



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

Dallianny Gonçalves De Sousa Martins

**ANÁLISE DA VITAMINA D EM PACIENTES COM ATROFIA MUSCULAR
ESPINHAL**

Recife
2025

Dallianny Gonçalves De Sousa Martins

**ANÁLISE DA VITAMINA D EM PACIENTES COM ATROFIA MUSCULAR
ESPINHAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do título de Mestrado.

Área de concentração: Cirurgia Clínica e Experimental.

Orientador: Dr. Epitácio Leite Rolim Filho

Recife

2025

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Martins, Dallianny Gonçalves de Sousa.

Análise da vitamina D em pacientes com atrofia muscular espinhal / Dallianny Gonçalves de Sousa Martins. - Recife, 2025.
47f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco,
Centro de Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em
Cirurgia, 2025.

Orientação: Epitácio Leite Rolim Filho.
Inclui referências.

1. Vitamina D; 2. Doenças neuromusculares; 3. Atrofia muscular espinhal. I. Rolim Filho, Epitácio Leite. II. Título.

UFPE-Biblioteca Central

Dallianny Gonçalves de Sousa Martins

**ANÁLISE DA VITAMINA D EM PACIENTES COM ATROFIA MUSCULAR
ESPINHAL**

Dissertação para Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Cirurgia.

Aprovada em: ___ / ___ / _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Epitácio Leite Rolim Filho (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Esdras Marques Lins (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Múcio Brandão Vaz de Almeida (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco



REITOR
Prof. Alfredo Macedo Gomes

VICE-REITOR
Prof. Moacyr Cunha de Araújo Filho

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
Profa. Carol Virgínia Góis Leandro

FACULDADE DE MEDICINA DO RECIFE
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
DIRETOR
Prof. Luiz Alberto Mattos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DIRETOR SUPERINTENDENTE
Prof. Filipe Carrilho De Aguiar

COORDENADOR DE ÁREA ACADÊMICA DE CIRURGIA
Prof. Múcio Brandão Vaz de Almeida

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA
NÍVEL MESTRADO E DOUTORADO
COORDENADOR
Prof. Esdras Marques Lins

VICE-COORDENADOR
Prof. Epitácio Leite Rolim Filho

CORPO DOCENTE
Prof. Adriano Carneiro da Costa
Profa. Ana Maria Menezes Caetano
Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz
Prof. Carlos Teixeira Brandt
Profa. Emmanuelle Tenório Albuquerque Godói
Prof. Felipe Alves Mourato
Prof. Flávio Kreimer
Prof. Geraldo de Aguiar Cavalcanti
Prof. Henrique de Ataide Mariz
Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar
Prof. José Luiz de Figueiredo
Prof. Joseemberg Marins Campos
Prof. Josimário João da Silva
Prof. Lúcio Vilar Rabelo Filho
Profa. Maria Inês Remígio de Aguiar
Prof. Paulo Roberto Cavalcanti Carvalho
Prof. Paulo Sérgio Ramos de Araújo
Prof. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira
Prof. Salvador Vilar Correia Lima
Prof. Sílvio da Silva Caldas Neto
Profa. Simone Cristina Soares Brandão
Prof. Thiago Freire Pinto Bezerra

Dedico esta dissertação

À memória do meu amado pai, Cecílio, que, em vida, me ensinou os valores que moldam quem sou. Sua ausência é sentida todos os dias, mas sua presença continua viva em cada conquista minha, nos princípios que me guiam e na força que me sustenta.

AGRADECIMENTOS

A Deus, fonte de toda sabedoria, por me sustentar em cada etapa desta jornada e por me conceder força em todos os momentos.

A minha querida mãe Zilmar e ao meu irmão José Cecílio, que sempre me guiaram com sabedoria e me incentivaram a alcançar todos os meus sonhos. Vocês foram essenciais.

Ao meu companheiro de vida, Vicente, pelo amor, carinho, paciência e apoio incondicional em todos os momentos, principalmente nos de incertezas.

