo IFCC, através do substrato P – nitrofenil-fosfato	Inferior a 300 U/L
Proteína Total	Proteínas Totais- Colorimétrico através do biureto.	De 6,4 a 9g/dL
Albumina	Albumina- Colorimétrico através do Verde de Bromocresol	Crianças 4 dias-14 anos 3,8-5,4 g/dL
Cortisol Sérico	Quimioimunoensaio DPC Immulite	BASAL (manhã): <5 ug/dL – suprimido
Fósforo	Fósforo UV, através do Fosfomolibdato de amônio, com branco de amostra.	3 – 5.9mg/dL

FONTE: Manual Exames do Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2011

4.6 Análise estatística

As variáveis foram comparadas entre os grupos. Os dados com distribuição numérica e contínua foram resumidos através de determinadas medidas, tais como: média, desvio padrão, mediana, valor mínimo e máximo. Os dados categóricos foram resumidos através da frequência absoluta (n) e relativa (%).

A comparação entre os grupos foi feita pelo teste T para medidas independentes no caso das variáveis numéricas com distribuição normal. Para isso os parâmetros foram testados quanto à normalidade dos dados pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Caso o resultado do teste indicasse que os dados não tem distribuição normal, então foi aplicado o teste não paramétrico de *Mann-Whitney* para a comparação dos grupos.

O nível de significância foi considerado para valores de $p < 0,05$. Foi utilizado o *software* estatístico Minitab, versão 15.1, para os cálculos estatísticos e elaboração das tabelas e gráficos.

5. RESULTADOS

Foram avaliadas 114 crianças, de ambos os sexos, com idade entre 4 e 12 anos, sendo 60 com dermatite atópica (DA) e 54 controles (CTR).

5.1 Características demográficas

A tabela 1 mostra a distribuição de frequências de sexo, raça e classe social, mostrando não haver diferença significativa com relação aos dados demográficos, indicando a homogeneidade dos grupos quanto ao sexo ($p=0,363$), raça ($p=0,381$), idade ($p=0,374$), peso ($p=0,453$), altura ($p=0,108$) e Índice de massa corporal IMC ($p=0,586$). Também não foi identificada diferença significativa quanto à classe social, sendo a maioria pertencente à classe C ou D.

Tabela 1 - Dados demográficos e antropométricos dos pacientes com Dermatite Atópica (DA) e controles

	DA	Controles	p
Dados Demográficos	n=60	n=54	
Idade (anos) [#]	7,8 (2,2)	8,1 (2,3)	0,374
Gênero feminino n(%)	34 (56,7)	26 (48,1)	0,363
Classe Sócio-Econômica C ou D n(%)	42 (70,0)	34 (63,0)	0,426
Raça Branca, n (%)	36 (60,0)	28(51,9)	0,381
Dados Antropométricos	n=49	n=48	
Peso (Kg) [#]	29,2 (9,0)	30,6 (9,2)	0,453
Altura (m) [#]	1,25 (0,15)	1,29 (0,14)	0,108
IMC (kg/m ²) [#]	18,4 (3,0)	18,1 (3,0)	0,586

[#] Valores expressos em média e desvio padrão, teste T.

Valores expressos em número e porcentagem (%), teste de Qui-quadrado.

Também não foi identificada diferença estatística significativa da idade, entre os pacientes e controles, separadamente para o sexo masculino e feminino, conforme mostra a tabela 2. Todos os pacientes e controles foram examinados quanto ao estágio de maturação sexual, e 100% dos pacientes com DA e controles, de ambos os sexos, encontrava-se no estágio puberal de Tanner ≤ 2 .

Tabela 2 - Idade em anos, de acordo com o sexo do paciente

Idade (anos)	n	Média (DP)	Mediana (mínimo – máximo)	p
Sexo masculino				
DA	26	8,7 (2,2)	9 (4-12)	0,893
Controle	28	8,6 (2,3)	9,5 (4-11)	
Sexo feminino				
DA	34	7,1 (2,1)	7 (4-11)	0,291
Controle	26	7,7 (2,3)	8 (4-12)	

n: número de pacientes avaliados; DP: desvio padrão; p: teste T.

Para avaliar o estado nutricional utilizaram-se os indicadores do Z-score. Os resultados mostraram que com relação ao Z-score de altura para idade, foi observada diferença estatística significativa entre crianças com DA e controles ($p < 0,05$), indicando que os pacientes com dermatite atópica possuem uma estatura menor do que os controles quando se considera a idade da criança. Entretanto, não foi encontrada diferença estatística significativa entre as médias de Z-score de Peso/Idade ($p = 0,373$) e Z-score do Índice de Massa Corporal ($p = 0,605$) quando se comparou pacientes com DA e controles (Tabela 3).

Tabela 3 - Média, desvio padrão, mediana, valores máximos e mínimos dos Z- escores de altura para idade, peso para idade e índice de massa corporal (IMC) nos pacientes com dermatite atópica (DA) e nos controles

	n	Média (DP)	Mediana (mínimo – máximo)	p
Z-score (altura/idade)				
DA	49	-0,85 (1,13)	-0,85 (-3,9 - 1,23)	0,007
Controle	48	-0,21 (1,20)	-0,35 (-2,77 - 4,30)	
Z-score (peso/idade)				
DA	35	0,33 (1,02)	0,52 (-1,76 – 2,00)	0,373
Controle	32	0,56 (1,08)	0,29 (-1,52 – 3,37)	
Z-score (IMC)				
DA	49	0,95 (1,32)	1,10 (-1,69 – 4,92)	0,605
Controle	48	0,81 (1,32)	0,93 (-1,56 – 3,49)	

n: número de pacientes avaliados; DP: desvio padrão; p: teste T.

O gráfico 1 demonstra a diferença entre as médias de Z-score de altura para idade entre o grupo de crianças com dermatite atópica e o grupo controle.

Gráfico 1 - Gráfico tipo *boxplot* para a média de Z-score de altura para idade entre o grupo DA (dermatite atópica) e o grupo CTR (controle)

A tabela 4 apresenta o número de crianças com déficit na altura esperada para a idade, considerando como indicador o Z-score de altura/idade. No grupo de crianças com Dermatite atópica encontrou-se 5 crianças, frente a 2 no grupo controle que estão abaixo do Z-score < -2 , ou seja, com déficit na altura para idade.

Tabela 4 - Distribuição de frequências, n (%), do Z-score de altura/idade no grupo de pacientes com Dermatite atópica e no grupo controle

Z-score (altura/idade)	DA (n=49)	Controle (n=48)
< -2 n(%)	5 (10,3)	2 (4)
de -2 a > 2 n(%)	44 (89,7)	46 (96)

5.2 Características clínicas dos pacientes

A caracterização clínica dos pacientes com DA e controles, incluiu a frequência dos casos de rinite, asma e alergia alimentar. Os resultados mostraram que no grupo de pacientes com dermatite atópica ocorreram também mais casos com rinite, asma e alergia alimentar do que no grupo controle. Com relação à rinite foi observada diferença estatística significativa entre crianças com DA e controles ($p < 0,001$). Houve diferença estatística significativa na ocorrência da asma e à alergia alimentar, pois não houve qualquer relato de alergia alimentar pela mãe ou responsável nas crianças do grupo controle, enquanto que no grupo DA, foram observados 23 pacientes ($p < 0,001$). O alimento com maior índice de alergia alimentar no grupo DA, foi o leite (52,2% de todos os casos de alergia alimentar no grupo DA), seguido do ovo (30,4% dos casos) e por último o camarão, frutos do mar

e peixe (cada um com 1 ocorrência, representando 4,4% dos casos de alergia alimentar) (Tabela 5).

Considerando o escore de gravidade SCORAD, a gravidade da dermatite atópica, dos 60 pacientes incluídos no estudo, 34 (56,7%) tinham DA moderada e 26 (43,3%) DA grave.

Tabela 5 - Distribuição de frequências, n (%), da rinite, asma e alergia alimentar no grupo de pacientes com Dermatite atópica e controles

	DA (n=59)	Controle (n=54)	p
Rinite n (%)	38 (64,4)	9 (16,7)	<0,001
Asma n (%)	34 (57,6)	8 (14,8)	<0,001
Alergia Alimentar n (%)	23 (39,0)	-	<0,001

p: teste de Qui-quadrado

Em relação ao aleitamento materno, a proporção de crianças que tiveram aleitamento materno exclusivo foi um pouco menor no grupo DA do que no grupo controle, porém sem diferença significativa ($p=0,283$, teste de Qui-quadrado). Considerando somente as crianças que tiveram aleitamento materno exclusivo, ou seja, 44 no grupo DA e 46 no grupo controle, o tempo de aleitamento foi bastante semelhante ($p=0,782$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Tempo (em meses) de aleitamento materno exclusivo nas crianças com dermatite atópica (DA) e no grupo controle

Tempo (meses)	n	Média (DP)	Mediana (mínimo – máximo)	p
DA	44	4,2 (2,0)	4 (1 – 8)	0,782
Controle	46	4,4 (1,8)	4 (0,5 – 7)	

n: número de pacientes avaliados; DP: desvio padrão; p: teste t

5.3 Fatores de risco associados com a massa óssea

A tabela 7 apresenta os resultados da distribuição do escore de atividade física e exposição solar em ambos os grupos estudados. Pode-se observar que a diferença entre os minutos por semana do tempo de exposição solar foi estatisticamente significante menor nos pacientes com dermatite atópica do que nos controles ($p < 0,05$). No entanto, não foi observada diferença estatística significante entre os grupos com relação ao escore de atividade física ($p = 0,870$). Considerando o tempo que a criança brinca em local descoberto (minutos/semana), também foi observada diferença significante, menor no grupo com dermatite atópica ($p < 0,001$). Somente cerca de 10% das crianças no geral utilizam protetor solar, sendo 5 (8,6%) no grupo DA e 6 (11,1%) no grupo controle sem diferença entre os grupos ($p = 0,655$, teste de Qui-quadrado).

O tempo médio de anos de tratamento para DA, englobando o tempo dentro e fora do Hospital das Clínicas da FMUSP foi em média de $4,5 \pm 2,01$ anos. Dos quais, a média do tempo de uso de glicocorticoide tópico foi de $3,9 \pm 1,81$ anos, este tempo variou de 1 até 8 anos. O gráfico apresenta a distribuição das frequências do tempo

em anos do uso de glicocorticóide tópico nos pacientes com DA, notando-se que a maior frequência de pacientes está entre 1,5 a 4,5 anos de uso do medicamento tópico.

O tempo de uso do glicocorticóide está relacionado positivamente com a idade, isto é, quanto mais velha a criança, maior o tempo de uso de glicocorticóide ($r=0,382$, $p=0,003$ correlação de Spearman) (Gráfico 2).

Tabela 7 – Escore de atividade física, tempo de exposição solar (dias/semana) e tempo que a criança brinca em local descoberto (minutos/semana), média, desvio padrão, mediana e valores mínimos e máximos das crianças com dermatite atópica (DA) comparadas com controles

	n	Média (DP)	Mediana (mínimo – máximo)	p
Escore de Atividade Física				
DA	55	23,9 (14,6)	20 (1 – 73)	0,870
Controle	50	22,7 (12,8)	21 (2 – 75)	
Tempo de exposição solar (dias/semana)				
DA	58	4,9 (2,5)	7 (0 – 7)	0,003
Controle	54	6,2 (1,6)	7 (2 – 7)	
Tempo que brinca em local descoberto (minutos/semana)				
DA	58	81,6 (76,9)	55 (0 – 350)	0,001
Controle	54	498,9 (590,9)	240 (10 – 2250)	

n: número de pacientes avaliados; DP: desvio padrão; p: teste de *Mann-Whitney*

Gráfico 2 - Distribuição da frequência do tempo (anos) de uso de glicocorticóide tópico

Gráfico 3 - Correlação entre o tempo de uso de glicocorticóide tópico e a idade das crianças com dermatite atópica

A avaliação de ingestão alimentar está demonstrada na Tabela 8. Em relação ao consumo de calorias nota-se que no grupo DA apresentou uma tendência à menor ingestão, quando comparado ao o grupo controle ($p=0,061$). Já quanto ao percentual de adequação do consumo, de acordo com a idade, não foi detectada diferença entre os grupos ($p=0,193$), e esses resultados estão apresentados na tabela 9.