Ao meu querido orientador Prof. Dr. Epitácio Rolim, pelo exemplo admirável de dedicação, profissionalismo e acima de tudo, ética. Obrigada pela orientação e oportunidade de compartilhar dos seus conhecimentos.

Aos amigos e familiares, pelos conselhos nos momentos difíceis e pelas orações diárias.

Aos colaboradores da Universidade Federal de Pernambuco, pela provisão de um ambiente propício ao desenvolvimento pessoal e profissional.

A todos os pacientes e colegas de trabalho que de maneira direta e indireta me ajudaram na conclusão deste trabalho.

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original.”

— Albert Einstein

RESUMO

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença neuromuscular genética caracterizada pela degeneração dos neurônios motores, resultando em fraqueza muscular progressiva e comprometimento motor. Estudos indicam que pacientes com AME possuem maior risco de deficiência de vitamina D devido a fatores como mobilidade reduzida, menor exposição solar e restrições alimentares. Este estudo teve como objetivo avaliar os níveis séricos de vitamina D em crianças diagnosticadas com AME e investigar sua relação com o tipo da doença, o grau de comprometimento motor e a presença de deformidades musculoesqueléticas. Trata-se de um estudo transversal realizado em 36 pacientes atendidos no Serviço de Referência em Doenças Raras (Rarus), em Recife. A análise bioquímica revelou que 58,3% dos pacientes apresentaram valores inferiores ao recomendado (<30 ng/mL), configurando um quadro de hipovitaminose D. Além disso, observou-se uma associação significativa entre os baixos níveis de vitamina D e o grau de comprometimento motor ($p=0,002$) e a presença de deformidades ósseas ($p=0,014$).

Palavras-chave: Atrofia Muscular Espinal, Vitamina D, Doenças Neuromusculares.

ABSTRACT

Spinal muscular atrophy (SMA) is a genetic neuromuscular disease characterized by the degeneration of motor neurons, resulting in progressive muscle weakness and motor impairment. Studies indicate that patients with SMA are at increased risk of vitamin D deficiency due to factors such as reduced mobility, reduced sun exposure, and dietary restrictions. This study aimed to evaluate serum vitamin D levels in children diagnosed with SMA and investigate their relationship with the type of disease, the degree of motor impairment, and the presence of musculoskeletal deformities. This is a cross-sectional study conducted on 36 patients treated at the Rare Diseases Reference Service (Rarus) in Recife. Biochemical analysis revealed that 58.3% of patients had values below the recommended level (<30 ng/mL), indicating hypovitaminosis D. In addition, a significant association was observed between low vitamin D levels and the degree of motor impairment ($p=0.002$) and the presence of bone deformities ($p=0.014$).

Keywords: Spinal Muscular Atrophy, Vitamin D, Neuromuscular Diseases

SUMÁRIO

1. Atrofia Muscular Espinal	12
1.1 Definição.....	12
1.2 Aspectos Genéticos e Fisiopatológicos	12
1.3 Classificação Clínica.....	13
1.4 Manifestações Clínicas	13
1.5 Diagnóstico	15
1.6 Tratamento e Avanços Terapêuticos	15
1.7 Considerações	16
2. Vitamina D.....	16
2.1 Definição.....	16
2.2 Síntese e metabolização da vitamina D.....	17
2.3 Avaliação da reserva	18
2.4 Classificação dos níveis da vitamina D.....	18
2.5 Efeitos biológicos	19
3. Justificativa.....	21
4. Hipóteses.....	22
5. Objetivos.....	23
5.1 Objetivo geral.....	23
5.2 Objetivos específicos	23
6. Materiais e métodos.....	24
6.1 Desenho do estudo.....	24
6.2 Local do estudo.....	24
6.3 Amostra.....	24
6.3.1 Critérios de inclusão	24