Não houve diferença estatística significativa do consumo de proteínas entre os grupos ($p=0,165$), nem mesmo com relação a adequação do consumo ($p=0,220$). De um modo geral, observa-se um consumo bastante elevado de proteínas, sendo que somente 5 (10%) crianças do grupo DA consumiam entre 80 e 120% da quantidade ideal, e todas as demais, de ambos os grupos, consumiam mais de 120% (Tabelas 8 e 9).

Não encontrou-se diferença estatística significativa do consumo de carboidratos entre os grupos ($p=0,456$). Já com relação ao consumo de gorduras ocorreu uma diferença estatística significativa entre os grupos ($p<0,05$) (Tabela 8, 9).

Com relação ao consumo de cálcio, não foi observada diferença significativa entre os grupos ($p=0,306$ para o recordatório de 24h e $p=0,258$ para a adequação de consumo), mas ao contrário do que aconteceu com o consumo de proteínas, a grande maioria das crianças consumiam abaixo de 80% do recomendado de acordo com a idade, conforme mostra a Tabela 9. Inclusive, os 10 pacientes com DA e alergia à proteína do leite de vaca estão entre os que consomem menor quantidade de cálcio, longe de atingir a recomendação com o consumo médio de 27,4%. Outro achado interessante foi uma associação entre o baixo consumo de cálcio e o aumento do peso em relação à altura, por exemplo, um paciente que consumiu apenas 9,4% de cálcio foi o que teve o maior Z-score do índice IMC (2,65), indicando sobrepeso.

O consumo de vitamina D apresentou resultados semelhantes ao consumo de cálcio, isto é, não foi observada diferença estatística significativa entre os grupos, seja através do recordatório de 24h ($p=0,470$), ou através da adequação de consumo ($p=0,470$). Neste caso também se observa que a maioria das crianças, de ambos os grupos, tiveram consumo de vitamina D inferior a 80% do recomendado para a idade.

Tabela 8 - Descrição dos resultados da avaliação de ingestão alimentar em pacientes com Dermatite Atópica (DA) e controles – Medianas, valores máximos e mínimos para calorias (Kcal), proteínas (g), carboidratos (g), gorduras (g), cálcio (mg) e vitamina D (mcg).

	n	Média (DP)	Mediana (mínimo – máximo)	p
Calorias (Kcal)				
DA	50	1515 (498)	1371 (747 - 3490)	0,061
Controle	38	1726 (508)	1728 (917 - 2958)	
Proteínas (g)				
DA	50	67,1 (24,3)	62,4 (33 - 127)	0,165
Controle	38	76,1 (30,0)	75,6 (27,4 – 165,3)	
Carboidratos (g)				
DA	50	219,2 (73,9)	200,1 (121,4 – 546,5)	0,456
Controle	38	230 (77,1)	236,5 (386,7 – 112)	
Gorduras (g)				
DA	50	44,4 (18,3)	41,4 (13,8 – 100,9)	0,032
Controle	38	53,2 (21,5)	51,2 (20,7 – 103,4)	
Cálcio (mg)				
DA	50	461 (303,4)	355,6 (62,9 – 1456)	0,306
Controle	38	533,7 (340,5)	500,3 (92,2 - 1563)	
Vitamina D (mcg)				
DA	50	2,3 (2,3)	1,6 (0,0 – 12,0)	0,470
Controle	38	2,6 (2,2)	2,3 (0,0 – 10)	

n: número de pacientes avaliados; DP: desvio padrão; p: teste de *Mann-Whitney*

Tabela 9 - Distribuição de frequências n (%) da adequação do consumo alimentar em relação às *Recommended Dietary Allowances* (RDA) para proteínas e calorias e *Recommend Dietary Intake* (RDI) para vitamina D e cálcio no grupo de pacientes com Dermatite Atópica (DA) e controles

		DA n=50	Controle n=38
Calorias			
<80	n (%)	32 (64,0)	23 (60,5)
80-120	n (%)	17 (34,0)	9 (23,7)
>120	n (%)	1 (2,0)	6 (15,8)
Proteínas			
<80	n (%)	-	-
80-120	n (%)	5 (10,0)	-
>120	n (%)	45 (90,0)	38 (100)
Cálcio			
<80	n (%)	43 (84,3)	32 (84,2)
80-120	n (%)	7 (13,7)	3 (7,9)
>120	n (%)	1 (2,0)	3 (7,9)
Vitamina D			
<80	n (%)	42 (87,5)	28 (73,7)
80-120	n (%)	3 (6,3)	8 (21,1)
>120	n (%)	3 (6,3)	2 (5,3)

Na tabela 10 apresentam-se os resultados em relação à distribuição dos nutrientes em relação ao total de calorias consumidos no dia.

Tabela 10 - Percentual dos macronutrientes do total de calorias consumidas por dia, no grupo de pacientes com Dermatite Atópica (DA) e controles

	n	Média (DP)	Mediana (mínimo – máximo)
Proteínas (%)			
DA	50	17,5 (4,1)	17,3 (10,4 – 29,7)
Controle	38	18,7 (6,6)	17,1 (10 – 41,9)
Carboidratos (%)			
DA	50	57,2 (6,1)	58,9 (34,9 – 66,4)
Controle	38	54 (6,3)	55,8 (38,4 – 63,7)
Gorduras (%)			
DA	50	25,1 (5,6)	24,8 (13,2 – 39,7)
Controle	38	26,9 (6,3)	27,8 (13,3 – 39,6)

n: número de pacientes avaliados; DP: desvio padrão; p: teste de *Mann-Whitney*

Os resultados dos exames bioquímicos realizados com o sangue coletado dos pacientes com dermatite atópica e controles estão agrupados na tabela 11. Destaca-se que apesar de não ter sido encontrada diferença estatisticamente significativa entre o nível de cálcio sérico de pacientes com DA e controles, pode-se notar que o número de pacientes com níveis séricos baixos é maior do que no controle (7 vs. 2), destes 7 pacientes dois tem alergia a proteína do leite de vaca.

Foi observada diferença significativa somente com relação à albumina ($p=0,002$), indicando valores mais baixos no grupo DA do que no controle e uma diferença muito próxima da significância com relação à fosfatase alcalina ($p=0,074$), também com valores mais baixos no grupo DA. Também encontrou-se uma tendência a valores séricos mais baixos de cortisol no grupo DA.

Encontrou-se diferença estatística significativa entre a dosagem sérica de CTX ($p<0,05$), marcador do metabolismo ósseo.

Tabela 11 - Média, desvio padrão, mediana valores máximos e mínimos dos níveis séricos de marcadores do metabolismo ósseo e do estado nutricional das crianças com DA e controles

	n	Média (DP)	Mediana (mínimo – máximo)	p
Cortisol (ug/dL)				
DA	47	9,06 (4,8)	8,9 (1,0 – 21,7)	0,061
Controle	42	10,57 (4,9)	9,3 (3,8 – 22,5)	
Cálcio (mg/dL)				
DA	47	9,7 (0,6)	9,7 (7,6 – 10,8)	0,599
Controle	40	9,8 (0,5)	9,9 (8,5 – 10,8)	
Fósforo (mg/dL)				
DA	53	4,87 (0,76)	5,0 (0,4 – 6,1)	0,508
Controle	41	4,96 (0,56)	4,9 (3,9 – 6,3)	
Fosfatase alcalina óssea (U/L)				
DA	45	228 (75,3)	224 (118 – 399)	0,074
Controle	38	255 (70,7)	246 (139 – 421)	
Proteína Total (g/dL)				
DA	51	7,4 (1,1)	7,5 (1,0 – 8,9)	0,741
Controle	41	7,6 (0,5)	7,5 (6,4 – 8,5)	
Albumina (g/dL)				
DA	53	4,2 (0,6)	4,2 (2,7 – 5,9)	0,002
Controle	39	4,6 (0,4)	4,7 (3,6 – 5,2)	
Osteocalcina (ng/mL)				
DA	40	18,13 (13,85)	15,50 (0,44 – 53,02)	0,193
Controle	37	23,74 (17,12)	17,13 (0,45 – 80,47)	
CTX (ng/mL)				
DA	40	1,36 (0,59)	1,17 (0,69 – 3,15)	0,026
Controle	39	1,67 (0,79)	1,42 (0,62 – 4,59)	
Vitamina D (ng/mL)				
DA	40	23,75 (7,92)	21,49 (11,38 – 43,44)	0,216
Controle	38	26,34 (10,31)	23,66 (13,81 – 65,11)	
PTH (pg/mL)				
DA	39	23,9 (10,99)	21,96 (8 – 68,7)	0,095
Controle	37	20,16 (8,07)	21,44 (5,22 – 39,05)	

n: número de pacientes avaliados; DP: desvio padrão; p: teste de *Mann-Whitney*

O gráfico 4 apresenta a distribuição dos pacientes e controles com DA com relação à dosagem sérica de cortisol basal. Utilizando-se como valores de referencia

de 5 a 25 ug/dL. Em relação aos níveis séricos de cortisol encontrou-se 9 (19,1%) pacientes com valores inferiores a 5, sendo que 6 destes tinham níveis <1, mostrando supressão da glândula supra-renal. No grupo controles foram encontradas 3 (7,1%) crianças com níveis baixos de cortisol sérico, porém nenhum suprimido.

Gráfico 4 - Distribuição da frequência da dosagem sérica de cortisol nos pacientes com DA e controles. Media, e valores de referencia de 5 a 25 ug/dL

Com relação aos níveis séricos de cálcio observa-se que 6 (12,7%) pacientes com DA possuem níveis séricos indesejáveis, ou seja menores que 9mg/dL, já no grupo controle apenas 3 (7,5%) crianças com o cálcio sérico abaixo do ponto de corte (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Distribuição da frequência da dosagem sérica de cálcio nos pacientes com DA e controles. Média, e valores de referencia de 9 a 11 mg/dL

No gráfico 6 pode-se observar a distribuição e a média dos níveis séricos de fosfatase alcalina. Nota-se que 37 (82,2%) dos pacientes com DA e 27 (71%) dos controles possuem níveis séricos indesejáveis, ou seja, menores que 300 U/L.

Gráfico 6 - Distribuição da frequência da dosagem sérica de fosfatase alcalina nos pacientes com DA e controles. Média, e valores de referencia de 300 U/L

O outro marcador de formação óssea dosado no plasma foi a osteocalcina. Nota-se no gráfico 7 que a média no grupo de pacientes com DA foi inferior à do grupo controle, mas sem diferença estatística significativa. O número de crianças com DA com valores abaixo de 4 ng/mL foi 6 versus 3 do grupo controle.

Gráfico 7 - Distribuição da frequência da dosagem sérica de osteocalcina nos pacientes com DA e controles. Média

A dosagem sérica do marcador de reabsorção óssea telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I, CTX, mostrou diferença estatística significativa entre o grupo controle e o grupo DA. Na grupo DA a média foi menor do que no grupo controle, a distribuição de frequência destas dosagens séricas estão apresentadas no gráfico 8.

Gráfico 8 - Distribuição da frequência da dosagem sérica CTX (telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I) nos pacientes com DA e controles. Média

No gráfico 9 nota-se a distribuição e a média dos níveis séricos de 25-hidroxi vitamina D, em ambos os grupos a média encontra-se acima do valor mínimo considerado adequado para a idade. Em relação à distribuição da frequência de crianças e controles com valores acima ou abaixo de 20ng/mL, pode-se observar que houve diferença estatística significativa ($p<0,05$, teste Qui-quadrado), pois existem mais crianças do grupo DA com valores séricos de 25OH vitamina D, abaixo de 20 ng/mL.

Gráfico 9 - Distribuição da frequência da dosagem sérica de 25OH vitamina D nos pacientes com DA e controles. Média, e valor de referencia adequado acima de 20 ng/mL. p: Teste de Qui-quadrado.

Os pacientes e controles foram questionados quanto à ocorrência de fraturas ao longo da vida, e apenas 2 pacientes com DA (3,33%), dentre toda a amostra, relatou alguma fratura com causa atribuída a acidentes.

Com relação à densitometria óssea, foram avaliados o conteúdo mineral ósseo (CMO), densidade mineral óssea (DMO) e Z-score da coluna lombar, fêmur total e corpo inteiro. Os resultados estão agrupados na tabela 12.

Para a coluna lombar (L1 – L4), foi observada diferença significativa na avaliação do CMO ($p=0,027$), com valores mais baixos para o grupo DA.

Na avaliação do fêmur total, todas as comparações foram significantes, isto é, CMO ($p=0,029$), DMO ($p=0,042$) e Z-score ($p=0,043$), todas indicando valores mais

baixos para os pacientes do grupo dermatite atópica (Gráfico 10, 11 e 12 respectivamente).

Observa-se dois (4,7%) casos de pacientes com dermatite atópica com Z-score para fêmur total abaixo de -2, indicando baixa massa óssea. Nenhuma criança do grupo controle apresentou Z-score abaixo de -2 (Gráfico 13).

Um dos pacientes com DA e Z-score abaixo de -2 para fêmur total, sexo feminino, idade de 10 anos, SCORAD índice de 61, classificado como DA grave, usava glicocorticóide tópico com potencia classe 3 há pelo menos 6 anos consecutivos, também fazia uso de glicocorticóide inalatório para tratamento da asma, e relatava ter alergia alimentar a ovo. Apresenta um Z-score de altura/idade de -1,24, e com exposição ao sol por 30 minutos ao dia. Quanto à alimentação consumia 24 e 27% das suas necessidades diárias de vitamina D e cálcio respectivamente.

O outro paciente é do sexo masculino, com idade de 12 anos, DA moderada (SCORAD 40), fazia uso de glicocorticóide tópico contínuo havia 7 anos, e fazia tratamento para rinite com glicocorticóide nasal. Tinha exposição ao sol com uma frequência alta, cerca de 3 horas por dia. Consumia 31% das necessidades de vitamina D e 55% das necessidades de cálcio.

Com relação ao corpo inteiro, nenhuma medida apresentou diferença significativa entre os grupos: CMO ($p=0,110$), DMO ($p=0,134$) e Z escore ($p=0,515$). Somente 1 (2,0%) paciente do grupo dermatite atópica apresentou Z escore < -2 . Este paciente, sexo masculino, 12 anos de idade, DA moderada, também apresentou a menor dosagem de cálcio sérico encontrada nesta amostra (7,6mg/mL), quantidade insuficiente de 25-hidroxi vitamina D (28,8ng/mL), usava glicocorticóide tópico há

sete anos, escore de 15 pontos de atividade física, não foi amamentado com leite materno e tinha asma, e Z-score adequado para idade no índice altura/idade. A quantidade de cálcio consumida foi 55,2% do recomendado e de vitamina 32,2%.

Tabela 12 - Média, desvio padrão, mediana valores máximos e mínimos dos níveis séricos do conteúdo mineral ósseo (CMO), densidade mineral óssea (DMO) e Z-score da coluna lombar, colo do fêmur, fêmur total e corpo inteiro das crianças com dermatite atópica (DA) e controles

DA (n-49)	Controle (n-48)	Média (DP)	Mediana (mínimo - máximo)	p
Coluna Lombar (L1 – L4)				
CMO (g)	DA	16,5 (6,4)	16,4 (2,8 – 31,7)	0,027
	Controle	19,8 (8,3)	18,1 (3,5 – 37,2)	
DMO (g/cm²)	DA	0,59 (0,06)	0,58 (0,45 – 0,77)	0,157
	Controle	0,61 (0,07)	0,60 (0,49 – 0,78)	
Z-score	DA	0,22 (0,88)	0,10 (-1,30 – 3,00)	0,393
	Controle	0,38 (0,97)	0,05 (-1,60 – 2,70)	
Fêmur Total				
CMO (g)	DA	12,2 (4,0)	11,7 (5,6 – 19,6)	0,029
	Controle	14,2 (5,0)	12,8 (6,5 – 24,8)	
DMO (g/cm²)	DA	0,66 (0,08)	0,67 (0,49 – 0,81)	0,042
	Controle	0,70 (0,09)	0,67 (0,54 – 0,90)	
Z-score	DA	-0,19 (0,85)	-0,20 (-2,60 – 1,30)	0,043
	Controle	0,17 (0,80)	0,10 (-1,50 – 1,70)	
Corpo Inteiro				
CMO (g)	DA	836,8 (249,8)	834,8 (357,2 – 1337,3)	0,110
	Controle	929 (309,7)	849,2 (480,6 – 1639,9)	
DMO (g/cm²)	DA	0,81 (0,07)	0,81 (0,67 – 0,94)	0,134
	Controle	0,83 (0,08)	0,82 (0,67 – 1,00)	
Z-score	DA	1,05 (1,31)	1,10 (-2,40 – 4,20)	0,515
	Controle	1,22 (1,25)	1,05 (-1,60 – 5,00)	

n: número de pacientes avaliados; DP: desvio padrão; p: teste t independente

Gráfico 10 - Gráfico de *Boxplot* para conteúdo mineral ósseo do fêmur total

Gráfico 11 - Gráfico de *Boxplot* para densidade mineral óssea do fêmur total

Gráfico 12 - Gráfico de *Boxplot* para Z-score do fêmur total **Gráfico 13** - Distribuição de frequência do z-score do fêmur total nos pacientes com DA e controles

Não foi observada diferença significativa com relação à composição corporal, massa magra ($p=0,390$) e % de gordura ($p=0,570$) (Tabela 13).

Tabela 13 - Distribuição das médias de massa magra (Kg), massa gorda (Kg) e % de gordura corporal nos pacientes com Dermatite Atópica (DA) e controles

	n	Média (DP)	Mediana (mínimo – máximo)	p
Massa magra (Kg)				
DA	49	21,1 (5,5)	21,0 (11,9 - 33,3)	0,390
Controle	48	22,1 (5,9)	20,8 (12,3 - 37,7)	
Massa gorda (Kg)				
DA	49	6,60 (3,6)	5,6 (1,79 – 18,78)	0,268
Controle	48	7,72 (6,0)	6,2 (0,87 – 37,56)	
% gordura				
DA	49	22,1 (5,9)	22,3 (10,3 - 35,4)	0,570
Controle	48	22,9 (7,4)	22,0 (10,5 - 41,4)	

n: número de pacientes avaliados; DP: desvio padrão; p: teste t independente

6. DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo verificar o estado nutricional, o consumo de alimentos e o metabolismo ósseo de crianças com dermatite atópica moderada/grave comparadas com crianças saudáveis.

Os resultados deste estudo relacionados às características demográficas mostraram que houve homogeneidade entre o grupo de pacientes com DA e os controles, pois não foi encontrada diferença estatisticamente significativa em relação ao sexo, à raça, à maturação sexual e à classe socioeconômica, sendo a maioria pertencente às classes C ou D.

A idade predominante nos pacientes com DA e controles do sexo feminino foi de 7,1 e 7,7 anos, e não houve diferença estatística significativa em relação ao peso e à altura. Enfim, de acordo com todas estas características analisadas há evidência de que os grupos estudados são semelhantes entre si, aumentando o poder da análise dos resultados e a possibilidade de comparação entre eles.

6.1 Avaliação do estado nutricional

Neste estudo optou-se pela escolha das curvas de crescimento da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2006 para crianças de 0 a 5 anos, e da OMS 2007 de 5 a 19 anos. A primeira foi criada a partir do *Multicenter Group Reference Study* (MGRS), que envolveu 6 países dos principais continentes, inclusive o Brasil. O referencial OMS 2007 foi realizado a partir de um tratamento estatístico, reconstruindo-se as curvas do NCHS 1977/1978, e excluindo-se os parâmetros

antropométricos mais discrepantes. Estas curvas e seus Z-escores são um bom instrumento para avaliação quantitativa do estado nutricional de crianças porque foram desenvolvidas considerando-se dados de diversos países, englobando diferentes etnias, situações socioeconômicas e alimentação, descrevendo o que seria um crescimento normal, segundo a idade e o sexo (Philips *et al.*, 2009).

No presente estudo, utilizou-se três parâmetros disponíveis para avaliação, os índices altura para idade, peso para idade e o IMC. Notou-se que as crianças com dermatite atópica apresentaram um Z-score da altura para idade significativamente menor do que as crianças saudáveis, porém, em média ainda dentro do intervalo considerado normal na população. Foram encontradas 5 crianças com DA com Z-score <2 para o índice altura/idade, estas tinham em média 5,4 anos de uso de glicocorticóide tópico e 6,7 anos de idade, 2 com DA grave e 3 com DA moderada. Existem apenas três estudos na literatura avaliando o estado nutricional de crianças com dermatite atópica. O primeiro, realizado na Itália, com crianças de até 4 anos de idade, mostrou diferença estatisticamente significativa no índice altura para idade, sendo que as crianças com DA eram mais baixas, quando comparadas com crianças saudáveis (Laitinen *et al.* 2005). Esta observação se assemelha ao achado do presente trabalho. Por outro lado, este mesmo artigo descreveu uma redução no peso das crianças com DA, comparadas às crianças saudáveis, fato não observado no presente estudo. O segundo estudo, realizado com 21 crianças, com média de idade de 8,1 anos, diagnosticadas com DA moderada/grave, já não encontrou diferença estatisticamente significativa no índice altura para idade das crianças com DA em relação ao grupo controle, mesmo quando relacionando com o uso de glicocorticóide tópico, concluindo que o uso de glicocorticóides não implicou diretamente no

crescimento destas crianças (Gradman & Wolthres, 2007). O terceiro estudo foi realizado na Holanda, e somente avaliou crianças com DA, sem compará-las a um grupo controle. Neste estudo foram avaliados 60 pacientes com média de idade de 10,5 anos e DA moderada/grave, encontrando uma média de -0,17 no Z-score de altura/idade, ou seja, um valor também dentro da normalidade (van Velsen *et al.*, 2010). No presente estudo realizado, os pacientes com DA também apresentaram um tempo prolongado de uso de glicocorticóide tópico, e esses resultados serão discutidos mais à frente.

Assim, segundo os índices antropométricos avaliados neste estudo pode-se constatar que não houve um comprometimento do estado nutricional das crianças com dermatite atópica e nem dos controles, pois os três índices avaliados estavam dentro do intervalo de normalidade da população.

A comparação entre os estudos conduzidos no Brasil sobre a prevalência de desnutrição e obesidade entre crianças e adolescentes, realizados num intervalo de 20 anos, mostra que a desnutrição diminuiu de 14,8% para 8,6%, sendo que a obesidade aumentou de 4,1% para 13,9%. Este fenômeno é chamado de transição nutricional, caracterizado pela redução na prevalência de déficits nutricionais e a ocorrência mais expressiva de sobrepeso e obesidade. Em estudo realizado com crianças da cidade de São Paulo encontrou um Z-score médio do IMC de 0,6, em nossa casuística encontrou-se o valor de 0,94 nos pacientes com DA, indicando que estão mais acima do peso e quase no sobrepeso ($Z < 1,00$), apesar da estatura reduzida, corroborando o fenômeno da transição nutricional (Santos *et al.*, 2007).

6.2 Características clínicas de pacientes com dermatite atópica e controles

Cabe aqui ressaltar outra característica observada neste estudo, a saber, a ocorrência de asma e rinite nos pacientes e controles. Este aspecto foi avaliado por meio de questionário, segundo o relato dos pais.