6.3.2 Critérios de exclusão	24
6.4 Métodos a serem utilizados	25
6.4.1 Plano de recrutamento.....	25
6.4.2 Fontes de material, coleta específica e instrumentos de coleta de dados	25
6.4.3 Avaliação bioquímica	25
6.4.4 Entrevista	26
6.4.5 Análise estatística	26
6.4.6 Período de guarda dos dados coletados	27
6.5 Processo de obtenção do TCLE e TALE	27
6.6 Garantias éticas aos participantes da pesquisa	27
6.6.1 Riscos e benefícios envolvidos na execução da pesquisa	28
6.6.2 Critérios de encerramento ou suspensão da pesquisa.....	28
7.Resultados.....	29
7.1 Caracterização da amostra.....	29
7.2 Análise dos níveis de vitamina D na amostra	32
7.3 Relação entre os níveis de vitamina D e o tipo de AME	32
7.4 Relação entre os níveis de vitamina D e o grau de comprometimento motor	33
7.5 Relação entre os níveis de vitamina D e a presença de deformidades.....	34
8.Discussão.....	37
9. Conclusão.....	40
10. Referências.....	41

1. Atrofia Muscular Espinhal

1.1 Definição

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença genética rara, progressiva e potencialmente fatal, que afeta o neurônio motor inferior da medula espinhal, levando à degeneração das células responsáveis pela inervação da musculatura esquelética. Essa condição resulta em fraqueza muscular progressiva e atrofia, com início geralmente na infância, embora formas de início tardio também sejam descritas. É considerada uma das principais causas genéticas de mortalidade infantil. A prevalência da AME é de aproximadamente 1:10.000 nascidos vivos, com uma taxa de portadores de cerca de 1 em cada 50 indivíduos.^{1,24}

O impacto da doença sobre o desenvolvimento motor e sobre a qualidade de vida dos pacientes é significativo, exigindo uma abordagem terapêutica e de reabilitação complexa e contínua. Nos últimos anos, avanços na compreensão genética da AME e o desenvolvimento de terapias modificadoras da doença transformaram significativamente o seu prognóstico.^{2,25}

1.2 Aspectos Genéticos e Fisiopatológicos

A AME é uma doença genética autossômica recessiva caracterizada, na maioria dos casos, pela deleção homozigótica do exón 7 do gene SMN1 (Survival Motor Neuron 1), localizado no cromossomo 5q13.¹ A deleção homozigótica do exón 7 do gene SMN1 é responsável por mais de 95% dos casos. Esse gene é responsável pela produção da proteína SMN, essencial para a manutenção dos neurônios motores. A ausência dessa proteína leva à morte celular progressiva dos neurônios motores alfa, o que causa uma degeneração das células do corno anterior na medula espinhal e no tronco cerebral comprometendo a transmissão do impulso nervoso e resultando em atrofia muscular progressiva e fraqueza.^{1,2}

Existe um gene paralogo denominado SMN2, que difere do SMN1 por apenas cinco nucleotídeos, sendo um deles no exón 7, o que afeta o splicing do RNA mensageiro. Como resultado, o SMN2 produz predominantemente uma

forma truncada e não funcional da proteína SMN. No entanto, uma pequena fração do produto do SMN2 é funcional, e a quantidade de cópias desse gene está correlacionada com a gravidade clínica da AME. Pacientes com mais cópias de SMN2 tendem a ter formas mais brandas da doença.^{3,28}

1.3 Classificação Clínica

A classificação clínica da AME é baseada na idade de início dos sintomas e nas habilidades motoras máximas alcançadas. São descritos cinco tipos principais:

- Tipo 0: Forma congênita, com início intrauterino. Os neonatos apresentam hipotonia grave e falecem poucos dias após o nascimento.
- Tipo I (Werdnig-Hoffmann): Início antes dos 6 meses. Os pacientes nunca adquirem a habilidade de sentar. Sem tratamento, a expectativa de vida é inferior a 2 anos. É a forma mais comum de atrofia muscular espinhal, representando mais de 50% de todos os casos
- Tipo II: Início entre 6 e 18 meses. Pacientes sentam-se, mas não deambulam. A sobrevida varia, podendo chegar à vida adulta com cuidados adequados.
- Tipo III (Kugelberg-Welander): Início após os 18 meses. Os pacientes deambulam, mas podem perder essa habilidade ao longo do tempo.
- Tipo IV: Início na idade adulta. Forma branda, com fraqueza proximal leve e progressão lenta.^{3,27,29}