A prevalência de rinite na América Latina em crianças de 6 a 7 anos, num estudo realizado com 93851 crianças, mostrou que em São Paulo, 28,7% apresentaram rinite, ocorrência semelhante à média dos demais países deste continente (28,2%) (Solé *et al.*, 2008a). No presente estudo encontrou-se 16,7% das crianças do grupo controle referindo-se ter rinite.

A prevalência mundial de asma é de 11,1% em crianças de 6 a 7 anos como ficou evidenciado no estudo ISAAC (Pearce *et al.*, 2007). No Estado de São Paulo encontrou-se uma prevalência de 24,3% de asma nas crianças entre 6 e 7 anos de idade (Solé *et al.*, 2008a). No presente trabalho, no grupo controle 14,8% das crianças referiram ter asma, se mostrando, assim, um valor abaixo do esperado para a população de São Paulo.

Nos pacientes que tem DA, incluídos neste estudo, a ocorrência de asma e rinite foi bem mais alta do que no grupo controle, o que é algo esperado e também descrito na literatura. Um estudo semelhante a este encontrou uma incidência de 33,3% de asma e 23,8% de rinite na sua população com Dermatite Atópica (Gradman & Wolthres, 2007). A prevalência de asma e rinite alérgica neste grupo de crianças com DA mostrou estar acima do esperado.

Das crianças com DA encontrou-se uma prevalência de 39% de alergia alimentar associada, sendo que, dentre estes, o alimento mais comum foi o leite de vaca. Em apertada síntese, pode-se resgatar que, determinados trabalhos científicos encontrados na literatura indicam uma prevalência de Alergia Alimentar (AA) em crianças com DA varia entre 33% a 63% (Darsow *et al.*, 2010), e os alimentos mais comumente relacionados com as reações adversas em crianças com DA são: leite, soja, ovos, trigo e nozes (Rokaitè *et al.*, 2004). Assim, no que se refere a esse aspecto, os achados do presente trabalho estão de acordo com o descrito na literatura.

Tendo em vista que o leite e seus derivados constituem-se a principal fonte de cálcio da dieta, há preocupação com o déficit na ingestão deste mineral. Assim, pôde-se observar que das 12 crianças com Alergia à proteína do leite de vaca, 7 estavam classificados como DA grave, 10 também relataram ter rinite e 5 asma, e a média do cálcio sérico neste subgrupo foi de 9,6 mg/dL, ou seja próxima à dos demais pacientes do estudo e considerada dentro do classificado como normalidade. No entanto, o consumo de cálcio na dieta estava em média 27,6% aquém das necessidades nutricionais deste grupo.

O aleitamento materno exclusivo tem papel fundamental na prevenção de doenças atópicas, com isto, este foi um parâmetro avaliado no presente trabalho. Não foi encontrada diferença no tempo de aleitamento exclusivo referido pelos pais entre o grupo com DA e o controle. Na literatura há descrições de evidências de que o aleitamento materno exclusivo por 6 meses pode ser benéfico em proteger a criança do desenvolvimento de atopias e déficit no crescimento (Kramer & Kakuma, 2004; Solé *et al.*, 2008).

6.3 Fatores de risco associados a massa óssea

A exposição solar e a atividade física podem ter influência na síntese de vitamina D e formação dos ossos, respectivamente. Assim, investigou-se o tempo de exposição solar e um escore de atividade física. Nesta população estudada não foi encontrada diferença no escore de atividade física entre pacientes com DA e controles. Considerando-se que o instrumento utilizado para avaliar a atividade física pode atingir uma pontuação máxima de 143 pontos, a mediana encontrada nesta população de 20 pontos, em ambos os grupos demonstra que em geral, eles praticavam pouca atividade física.

O tempo de exposição solar apresentou diferença estatística significativa, sendo menor nos pacientes com DA do que nos controles, nos dois parâmetros avaliados. Mostrando que as crianças com DA, praticam menos atividades ao ar livre, o que pode prejudicar a síntese de vitamina D e conseqüentemente a mineralização óssea. Há carência de estudos relatando a exposição solar de crianças, principalmente no Brasil, portanto não existem parâmetros descritos para comparação.

O tempo de tratamento referido pelos pacientes e o uso de glicocorticóide tópico também foram abordados neste estudo. O tempo médio de uso de glicocorticóide tópico foi de 3,9 anos e de tratamento de 4,5 anos. Ainda existem poucos estudos sobre os efeitos adversos em longo prazo do glicocorticóide tópico, sabe-se, porém, que ele pode ser capaz de influenciar o processo de remodelamento ósseo (Leonard, 2007). Na DA, os corticosteróides tópicos são muito utilizados para o tratamento das crises de eczema. Desta forma, a dose de corticosteróide realmente

utilizada pelos pacientes estudados, depende da frequência em que ocorre a exacerbação dos sintomas, e do número, extensão e gravidade as lesões; assim como a potência do glicocorticóide utilizado também influencia os efeitos sistêmicos do medicamento. De qualquer forma, neste estudo foram incluídos pacientes com doença moderada/grave que faziam uso freqüente de glicocorticóide tópico e assim estavam sujeitos aos efeitos do medicamento sobre a função adrenal, bem como sobre a massa óssea.

A classificação da potência do glicocorticóide tópico depende das características químicas e farmacológicas da molécula, da sua concentração e da natureza do veículo. A sua classificação baseia-se na ação vasoconstritora do fármaco e no resultado de ensaios clínicos. A classificação européia consiste em 4 classes (I, II, III e IV), de potência crescente, correspondendo à classe I a menor potência. (Costa *et al.*, 2005). No presente trabalho os pacientes utilizaram glicocorticóides tópicos classificados como classe II e III.

Outro achado importante deste estudo foi a relação positiva entre o tempo de uso de glicocorticóide e a idade dos pacientes, ou seja, quanto mais velhas as crianças maior o tempo de uso dos medicamentos tópicos.

6.3.1 Macronutrientes – calorias, proteínas, carboidratos e gorduras

A avaliação do consumo alimentar das crianças com DA e controles não confirmou de maneira conclusiva a hipótese de que pode haver influência da doença neste quesito, visto que houve diferença estatisticamente significativa entre o consumo de em apenas um dos seis nutrientes avaliados, sendo eles: a gordura.

Evidenciando que crianças com DA tem um consumo significativamente menor do que as crianças do grupo controle deste nutriente. Porém, quanto ao consumo de calorias, quase foi possível encontrar diferença estatística significante entre os grupos, sendo a que mediana foi de 1371 Kcal no grupo DA e de 1728 no grupo controle.

Quando se comparou o consumo que foi relatado e calculado com as recomendações dietéticas internacionais (RDA e DRI), pode-se notar que em ambos os grupos o consumo de proteínas está muito acima do recomendado. Apesar de não ser conhecida a real necessidade deste nutriente em crianças com DA, ou seja, se esta é aumentada em virtude do caráter catabólico da doença, sabe-se que um elevado consumo de proteínas pode trazer prejuízo à saúde. Este resultado é preocupante e reflete não somente a ingestão alimentar da nossa casuística, mas o perfil da alimentação moderna que é atualmente discutido, com a industrialização, desenvolvimento tecnológico e social, o “desmame” precoce, a introdução precoce de sólidos na dieta e as *junk-foods* (Valdes-Ramos, 2008; SBP 2009). Por meio da observação qualitativa da dieta dos pacientes e controles, pode-se inferir uma hipótese para explicar este consumo excessivo de proteínas, pois muitas crianças desta população relataram consumir arroz e feijão, alimentos fontes de proteína de origem vegetal, três a quatro vezes por dia, por este ser um alimento comumente oferecido na merenda escolar e nas residências brasileiras.

Assim, os riscos envolvidos com uma ingestão habitual protéica excessiva nesta fase da vida incluem a sobrecarga renal de solutos, além de relacionar-se com o aumento do risco de obesidade, na infância e idade adulta. Este aporte protéico excessivo e precoce na infância, especialmente durante o primeiro ano de vida está

relacionado a um processo denominado *programming*, que encontra-se atualmente em discussão. Fatores nutricionais e metabólicos, em épocas específicas e precoces do desenvolvimento humano, têm um efeito de *programming* na saúde, bem estar e atividade mais tardiamente na vida que se estende aos adultos e idosos (Koletzko, 2008). O *programming* é definido como “indução, deleção, ou prejuízo no desenvolvimento de uma estrutura somática permanente ou partes de um sistema fisiológico que por um estímulo ou agravo durante um período precoce específico resultam em consequências funcionais em longo prazo” (Koletzko, 2008).

Outro estudo desenvolvido recentemente com crianças e adolescentes brasileiros com Imunodeficiências primárias também encontrou consumo aumentado de proteínas em todos os grupos estudados (Afonso, 2010). Portanto, estes dados mostram que o consumo aumentado de proteínas pelos indivíduos que participaram neste estudo é algo comum entre as crianças brasileiras.

Outro possível malefício do consumo excessivo de proteínas está diretamente associado ao metabolismo ósseo, num artigo de revisão à respeito da associação entre o consumo de proteínas e o metabolismo ósseo chegou-se à conclusão que o consumo aumentado deste nutriente leva à maior excreção urinária de cálcio, mostrando uma associação positiva entre o consumo de proteína e a excreção urinária de cálcio. Outro achado importante deste estudo foi ter mostrado evidências da associação positiva entre um alto consumo de proteína na dieta e uma redução na massa óssea, os mecanismos envolvidos neste processo ainda estão sendo elucidados (Kerstetter *et al.*, 2003).

Com relação à distribuição do percentual de nutrientes em relação às calorias consumidas, pode-se observar que o consumo médio de carboidratos ficou dentro da faixa considerada adequada, de 45 a 65%, e foi encontrada estatística significativa entre os grupos nestes nutrientes, sendo que as crianças com DA consumiam um percentual médio maior do que o grupo controle. Em relação à distribuição o consumo de proteínas e gorduras foi dentro da faixa recomendada para uma dieta equilibrada, de 10 a 30% e de 25 a 35%, respectivamente (Lopes e Brasil, 2003).

6.3.2 Micronutrientes – cálcio e vitamina D

O consumo de cálcio foi considerado abaixo do recomendado em cerca de 84,3% dos pacientes com DA e 84,2% dos controles. Sendo que no grupo de pacientes a média de consumo de cálcio foi mais 50% abaixo da recomendação. Este fato é preocupante, pois o cálcio é um nutriente diretamente envolvido na constituição da matriz óssea e no desenvolvimento de obesidade. Estudos mostram que na população brasileira de diferentes faixas etárias o consumo de cálcio está abaixo do recomendado. Um estudo realizado em São Paulo com adolescentes saudáveis, média de idade de 16,6 anos, mostrou um consumo médio de 585,2mg, portanto abaixo dos 800mg recomendados, deste mineral, e que apenas 4,2% dos 96 indivíduos que participaram no estudo atingiram a recomendação deste nutriente. Este estudo apresentou uma associação negativa entre o consumo de cálcio e a obesidade, mostrando a importância de um aumento no consumo deste nutriente (Santos *et al.*, 2008). Outro estudo de base populacional, realizado com 1459 adultos

da cidade de São Paulo mostrou que o consumo médio de cálcio foi de 448,6 mg, e também evidenciou uma associação negativa entre o consumo de cálcio e o ganho de peso (Bueno *et al.*, 2008). Este também foi um achado semelhante em nosso estudo, pois foi encontrado que as crianças com menor consumo cálcio tinham um Z-score de IMC que indicava excesso de peso.

Em pacientes adultos europeus sintomáticos com DA, também há evidência de um baixo consumo de cálcio e sugere-se a suplementação deste nutriente (Barth *et al.*, 2001). Outro estudo conduzido com pacientes com DA, neste caso crianças de até 4 anos, mostrou que aos 48 meses de idade as crianças com DA tinham um consumo estatisticamente significativo menor de cálcio quando comparadas com o grupo controle (Laitinen *et al.*, 2005). Portanto, todos estes resultados corroboram com o que foi encontrado no presente estudo, indicando que há necessidade de atenção quanto a uma suplementação deste nutriente e que a carência dele pode levar a um aumento do peso e à baixa mineralização óssea.

O leite e seus derivados são a principal fonte de cálcio dietético, assim, crianças com alergia à proteína do leite de vaca (APLV) têm ainda maior chance de um consumo inadequado deste nutriente. Um estudo mostrou que 35% das crianças com APLV tinham um consumo abaixo de recomendado de cálcio (Karlsen *et al.*, 2005). Em nosso grupo de pacientes com DA encontrou-se ainda um menor consumo de cálcio entre as crianças com APLV, pois nenhum deles atingiu um consumo maior do que 27,6% da recomendação. Em outro estudo semelhante conduzido por Jensen *et al.* (2004) avaliou-se o desenvolvimento mineral ósseo de crianças com alergia ao leite de vaca, comparadas com crianças saudáveis e encontrou que o consumo de

cálcio estava 25% abaixo do recomendado, e uma conseqüente redução no índice altura para idade. Num outro estudo conduzido com crianças brasileiras com alergia ao leite de vaca, também foi encontrado um consumo reduzido de cálcio nas crianças com AA, e um retardo no crescimento em relação ao grupo controle (Medeiros *et al.* 2004). Portanto, todos estes estudos citados confirmam os achados em nosso trabalho, pois também foi encontrado um consumo reduzido de cálcio neste grupo de pacientes com APLV.

Apesar disso, a maioria dos indivíduos estudados tem um nível sérico de cálcio dentro da normalidade. Porém, notou-se uma tendência de níveis séricos mais próximos do limite inferior, ou abaixo dele no grupo de pacientes com DA, comparados com os controles. A principal ação da vitamina D é manter a homeostasia do cálcio pelo aumento da eficiência do intestino delgado em absorver o cálcio da dieta. A vitamina D mantém a mineralização óssea normal através da manutenção da calcemia e fosfatemia normais, o que resulta na deposição de hidroxiapatita na matriz óssea. Assim, nem sempre há uma relação direta entre o cálcio dietético e o cálcio sérico.

Normalmente entre 50 a 90% da vitamina D do corpo provém da produção na pele sob a influência da radiação ultravioleta, e o restante da dieta. No grupo de pacientes com DA que estudamos houve um menor tempo de exposição solar do que nos controles. A vitamina D também tem um papel importante no processo de mineralização óssea, pois se encontrou associação positiva entre níveis séricos normais de vitamina D e aumento da massa óssea em crianças (Tylavsky *et al.*, 2007).

No presente estudo encontramos que apenas 12,6% dos pacientes atingiram a ingestão adequada de vitamina D, e que 87,5% e 73,7%, dos pacientes com DA e dos controles, respectivamente, consumiam menos vitamina D que o recomendado. Karlsen *et al.*, em 2005, num estudo comparando o consumo alimentar de crianças com APLV comparadas com controles saudáveis, mostraram que toda as crianças, de 6 a 10 anos, de ambos os grupos, tiveram baixo consumo de vitamina D.

O baixo consumo e a hipovitaminose D são comuns ao redor do mundo, foi o que evidenciou um estudo a respeito da prevalência de hipovitaminose D, que mostrou maior ocorrência na Índia e China, do que na América do Norte. Porém, na América Latina a deficiência de vitamina D ainda é comum, concluindo que este problema merece atenção dos profissionais de saúde (Lips, 2010).

Juntamente com a vitamina D, o PTH exerce importante controle sobre as concentrações séricas de cálcio. O PTH se liga aos osteoblastos e células de revestimento induzindo a expressão de RANK-ligante e do fator estimulador de colônia de macrófago (MCFs), que por sua vez, se liga aos receptores RANK e aos receptores para MCFs, respectivamente, nos precursores de osteoclastos, recrutando-os para a reabsorção óssea.

A ingestão adequada de cálcio e vitamina D durante a infância e a adolescência são fundamentais para uma boa mineralização óssea. Johnston *et al.* (1992) demonstraram que a suplementação de cálcio facilita o aumento da densidade mineral óssea em crianças pré-púberes saudáveis.

Neste estudo demonstrou-se uma tendência a menores valores séricos dos marcadores de formação óssea e valores significativamente reduzidos do marcador de

reabsorção óssea, sugerindo uma diminuição da remodelação óssea nestas crianças com DA.

Sabe-se que o glicocorticóide age principalmente nos osteoblastos diminuindo a proliferação, diferenciação e mineralização óssea e consequentemente a remodelação óssea, assim os glicocorticóides exercem influencia direta nas células ósseas. Eles reduzem a replicação, diferenciação e função dos osteoblastos e aumentam a apoptose das células maduras, depletando a população celular de osteoblastos. Além disso, na presença de glicocorticóides, as células estromais da medula óssea não se diferenciam em osteoblastos, mas sim se diferenciam em uma linhagem celular de adipócitos. Além de afetar os osteoblastos, outro efeito dos glicocorticóides tem relação com a indução à apoptose dos osteócitos e também afetam a função destas células (Weinstein *et al.*, 1998).

Outro marcador do metabolismo ósseo que pode indicar uma alteração no remodelamento ósseo dosado neste estudo foi o CTX. Encontrou-se valores diminuídos deste marcador de reabsorção óssea no grupo de pacientes com DA em relação aos controles. Este resultado poderia ser explicado por uma ação do uso contínuo do glicocorticóide, que poderia significar inibição da osteoclastogênese (Yao *et al.*, 2008).

Corroborando com estes achados o nível de cortisol estava diminuído nestes pacientes com DA, sendo que 15% destas crianças com DA encontrou-se uma dosagem mais baixa do que a esperada. O cortisol é um hormônio produzido pela glândula suprarrenal, e segue um ciclo circadiano, sendo que o pico de liberação ocorre pela manhã. Por isso, em nosso estudo cuidamos para que a coleta do exame

de sangue fosse realizada antes das dez horas da manhã. Sabe-se que o uso de corticosteróide está associado à supressão adrenal, no entanto esta preocupação predomina quando se utiliza o medicamento por via sistêmica, embora também seja reconhecida a capacidade de absorção dos glicocorticóides tópicos. Este achado de cortisol sérico baixo em pacientes que faziam uso exclusivamente de glicocorticóide tópicos alerta para a necessidade de monitorar estas crianças que usam estes medicamentos cronicamente.

Esta remodelação óssea diminuída poderia ser secundária à atividade da doença cutânea inflamatória, e as decorrentes alterações nas interleucinas e principalmente ação crônica dos glicocorticóides. Em nosso estudo nenhum paciente fazia uso glicocorticóide sistêmico, assim conseguimos associar que os pacientes que faziam uso mais prolongado do glicocorticóide tópico foram os que apresentaram maior redução na massa óssea, mostrando assim, que mesmo o glicocorticóide tópico pode ser absorvido e atuar na alteração do remodelamento ósseo. Outros estudos com doenças crônicas que necessitavam do uso de glicocorticóide sistêmico, como a artrite reumatóide juvenil (Pereira *et al.*, 1998), doença inflamatória intestinal, lúpus eritematoso sistêmico (Regio *et al.*, 2008; Leonard *et al.*, 2004) e dermatomiosite juvenil (Santiago *et al.*, 2008), também mostram significativa redução da massa óssea.

Há uma variabilidade de fatores que podem ditar se um glicocorticóide poderá levar a perda óssea, que são: potencia do agente, a dose média, biodisponibilidade, dose, frequência de uso, idade e variações metabólicas individuais, bem como a via de administração. Ainda não existem muitos estudos

estabelecendo os efeitos sistêmicos do glicocorticóide tópico, e qual seria uma dosagem segura para os ossos (Pedreira *et al.*, 2007).

Em relação à dosagem sérica de 25OH vitamina D, pode-se observar que foram encontrados valores menores nos pacientes com DA, principalmente ao considerar-se a distribuição de frequências de dosagens encontradas. Este fato corrobora com o esperado, pois como visto anteriormente, este grupo de crianças também apresentou baixa exposição solar e ingestão deste nutriente. Assim, confirmando mais uma vez as alterações no metabolismo ósseo decorrentes da DA, e seu tratamento.

Foi encontrada diferença estatística significativa em relação à dosagem de albumina sérica, sendo esta menor nos pacientes com DA, embora em média os resultados encontrados estão dentro da faixa considerada normal. Uma das hipóteses para explicar esta menor taxa de albumina nas crianças com DA, seria tratar-se de uma doença com perfil catabólico, devido à necessidade de constante regeneração cutânea, ao processo inflamatório crônico e por vezes infecções associadas (Hon *et al.*, 2010).

6.3.3 Mineralização Óssea

Devido ao risco de que a osteopenia em crianças possa predispor a osteoporose na vida adulta, o interesse na medição do conteúdo mineral ósseo em crianças está aumentando, particularmente na associação dos efeitos adversos dos

tratamentos e doenças. Os achados deste estudo vêm contribuir para o crescimento do conhecimento nesta área do conhecimento científico.

Em crianças, a coluna lombar (L1-L4), principalmente o Conteúdo Mineral ósseo, é a região preferida para a avaliação da massa óssea. A coluna lombar possui mais osso do tipo trabecular, enquanto o restante do corpo possui mais osso do tipo cortical. Neste trabalho foi encontrada diferença estatística significativa entre o conteúdo mineral ósseo da coluna lombar (L1-L4). Um estudo realizado com 60 crianças com DA, moderada e grave, na Holanda, encontrou 5% dos pacientes com baixa massa óssea somente na coluna lombar (van Velsen *et al.*, 2010). Uma crítica a este estudo, porém é que ele não mediu os demais ossos do corpo e apenas cita o Z-escore em seus resultados.

Com relação ao fêmur total encontrou-se que tanto o CMO, a DMO e o Z-escore do grupo DA foram diferentes e menores, do que no grupo controle com significância estatística. Uma das possíveis explicações por ter-se encontrado redução na massa óssea num osso cortical, é que em doenças crônicas em que o tempo de uso do glicocorticoide ultrapassa um ano, pode ocorrer perda de massa óssea de 2-3% ao ano de tratamento (Gudbjornsson *et al.*, 2002).

Estes achados confirmam o que foi discutido anteriormente, quanto aos riscos do uso prolongado de glicocorticoide e o prejuízo da remodelação óssea, além da falta de exposição solar, de atividade física e de baixo consumo de cálcio que foi encontrado nestas crianças com DA.

A osteoporose corticoide induzida deve ser especialmente considerada, pois esta classe de medicamentos pode reduzir grandemente a formação óssea, além de

aumentarem a reabsorção ou o desgaste ósseos, isto pode acontecer em um período relativamente curto de uso, de 3 a 6 meses (Gudbjornsson *et al.*, 2002).

Outros estudos que avaliaram a mineralização óssea de crianças que necessitaram de tratamento com glicocorticóide tiveram achados semelhantes. Num estudo que avaliou crianças com Síndrome Nefrótica, e que usavam glicocorticóide oral, incluiu 60 crianças doentes e 195 controles saudáveis, encontrou que os pacientes eram mais baixos, mas com IMC maior do que os controles. Não achou diferença estatisticamente significativa entre pacientes e controles na densidade óssea da coluna, e até um conteúdo mineral ósseo maior nos pacientes do que nos controles, em relação ao corpo inteiro. Os autores atribuíram seus achados a um IMC um pouco mais elevado nos pacientes do que nos controles, e que o aumento do peso induzido pelo corticóide pode funcionar para proteger o conteúdo mineral ósseo (Leonard *et al.*, 2004). Estas explicações também podem ser aplicadas para os nossos achados relativos à densidade mineral óssea, mas ainda seria necessário incluir mais indivíduos no grupo controles e no grupo de pacientes.