1.4 Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da AME incluem hipotonia, fraqueza muscular simétrica proximal, fasciculações, ausência de reflexos profundos, dificuldades respiratórias e de deglutição, além de complicações ortopédicas como escoliose e contraturas.⁵

Normalmente, eles são incapazes de sentar sem ajuda e muitas vezes não têm o controle cervical e o tônus necessário para permitir sustentação de peso. Sabe-se que a sustentação de peso, atividade física e massa corporal

magra, via carga mecânica, são os principais atribuidores da mineralização óssea em indivíduos saudáveis. Além disso, estudos indicam que a própria doença pode ter um papel maior no desenvolvimento esquelético do que a perda de função. Por exemplo, na atrofia muscular espinhal, a proteína do neurônio motor pode desempenhar um papel ativo na remodelação óssea.⁵ Khatri et al descobriram que pacientes com atrofia muscular espinhal tinham a menor densidade mineral óssea em comparação com outros distúrbios neuromusculares. Sendo assim, crianças com AME têm um risco significativamente maior de osteoporose, fraturas e escoliose.^{6,7}

O comprometimento respiratório é uma das principais causas de morbimortalidade, especialmente nos tipos mais graves. A doença pulmonar restritiva é a complicaçāo crônica mais comum e com risco de vida na atrofia muscular espinhal. No entanto, disfagia, dismotilidade gastrointestinal e constipação são altamente prevalentes nessa população. Apesar de a AME afetar primariamente o sistema motor, estudos têm demonstrado possíveis alterações em outros sistemas, como o cardiovascular, endócrino e digestivo, além de impactos neurocognitivos sutis, particularmente em pacientes com formas mais graves e curso crônico da doença.^{8, 28,35}

A denervação bulbar precoce e progressiva na infância geralmente resulta em disfagia e fadiga com a alimentação, colocando essa população em alto risco de crescimento e ganho de peso inadequado.⁷ As dietas enterais são eventualmente necessárias para atender às necessidades de ingestão adequadas para o crescimento. Uma vez iniciadas as dietas enterais, esses pacientes correm maior risco de obesidade, uma vez que têm uma massa corporal magra significativamente diminuída em comparação com crianças saudáveis e podem ter uma taxa metabólica menor resultante, além da falta de movimento físico.^{8,34}

Anormalidades metabólicas consistentes com defeitos de oxidação de ácidos graxos foram observadas em crianças com atrofia muscular espinhal. O refluxo gastrointestinal e a dismotilidade podem ser exacerbados por uma dieta rica em gordura. Assim, para crianças com atrofia muscular espinhal em dietas subsequentes com baixo teor de gordura, a absorção de vitamina D dietética,

uma vitamina lipossolúvel, também pode ser limitada, resultando em baixos níveis séricos desta vitamina.⁹

1.5 Diagnóstico

O diagnóstico de AME é realizado com base na avaliação clínica e confirmado por testes genéticos que identificam deleções ou mutações no gene SMN1. A eletromiografia e o estudo de condução nervosa podem apoiar o diagnóstico, evidenciando sinais de denervação crônica. A quantificação do número de cópias do gene SMN2 também é importante para a estimativa prognóstica e para a definição terapêutica. Nos últimos anos, o rastreamento neonatal para AME vem sendo implementado em diversos países, permitindo o diagnóstico pré-sintomático e a introdução precoce de terapias, com impacto significativo na evolução clínica.²⁴

1.6 Tratamento e Avanços Terapêuticos

Até pouco tempo, o tratamento da AME era exclusivamente de suporte, envolvendo cuidados respiratórios, nutricionais, ortopédicos e fisioterapêuticos. Entretanto, a introdução de terapias genéticas e moleculares trouxe uma revolução no manejo da doença. As principais terapias atualmente aprovadas incluem:

- Nusinersen (Spinraza): um oligonucleotídeo antissenso administrado por via intratecal, que promove a inclusão do éxon 7 no RNA do gene SMN2, aumentando a produção da proteína funcional. Estudos clínicos demonstraram melhora significativa na função motora e na sobrevida, especialmente quando iniciado precocemente.²⁵

- Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma): terapia gênica de dose única, administrada por via intravenosa, que entrega uma cópia funcional do gene SMN1 por meio de um vetor viral adeno-associado. Sua eficácia é maior quando aplicada nos primeiros meses de vida.²⁶

- Risdiplam (Evrysdi): molécula administrada por via oral que também atua na modulação do splicing do SMN2. Tem como vantagem a facilidade de

administração e a possibilidade de uso em pacientes com limitações anatômicas para punção lombar.

Apesar dos avanços terapêuticos, o acesso a esses medicamentos é limitado pelo alto custo, e a resposta ao tratamento pode variar conforme o tempo de início, a gravidade da doença e o número de cópias do SMN2. Assim, o acompanhamento multidisciplinar permanece essencial.²⁶

1.7 Considerações

A Atrofia Muscular Espinal representa um paradigma no campo das doenças genéticas neuromusculares, tanto pela gravidade clínica quanto pelos avanços terapêuticos recentes. O diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento são determinantes para o prognóstico, especialmente nas formas de início infantil. O desenvolvimento contínuo de terapias e a ampliação do rastreamento neonatal apontam para um futuro mais promissor para os indivíduos afetados. Contudo, desafios importantes permanecem, como o acesso equitativo às terapias, a necessidade de estratégias de reabilitação eficientes e o suporte contínuo às famílias. A pesquisa científica deve continuar a explorar mecanismos patofisiológicos adicionais, intervenções combinadas e potenciais curas para esta condição devastadora.

2. Vitamina D

2.1 Definição

O termo vitamina D engloba um grupo de moléculas secosteroides derivadas da 7-desidrocolesterol. A principal fonte de vitamina D do nosso organismo é o Colecalciferol (D3), o qual é oriundo da sintetização do 7-dehidrocolesterol ativada na pele pelos raios ultravioletas tipo B do Sol, numa taxa de 90-95%. A outra fonte é o ergocalciferol (D2), esse é absorvido em pequenas quantidades na dieta. As principais fontes através da dieta são de origem animal, presente em peixes, como atum e salmão, nos quais fornecem Vitamina D₃; e de origem vegetal, presente nos fungos comestíveis, nos quais

fornecem vitamina D₂. As formas D₂ e D₃ diferem apenas pela presença de uma ligação dupla adicional e um grupo metil incorporados à longa cadeia lateral da forma biológica denominada D₂.^{11,31,33}

2.2 Síntese e metabolização da vitamina D

A etapa inicial no processo de síntese endógena inicia nas camadas profundas da epiderme (estrato espinhoso e basal), onde está armazenada a substância precursora conhecida como 7-desidrocolesterol, localizada nas camadas bilipídicas das membranas celulares. Para que esse processo de ativação da vitamina D se inicie, é necessário que o indivíduo receba luz solar direta, especificamente radiação ultravioleta B (UVB) nos comprimentos de onda entre 290 e 319 nanômetros. A absorção do fóton UVB pela 7-desidrocolesterol promove uma quebra fotolítica da ligação entre carbonos, formando a pré-vitamina D₃. Essa nova substância é termoinstável e, induzida pelo calor, sofre uma reação de isomerização e assume uma configuração espacial mais estável, chamada de vitamina D₃ ou colecalciferol. O colecalciferol é transportado no sangue por uma glicoproteína, a proteína ligadora da vitamina D (DBP), até o fígado. A vitamina D₂ (ergosterol) proveniente da dieta também é transportada pela DBP.^{10,13}