A interpretação das medidas dos ossos em crianças é bem mais complexa do que em adultos, porque estas não têm os ossos estáveis, mas com mudanças no tamanho, formato e conteúdo mineral dos ossos, assim, existe dificuldade em relacionar as medidas obtidas com o que seria considerado normal ou dentro do esperado, para amenizar este efeito usa-se o Z-escore. O resultado de um Z-escore < -2, não deve ser interpretado como osteoporose, mas sim como baixa densidade óssea segundo a idade cronológica (Borges e Brandão, 2006).

Um dos achados interessantes deste estudo foi que um paciente com DA moderada, apresentou a menor dosagem sérica de cálcio da amostra, também teve baixa massa óssea na medida do corpo inteiro, dosagem sérica de vitamina D considerada insuficiente, concentração sérica de PTH também abaixo da normalidade e também consumo de cálcio e vitamina D abaixo do recomendado. Portanto, neste caso, confirmou-se uma associação entre o cálcio sérico e a baixa massa óssea, bem como sua relação com a deficiência de vitamina D e a regulação inadequada deste sistema pelo PTH.

Quanto à avaliação da composição corporal os resultados mostram que tanto a massa magra, a massa gorda e o percentual de gordura foram semelhantes entre os grupos estudados. O padrão de referencia em composição corporal para crianças até dez anos de idade foi proposto por Fomon *et al.* em 1989, assim considerando-se que a idade média dos pacientes foi de 9,5 anos e dos controles de 9 anos, pode-se dizer que os pacientes chegam ao percentil 89 (Kg) e os controles ao percentil 91, do padrão de referencia para massa magra, mostrando então que estão dentro do esperado em relação à quantidade de tecidos sem gordura no corpo. Quanto ao percentual de gordura utilizando-se do mesmo raciocínio, observou-se que os pacientes ultrapassam em mais de 40% o ideal de quantidade corporal, enquanto que os controles estão 35% acima do esperado em relação ao percentual de gordura corporal. Com isto, pode-se observar que os pacientes têm uma massa “magra” menor do que o ideal e mais gordura corporal, confirmando que estão mais propensos ao desenvolvimento da obesidade do que os controles.

7. CONCLUSÃO

Este estudo investigou e buscou determinar o estado nutricional, a ingestão alimentar e o metabolismo ósseo em crianças com dermatite atópica moderada/grave em relação a crianças saudáveis; utilizando-se de metodologias de pesquisa bem estabelecidas na literatura científica.

A partir dos resultados obtidos neste estudo pode-se concluir que os objetivos propostos foram cumpridos e isso possibilitou chegar a determinadas conclusões relativas a esta população estudada, a saber:

- 1) Existe a necessidade de otimizar a ingestão de alimentos fontes de cálcio em crianças, principalmente naquelas com DA;
- 2) Há um consumo excessivo de proteínas em ambos os grupos, por isso, deve-se orientar uma adequação deste consumo, pois ele pode prejudicar ainda mais a massa óssea.
- 3) Crianças com dermatite atópica possuem maior risco de apresentar uma estatura diminuída em relação à crianças saudáveis de mesma idade e gênero;
- 4) As crianças com DA estudadas apresentaram baixa exposição solar e atividade física;
- 5) A composição corporal das crianças com DA não foi afetada pelo tratamento com glicocorticóides;
- 6) Crianças com DA apresentaram redução dos marcadores de remodelação óssea;

- 7) Crianças com DA apresentam comprometimento de massa óssea afetando o osso trabecular e cortical;
- 8) O comprometimento de massa óssea foi maior nas crianças mais velhas, que faziam uso glicocorticóide por mais tempo.

Assim, considerando-se que os pacientes com DA, mostraram-se semelhantes aos controles nos diferentes fatores de risco que poderiam afetar a massa óssea, tais como ingestão de nutrientes, composição corporal, atividade física e estado nutricional, pode-se inferir que houve influência da DA e do tratamento com glicocorticoide tópico na massa óssea destas crianças estudadas.

Uma das limitações deste estudo foi a dificuldade em acessar a quantidade precisa de glicocorticoide tópico utilizada pelas crianças com DA incluídas na amostragem. Isto se deu, em parte, à baixa adesão dos cuidadores em trazer à pesquisadora os tubos vazios de pomada contendo o glicocorticoide que as crianças haviam utilizado, ou mesmo de prover informações precisas neste quesito.

Considerando-se que, já está estabelecido o efeito prejudicial do glicocorticoide sistêmico sobre a massa óssea; uma das principais contribuições desta pesquisa para o conhecimento científico foi focar em pacientes que faziam exclusivamente o uso tópico desta classe de medicamentos. Assim, pode-se afirmar que este trabalho contribuiu em ampliar as discussões neste sentido, e a necessidade de monitorar a massa óssea de crianças que usam glicocorticoide tópico cronicamente.

Outra contribuição deste trabalho foi no sentido de caracterizar a população de crianças brasileiras com dermatite atópica e, a partir de então, propor intervenções que possam melhorar seu estado geral e diminuir o impacto da doença em sua vida.

Como propostas de pesquisas futuras vê-se a necessidade de estudar as alterações metabólicas nestas crianças, na tentativa de tentar estabelecer suas reais necessidades nutricionais. Também pode-se determinar nas crianças que apresentaram redução da massa óssea qual a quantidade real de glicocorticoide utilizada.

Outra lacuna de estudos futuros pode se concentrar em avaliar a suplementação de biofosfanato de cálcio e vitamina D e sua capacidade de recuperar a baixa massa óssea, nestas crianças com DA, bem como aumentar o número de pacientes com DA e controles saudáveis estudados para reforçar o poder de análise dos dados.

Em síntese, constatou-se a necessidade de maior atenção e recomendações nutricionais específicas voltadas para crianças com dermatite atópica. A assistência multidisciplinar abrangente é fundamental a estes pacientes para um futuro mais saudável destas crianças.

8. ANEXOS

Anexo 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO.....CIDADE

CEP:.....TELEFONE:DDD(.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : Avaliação do Consumo Alimentar e da Densidade mineral óssea
de crianças com Dermatite Atópica

1. PESQUISADOR: Vanessa Ramos Alves Penterich

2. CARGO/FUNÇÃO: Nutricionista

3. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: CRN/SP 12116

4. UNIDADE DO HCFMUSP: Serviço de Imunologia Clínica e Alergia

6. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐

RISCO MÍNIMO ☒

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

7. DURAÇÃO DA PESQUISA : Cada paciente será examinado por aproximadamente 2 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. Justificativa:

A dermatite atópica é um tipo de alergia de pele que, algumas vezes pode estar associada a certos alimentos, com isto, estes alimentos são retirados da dieta, por orientação do médico ou decisão do próprio paciente. A falta destes alimentos pode prejudicar o corpo. Também, por causa da doença a pessoa pode diminuir a prática de exercícios e a exposição ao sol. Para o tratamento da doença pode ser necessário o uso de certos medicamentos, que podem afetar o desenvolvimento dos ossos. O objetivo da pesquisa é saber se o consumo de nutrientes, o crescimento e desenvolvimento ósseo, a atividade física e a exposição ao sol são afetados pela dermatite atópica neste grupo de pacientes.

Seu(ua) filho(a) está sendo convidado(a) a participar deste estudo por ter dermatite atópica e se encontrar em uma das três seguintes situações:

- Tem idade entre 4 e 11 anos
- Não ter entrado na adolescência
- Possui uma manifestação de dermatite atópica moderada ou grave

2. Objetivos da pesquisa :

Avaliar o quanto a Dermatite Atópica influencia no consumo de nutrientes, no estado nutricional e na densidade mineral óssea (qualidade dos ossos) de crianças.

3. Procedimentos a serem seguidos durante o estudo:

Espera-se que um total de 100 indivíduos sejam incluídos para participar deste estudo.

Os procedimentos a serem realizados são uma consulta com a nutricionista, durante a qual serão feitas perguntas sobre seus dados pessoais (idade, sexo, raça), sobre seu consumo de alimentos, os sintomas causados pelos alimentos, sobre a atividade física e a exposição ao sol e serão medidos seu peso e altura. Seu prontuário também será revisado, para que os resultados de todos os exames que você realizou sejam avaliados pelo pesquisador. Após a consulta você será submetido a um exame de sangue, serão colhidos 30 ml de sangue de sua veia (equivalente a meio copinho de café) para realização de testes de laboratório. Também, será necessário coletar uma amostra de urina em jejum, no mesmo dia. Caso existam problemas técnicos com os testes, talvez seja necessária uma nova coleta do mesmo volume de sangue em outra data. Então, será agendado um outro dia para a realização do exame de densidade mineral óssea, este exame é rápido e sem dor, ele é importante para avaliar o desenvolvimento dos ossos e quantidade de gordura no corpo; é semelhante a um Raio-X, do corpo todo, em posição deitada.

4. Desconfortos e riscos esperados:

Colher sangue pode causar um pouco de dor, manchas roxas no local (hematoma) e existe um risco mínimo de infeccionar o local da picada.

5. Benefícios que poderão ser obtidos:

Você poderá se beneficiar dos exames realizados, e por tomar conhecimento se o estado nutricional e do desenvolvimento e crescimento estão adequados. Além disso, as informações obtidas a partir desta pesquisa poderão beneficiar outras crianças com dermatite atópica, servindo de alerta a outros profissionais.

6. Compensações e custos:

Todas as consultas, procedimentos e testes laboratoriais feitos especificamente para este estudo serão fornecidos a você sem nenhum custo.

Você não receberá pagamento por sua participação neste estudo.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. Serão dadas, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer eventuais dúvidas: Este termo de consentimento explica o projeto de pesquisa. Por favor, leia com cuidado e atenção. Pergunte qualquer coisa que não entender. Se o(a) senhor(a) não tiver nenhuma pergunta agora, pode perguntar mais tarde ou a qualquer momento durante o estudo. Durante o estudo, o(a) senhor(a) será informado de qualquer mudança que pode afetar sua decisão de participar deste projeto. Em caso de dúvida ou informações sobre a pesquisa, favor entrar em contato com Dra Vanessa – F: 3069.6098
2. O paciente poderá retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isto lhe traga qualquer prejuízo.

Caso o senhor não queira participar do estudo, terá total liberdade de desistir do estudo, a qualquer momento, sem prejuízo do seu acompanhamento médico.
3. Haverá confidencialidade, sigilo e privacidade sobre as informações e resultados de exame.

Seus dados pessoais e resultados de exames serão guardados de forma sigilosa, deixando a sua privacidade assegurada.
4. Haverá assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, devidos a pesquisa. Está garantida assistência médica no Serviço de Imunologia, caso ocorram problemas de saúde decorrentes da pesquisa.
5. Possibilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Cada caso será avaliado isoladamente, quando houver algum dano à saúde decorrente do estudo. O risco de estudo é mínimo.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr(a) Vanessa Ramos Alves Penterich

Fone: 3069-6098/ 3069 6225/ 8315-6808

Orientador: Dr . Fábio F Morato Castro

II - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo 2. Critérios Diagnósticos de Hannifin e Hajka (1980)

3 Critérios Principais:

1. prurido
2. morfologia e distribuição típicas:
 - liquenificação flexural ou linearidade em adolescentes e adultos.
 - acometimento das superfícies extensoras dos membros e da face em lactentes e crianças.
3. dermatite crônica e recidivante
4. história pessoal ou familiar de atopia (dermatite, asma ou rinite).

Ainda, são necessários 3 ou mais critérios Secundários, como:

- 1.Xerose
- 2.Ictiose, hiperlinearidade palmar, ou queratose pilar
- 3.Reação imediata do tipo I (testes epicutâneos)
- 4.IgE sérica elevada
- 5.Início precoce da DA
- 6.Tendência às infecções cutâneas (*Staphylococcus aureus* e herpes simples),
ou imunidade celular reduzida
- 7.Dermatite inespecífica de mãos e pés
- 8.Eczema mamilar
- 9.Queilite
10. Conjuntivite recorrente
11. Prega infra-orbitária de Dennie-Morgan
12. Queratocônus
13. Catarata subcapsular anterior

-
14. Escurecimento peri-orbitário
 15. Eritema ou palidez facial
 16. Pitiríase alba
 17. Pregas anteriores cervicais
 18. Sudorese acompanhada de prurido
 19. Intolerância à lã e lipídeos solventes
 20. Acentuação dos sulcos peri-foliculares
 21. Intolerância alimentar
 22. Influência do ambiente ou dos fatores emocionais
 23. Dermografismo branco ou palidez retardada

Estes critérios propostos por Hanifin e Rajka descrevem as características da DA, mas não avaliam a gravidade da doença.

Anexo 3. SCORAD

SCORAD OBJETIVO / INDEX	Nome:	RG:
	Data de nascimento:	Idade:
	Data da consulta:	Médico:

A: EXTENSÃO favor indicar a área envolvida () B: INTENSIDADE () C: SINTOMAS SUBJETIVOS ()		SCORAD INDEX= A/5 + 7B/2 + C ()	
CRITÉRIO	INTENSIDADE		Cálculo
Eritema			Intensidade dos itens
Edema/Pápula			(área representativa
Transudação/crosta			média)
Escoriação			
Liquenificação			
Xerose *			
Escala análoga visual (média dos 3 últimos dias e noites)		PRURIDO (0 a 10) () INSÔNIA (0 a 10) ()	

GRAVIDADE da DA

Gravidade do eczema	Leve	Moderado	Grave
SCORAD Index	< 25	25 – 50	> 50
SCORAD Objetivo	< 15	15 – 40	> 40 Anexo 2

Anexo 4. Classificação Sócio-Econômica

Posse de itens	Não tem	T E M (Quantidade)			
		1	2	3	4
Televisores em cores	0	1	2	3	4
Videocassete/DVD	0	2	2	2	2
Rádios	0	1	2	3	4
Banheiros	0	4	5	6	7
Automóveis	0	4	7	9	9
Empregadas mensalistas	0	3	4	4	4
Máquinas de lavar	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer(*)	0	2	2	2	2

(*) Independente ou 2a porta da geladeira

Grau de instrução do chefe de família

Nomenclatura antiga	Pontos	Nomenclatura atual
Analfabeto/Primário incompleto	0	Analfabeto/ até 3a Série Fundamental
Primário completo	1	4a. Série Fundamental
Ginasial completo	2	Fundamental completo
Colegial completo	4	Médio completo
Superior completo	8	Superior completo

Pontos	%
0	0,0%
1	0,1%
2 E	0,1%
3	0,1%
4	0,2%
5	0,5%
6	0,9%
7	0,6%
8	0,5%
9 D	1,6%
10	5,7%
11	6,3%
12	6,3%
13	5,1%

Pontos	%
14	6,6%
15 C2	4,6%
16	5,8%
17	4,8%
18	5,1%
19 C1	4,1%
20	4,3%
21	3,6%
22	3,7%
23	3,1%
24 B2	3,2%
25	2,5%
26	2,6%
27	2,3%
28	2,0%
29	1,9%
30	1,9%

Pontos	%
31	1,4%
32 B1	1,4%
33	1,4%
34	1,0%
35	0,8%
36	0,8%
37 A2	0,8%
38	0,5%
39	0,4%
40	0,4%
41	0,3%
42	0,3%
43 A1	0,3%
44	0,1%
45	0,1%
46	0,1%

Anexo 5. Questionário Dia Típico de Atividade Física e Alimentação

Escola:	Turno: M V	Rede: M E P	Série: 1ª 2ª 3ª 4ª	Nº de Controle:
<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
Nome: <input type="text"/>				

1

Como você se sente em relação a exercícios?

Como você vai para a escola?

EXERCÍCIO**2****Devagar****Rápido****Muito rápido**

EXERCÍCIO**3****Devagar****Rápido****Muito rápido**

6

Como você se sente em relação a estes alimentos?

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Afonso FRP. Nutritional evaluation of children and adolescents with primary immunodeficiency [dissertação]. São Paulo Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

Arya V, Bhamri R, Godbole MM, Mithal A. Vitamin D status and its relationship with bone mineral density in healthy Asian Indians. *Osteoporos Int*. 2004; 15(1): 56-61.

Barth GA, Weigl L, Boeing H, Disch R, Borelli S. food intake of patients with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2001; 11(3):199-202.

Borges JL, Brandão CMA. Low Bone Mass in Children and Adolescents. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006 50(4): 775-82.

Brambilla P, Rolland-Cachera M-F, Testolin C et al. Lean mass of children in various nutritional states. Comparison between dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *Ann N Y Acad Sci* 2000;904:433-6.

Bueno MB, Cesar CL, Martini LA, Fisberg RM. Dietary calcium intake and overweight: an epidemiologic view. *Nutrition*. 2008 Nov-Dec;24(11-12):1110-5.

Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res* 1992;7:137-145.

Cashman KD. Calcium and vitamin D. *Novartis Found Symp*. 2007; 282: 123-38.

Cassidy JT. Osteopenia and osteoporosis in children. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:245-2550.

Christie L, Hine RJ, Parker JG, Burks W. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *J. Am. Diet. Assoc*. 2002; 102: 1648-1651.

Coca A, Cooke R. On the classification of the phenomenon of hypersensitiveness. *J Immunol* 1923; 163-82.

Costa AD, Machado S, Selores M. Corticoides tópicos considerações sobre a sua aplicação na patologia cutânea. *Rev Port Clin Geral* 2005; 21: 367 -373.

Cvijetic S, Korsic M. Apparent bone mineral density estimated from DXA in healthy men and women. *Osteoporos int* 2004;15:295-300.

Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taïeb A, Werfel T, Oranje A, Gelmetti C, Svensson A, Deleuran M, Calza AM, Giusti F, Lübke J, Seidenari S, Ring J; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24(3):317-28.

Dourador EB, de Falco V, Chahade WH, Cossermelli W, Yoshinari NH. Hormonal and biochemical parameters in postmenopausal osteoporosis. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1997 Mar-Apr;52(2):60-2.

Eastell R, Hannan RA. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. *Proc Nutr Soc* 2008; 67:157–162.

European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD Index (consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis). *Dermatology* 1993; 186:23-31.

Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr*. 1982 May;35(5 Suppl):1169-75.

Fox AT, Du Toit G, Lack G. food allergy as a risk factor for nutritional rickets. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004; 15: 566-69.

Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al. Noninvasive Assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 1996;11:707-30.

Gradman J, Wolthers O D. Short-term growth in children with eczema during. *Acta Paediatrica*, 2007 96: 1233–1237.

Gudbjornsson B, Juliusson UI, Gudjonsson FV. Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid-induced osteoporosis in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2002;61:32-36.

Halken S, Hansen KS, Jacobsen HP, Estmann A, Christensen AEF, Hansen LG, Kier SR, Lassen K, Lintrup M, Mortensen S, Ibsen KK, Osterballe O, Host A. Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: A prospective, randomized study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000; 11: 149-61.

Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DY. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1994; 94:870-6.

Hamid Q, Naseer T, Minshall EM, Song YL, Boguniewicz M, Leung DY. In vivo expression of IL-12 and IL-13 in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:225-31.

Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1980;92:44-7

Hauache OM, Amarante EC, Vieira JG, Faresin SM, Fernandes AL, Jardim JR, Lazaretti-Castro M. Evaluation of bone metabolism after the use of an inhaled glucocorticoid (flunisolide) in patients with moderate asthma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Jul; 51(1):35-9.

Hauk PJ. The role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8(3): 188-194.

Herd RM, Tidman MJ, Ruta DA, Hunter JA. Measurement of quality of life in atopic dermatitis: correlation and validation of two different methods. *Br J Dermatol*. 1997;136:502-7.

Hoffman, D.; Heysmfield, S. B.; Waitzberg, D. L. Composição corpórea. In: Waitzberg, D. L. *Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica*. São Paulo: Atheneu, 2004, cap.14, v.1, p.225-239.

Hon KL, Tsang S, Wong CY, Tse PM, Wong C, To WH, Chow CM, Ko WS, Leung TF. Atopy in children with eczema. *Indian J Pediatr*. 2010 Mar 19

Horlick M, Wang J, Pierson RN Jr, Thornton JC. Prediction models for evaluation of total-body bone mass with dual-energy X-ray absorptiometry among children and adolescents. *Pediatrics*. 2004 Sep;114(3):e337-45.

Hunter JA, Herd RM. Recent advances in atopic dermatitis. *Q J Med*. 1994;87(6):323-7.

Ikoma A. Analysis of the Mechanism for the Development of Allergic Skin Inflammation and the Application for Its Treatment: Mechanisms and Management of Itch in Atopic. *Journal of Pharmacological Sciences* 2009; 110 (3): 265 -269

Imai T, Komata , Ogata M, Tomikawa , Tahimoto H, Shukuya A, Ebisawa M. Prolonged type of food allergy. *Arerugi*. 2007; 56 (10): 1285-92.

Jacob CMA, Pastorino AC, Castro APBM, Corradi GA. *Alergia alimentar*. Sociedade Brasileira de Pediatria. São Paulo: Mead Johnson, 2006.

- Jensen VB, Jorgensen IM, Rasmussen KB, molgaard C, Prah P. Bone mineral status in children with cow milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004; 15: 562-565.
- Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992;327:82-.7.
- Jurimae J. Interpretation and application of bone turnover markers in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2010 Aug;22(4):494-500.
- Juzwiak CR. DRIs: Um novo conceito de recomendações nutricionais. *Nutrição, Saúde & Performance*. 2000, 2(8): 7-9.
- Kalkwarf HJ, Gilsanz V, Lappe JM, Oberfield S, Shepherd JA, Hangartner TN, Huang X, Frederick MM, Winer KK, Zemel BS. Tracking of bone mass and density during childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Apr;95(4):1690-8.
- Kaminmura AK, Baxmann A, Sampaio LR, Cuppari L. Avaliação Nutricional. In: CUPPARI, L. Guia de nutrição: nutrição clínica no adulto. (Guias de medicina ambulatorial e hospitalar). Barueri, SP: Manole, 2002. cap.5, p.71-109.
- Kang S, Kaull L, Gaspari A. Toll-like receptors: Applications to dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(6):951-983.
- Karagas MR, Zens MS, Nelson HH, Kiyohiko M, Perry AE, Stukel TA, Mott LA, Andrew AS, Applebaum KM, Linet M. Measures of Cumulative Exposure from a Standardized Sun Exposure History Questionnaire: A Comparison with Histologic Assessment of Solar Skin Damage. *American Journal of Epidemiology*. 2007.
- Karlsen MB, Loken EB, Mevold K, Bueso AK, Halvorsen R. Growth and Dietary intake among children with previous cow's Milk allergy. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2005, 125(22):3104-7.
- Kefei K, Poster AM, Nedorost ST, Stevens SR, Cooper KV. Atopic dermatitis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. London: Mosby; 2003. Cap 13: vol. 1. p.199-214.
- Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL. Dietary protein, calcium metabolism, and skeletal homeostasis revisited. *Am J Clin Nutr* 2003, 78(3): 584S-592S.
- Khan AA, Bachrach L, Brown JP, et al. Standards and guidelines for performing central dual-energy X-ray absorptiometry in premenopausal women, men, and children. *J Clin Densitom* 2004;51-63.

Kipen Y, Buchbinder R, Forbes A, Strauss B, Littlejohn G, Morand E. Prevalence of reduced bone mineral density in systemic lupus erythematosus and the role of steroids. *J Rheumatol* 1997;24:1922-9.

Koletzo B. *Pediatric Nutrition in Practice*. Basel, Karger, 2008. 1-305.

Kramer MS, Kakuma R. The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systematic review. *Adv Exp Med Biol*. 2004;554:63-77. Review.

Laitinen K, Kalliomaki M, Poussa T, Lagstrom H, Isolauri E. Evaluation of diet and growth in children with and without atopic eczema follow-up study from birth to 4 years. *British journal of Nutrition*. 2005. 94. 565-574.

Lammintausta K, Kalimo K, Raitala R, Forsten Y. Prognosis of atopic dermatitis. A prospective study in early adulthood. *Int J Dermatol*. 1991;30(8):563-8.

Lanzilotti HS, Lanzilotti RS, Trotte APR, Dias AS, Bornand B, Costa EAMM. Osteoporose em Mulheres na Pós-Menopausa, Cálcio Dietético e Outros Fatores de Risco. *Revista de Nutrição* 2003; 16(2).

Leonard MB, Feldman HI, Shults J, Zemel BS, Foster BJ, Stallings VA. Long-Term, High-Dose Glucorticoids and Bone Mineral Content in Childhood Glucorticoid-Sensitive Nephrotic Syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2004. 353 (9). 868-875.

Leonard MB, Shults J, Elliott DM, Stallings VA, Zemel BS. Interpretation of whole body dual energy X-ray absorptiometry measures in children: comparison with peripheral quantitative computed tomography. *Bone*. 2004; Jun;34(6):1044-52

Leonard MB. Glucorticoid-Induced Osteoporosis in Children: Impact of the Underlying Disease. *Pediatrics*, 2007. 119 (2). S166-174.

Leung DYM, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *JAM Acad. Dermatol*. 2001;44(1):S1-S12.

Levy ML. Atopic dermatitis: understanding the disease and its management. *Curr Med Res Opin*. 2007; Oct 29.

Lien YHH, Silva AL, Whittman D. Effects of cinacalcet on bone mineral density in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1232-1237.

Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2010.

Lohman TG; Roche A F; Martorell R. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Illinois: Human Kinectis Books, 1988.

Lopes, FA, Brasil, ALD. *Nutrição e Dietética em Clínica Pediátrica*. São Paulo, 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2003.

Manual Exames do Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Disponível em: <http://www.dlc.phcnet.usp.br/mexames>. Acesso em: 19/05/2010.

Medeiros LC, Speridiao PG, Sdepanian VL, Fagundes-Neto U, Moraes MB. Nutrient Intake and nutritional status of children following a diet free from cow's milk and cow's milk by-products. *J Pediatr*. 2004 Sep-Oct; 80(5): 363-70.

Mofidi S. Nutrition Management of Pediatric Food Hypersensitivity. *Pediatrics*. 2003; 11: 1645-1653.

Monsen ER. The 10th edition of Recommended Dietary Allowances: What's new in the 1989 RDAs/ *J Am Diet Assoc*. 1989. 89 (12): 1748-52.

National Academy of Sciences. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. *Recommended dietary allowances*. 10 ed. Washington: National Academy Press, 1989.

NATIONAL CENTER OF HEALTH STATISTICS. [homepage da internet] Growth charts. 2000. [Acesso em 22 de março de 2005]. Disponível em <www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts/charts.htm>

[NRC] National Research Council. *Dietary Reference Intake: applications in dietary assessment*. Washington: National Academic Press. 2000.

Niggeman B, Celik-Bilgili S, Ziebert M, Reibel S, Sommerfield C, Wahn U. Specific IgE levels do not indicate persistence or transience of food allergy in children with atopic dermatitis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2004; 14(2): 98-103.

Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue2. Oxford: Update software. 2004

Pastar Z, Lipozencic J, Ljubojevic S, Etiopathogenesis of atopic dermatitis — an overview. *Acta Dermatovenerol* 2005; 13: 54–62.

Pearce N, Aït-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C; and the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007 Sep;62(9):758-66.

Pedreira CC, King E, Jones G, Moore E, Zacharin M, Varigos G, Cameron FJ. Oral Cyclosporin Plus Topical Corticosteroid Therapy Diminishes Bone Mass in Children with Eczema. *Pediatric Dermatology*, 2007. 24(6), 613-620.

Pereira RMR, Corrente JE, Chahade W, Yoshinari NH. Evaluation by dual X-ray absorptiometry (DXA) of bone mineral density in children with juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:495-501.

Philip ST, Laterzza AR, Cruz ATR, Ribeiro LC. Pirâmide alimentar adaptada: guia para escolha dos alimentos. *Revista de Nutrição*, Campinas, v.12, n.1, p.65-80, jan./abr.1999.

Philips SM; Shulman, RJ; Hoppin, AG. Measurement of Growth in Children. Up to date online: 2009. Disponível em: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topickey=nutri_ch/4911&selectedTitle=. Acesso em 13/07/2009.

Pourpak Z, Farhoudi A, MahmodiM, Movahedi M, Ghagozlou M, Kazemnejad A, Eslamnoor B. The role of cow milk allergy in increasing the severity of atopic dermatitis. *Immunolog Invest*. 2004; Feb; 33(1): 69-79.

Regio PL, Bonfá E, Takayama LM, Pereira RMR. The influence of lean mass in trabecular and cortical bone in juvenile onset systemic lupus erythematosus. *Lupus (Basingstoke)* 2008, 17: 787-792.

Rokaité R, Labanauskas L, Vasideliènè. Role of skin patch test in diagnosing food allergy in children with atopic dermatitis. *Medicina*, 2004; 40(11): 1081-87.

Rook AJ, Wilkinson DS, Ebling FJG. Atopic Dermatitis in: CA Holden, Parish WE, editor. *Text book of dermatology*. 6.ed. Londres: Blackwell Scientific Publications; 2003. Cap18. p.681-708.

Sampson HA. Update on food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2004; 113 (5): 805-819.

Sandstrom MH, Faergemann J. Prognosis and prognostic factors in adults patients with atopic dermatitis: a long-term follow-up questionnaire study. *Br J Dermatol*. 2004;150:103-110.

Santiago RA, Silva CAA, Caparbo VF, Sallum AME, Pereira RMR. Bone mineral apparent density in juvenile dermatomyositis the role of lean body mass and glucocorticoid use. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2008, 37: 40-47.

Santos EB, Amâncio OMS, Oliva CAG. Estado Nutricional, ferro, cobre e zinco em escolares de favelas da cidade de São Paulo. *Rev Assoc Med Bras*. 2007. 53(4), 323-8.

Santos LCS, Cintra IP, Fisberg M, Martini LA. Calcium Intake, adiposity and its relationship to insulin resistance in post-pubertal adolescents. *J Hum Nutr Diet*. 2008. a

Sehra S, Tuana FMB, Holbreich M, Mousdicas N, Tepper RS, Chang CH, Travers JB, Kaplan MH. Scratching the surface: towards understanding the pathogenesis of atopic dermatitis. *Critical reviews in immunology* 2008; 28(1): 15-43

Savino F, CastagnoE, Monti G., Serraino P, Peltran A, Oggero R, Fanaro S, Vigi V, Silvestro L. Z-score of weight for age of infants with atopic dermatitis and cow's milk allergy fed with a rice-hydrolysate formula during the first two years of life. *Acta Paediatrica*, 2005; 94: 115-119.

Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Landthaler M, Stolz W. Treatment of atopic dermatitis and impact on quality of life. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(3):159-79.

Schultz-Larsen F, Hanifin JM. Epidemiology of Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2002;22 (1):1-24.

Silva MV. Estado nutricional de escolares matriculados em centros integrados de educação pública - CIEPS. São Paulo, 1996. Tese – Doutorado – Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo.

Simmons J, Zeithler P, Steelman J. Advances in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Adv. Pediatr*. 2007; 54:85-114.

Simpson EL. Atopic Dermatitis: a review of topical treatment options. *Current Medical Research and Opinion*. 2010. 26(3). 633-40.

SBP - Sociedade Brasileira de Pediatria. Avaliação Nutricional da Criança e do Adolescente: Manual de Orientação. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Nutrologia – Sao Paulo. 2009. 112p.

Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC, Naspitz CK, Brazilian ISAAC Group. Prevalence of atopic eczema unrelated symptoms I Brazilian school children: results from the International Study of Asthma and allergies in Childhood (ISAAC) phase 3. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006; 16(6):367-76.

Solé D, Silva LR, Rosario Filho NA, Sarni ROS. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar. *Rev bras. Alerg. Imunopatol*. 2008. 31 (2). 64-89.

Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC - Grupo Brasileiro Prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico entre crianças e adolescentes brasileiros identificados pelo International Study of Asthma and Allergies (ISAAC) - Fase 3. *Arch Pediatr Urug* 2008; 79(2): 168-174 a

Spergel MJ, Paller AS. Atopic dermatitis and Atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:6:S118-127.

Suárez-Varela MMM, Álvarez LGM, Diaz CG, Pena AA, Aurrecoechea BD, Monge RMB, Quiros AB, Garrido JB, Canflanca IM, Varela AJS, Gimeno AM, Ontoso IA, Gonzalez AL, López MCJ. Prevalencia de dermatitis atópica y factores nutricionales en niños de 6-7 años. *Aten Primaria*, 2007; 39(7):355-60.

Szklo AS, Almeida LM, Figueiredo V, Lozana JA, Mendonça GAS, Moura L & Szklo M. Comportamento relativo à exposição e proteção solar na população de 15 anos ou mais de 15 capitais brasileiras e Distrito Federal, 2002-2003. *Cad. Saúde Pública* 2007; 23: 823-834

Szulc P, Kaufman JM, Delmas PD. Biochemical assessment of bone turnover and bone fragility in men. *Osteoporos Int* 2007; 18:1451 – 1461.

Tabela brasileira de composição de alimentos/NEPA-UNICAMP.- Versão II. -- Campinas: NEPA-UNICAMP, 2009. 105p. www.unicamp.br/nepa/taco

Tanaka H. Secondary osteoporosis. Glucocorticoid induced osteoporosis in childhood: prophylaxis and treatment. *Clin Calcium*. 2007; 17(7):1114-9.

Tanner JM. Growth at adolescence. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962.

Taylor A, Konrad PT, Norman ME, Harcke HT. Total body bone mineral density in young children: influence of head bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1997;12:652-5.

Tylavsky FA, Ryder KM, Li R, Park V, Womack C, Norwood J, Carbone LD, Cheng S. Preliminary Findings: 25 (OH)D levels and PTH are indicators of rapid bone accrual in pubertal children. *J Am Coll Nutr*. 2007; 26 (5): 462-470.

Valdes-Ramos R. History and Dietary Intake. In: *Pediatric Nutrition in practice*. Basel, Karger, 2008. 13-6.

van Velsen SG, Knol MJ, van Eijk RL, de Vroede MA, de Wit TC, Lam MG, Haeck IM, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Bone mineral density in children with moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Nov; 63(5): 824-31.

von Scheven E. Pediatric bone density and fracture. *Curr Osteoporos Rep*. 2007; Sep;5(3):128-34

Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt M, Manolagas SC. Inhibition of Osteoblastogenesis and Promotion of Apoptosis of Osteoblasts and Osteocytes by Glucocorticoids Potential Mechanisms of Their Deleterious Effects on Bone. *The Journal of Clinical Investigation* 1998; 102(2): 1998, 274–282

Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4(5):379-85.

WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO child growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006; 450:76-85.

Williams H.C. Epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:522-9.

Wjst M. The vitamin D slant on allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006; 17: 477-83.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Physical status; the use and interpretation of anthropometry. Geneva, 2007. (WHO Technical Reports Series, 854).

World Health Organization. Growth Standards Reference Data. Geneva. 2007. Disponível em: <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>

Yang AC, Cohon A. Dermatite Atópica. Diagnostico e Tratamento, vol 1. São Paulo: Manole 2006. 301-308.

Yao W, Cheng Z, Pham A, Busse C, Zimmermann EA, Ritchie RO, Lane NE. Glucocorticoid-induced bone loss in mice can be reversed by the actions of parathyroid hormone and risedronate on different pathways for bone formation and mineralization. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov;58(11):3485-97.

Zabotto CB, Viana RPT, Gil MF. Registro fotográfico para inquéritos dietéticos: utensílios e porções. Campinas, SP: UNICAMP e Goiânia: UFG, 1996, 74p.