Ao chegar no fígado, as vitaminas D₂ e D₃ sofrem hidroxilação no carbono 25 mediada por uma enzima da família do citocromo P450 (denominada CYP2R1), dando origem a 25-hidroxivitamina D ou calcidiol. A 25(OH)D₃ se acopla a DBP e é transportada para vários tecidos e, principalmente para os rins, cujas células contém a enzima 1-alfa-hidroxilase (CYP27B1), na qual promove a segunda hidroxilação a nível do carbono 1, formando a 1,25diidroxi-vitamina D ou calcitriol, que corresponde ao metabólito mais ativo. Nos rins, essa enzima (1-alfa-hidroxilase) é expressa nas células dos túbulos renais proximais, onde grande parte do calcitriol é sintetizado. A expressão do gene CYP27B1 responsável pela ativação dessa enzima é regulada principalmente pelo PTH, fósforo e fator de crescimento. Sendo assim, a enzima é ativada diretamente pelo hormônio paratireoideo (PTH) em função da queda do fosfato sérico, ou

indiretamente devido à diminuição da concentração do íon cálcio no plasma. O fator de crescimento suprime a atividade da enzima.^{19,30}

Nos rins, o 25(OH)D₃ pode vir a ser hidroxilado no carbono 24 pela enzima específica denominada D3-24-hidroxilase, resultando no 24,25diidroxicolecalciferol. Esta hidroxilação, também desencadeada no intestino, placenta e cartilagem, dá origem às formas moleculares inativas 24,25diidroxicolecalciferol [24,25(OH)₂D₃]. O 24,25(OH)₂D₃ corresponde a um dos metabólitos intermediários mais abundantes. Como a metabolização das vitaminas D2 e D3 ocorre da mesma maneira, elas são conhecidas como vitamina D.¹⁰

2.3 Avaliação da reserva

Apesar de a 1,25(OH)₂D ser o metabólito ativo, a avaliação da reserva de vitamina D de um indivíduo é realizada pela dosagem sérica da 25(OH)D. As principais razões para o não uso do calcitriol nessa avaliação são sua meia-vida curta, 4 a 6 horas, enquanto a 25(OH)D tem meia-vida de 2 a 3 semanas e pelo fato de, em situações de deficiência de vitamina D, esse metabólito poder estar em níveis normais, uma vez que a hipocalcemia decorrente da hipovitaminose D estimula a síntese de paratormônio (PTH), o qual estimula a expressão da 1- α -hidroxilase, consumindo e convertendo a 25(OH)D em 1,25(OH)₂D.¹⁰

Sendo assim, a 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) é o principal metabólito da vitamina D e fornece os dados mais próximos de toda a quantidade real de vitamina D no soro sanguíneo.^{11,31}

2.4 Classificação dos níveis da vitamina D

A faixa de normalidade da 25(OH)D ainda é motivo de conflito na literatura médica. Considera-se que o nível esperado de 25(OH)D seria aquele necessário para manter o PTH em níveis adequados (pelo PTH ser estimulado pela hipocalcemia causada pelos baixos níveis de calcitriol) e não permitir o aparecimento de distúrbios clínicos e metabólicos relacionados à hipovitaminose D. De acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

(2014), níveis de vitamina D entre 20 e 29ng/ml são considerados como insuficiência e níveis abaixo de 20ng/ml são considerados como deficiência de vitamina D.¹⁰

2.5 Efeitos biológicos

Os efeitos biológicos da 1,25(OH)₂D são mediados pelo seus receptores (VDR), predominantemente nucleares, que estão expressos em quase todas as células humanas e tem afinidade mil vezes maior por esse metabólito se comparado com o 25(OH)D₃. A ação clássica da 1,25(OH)₂D é a regulação do metabolismo do cálcio e fósforo por meio do controle dos processos de absorção intestinal e reabsorção renal desses íons, mantendo-os em concentrações plasmáticas suficientes para assegurar a adequada mineralização e o crescimento ósseo em crianças e adolescentes e a saúde óssea global em todas as etapas da vida. Juntamente com o PTH, a vitamina D ativada estimula a reabsorção óssea pelos osteoclastos aumentando dessa forma, as concentrações séricas de cálcio. Portanto, a hipocalcemia resulta em elevados níveis de 1,25(OH)₂D₃ no plasma, que por sua vez provoca a diminuição da atividade desta 1-alfa-Hidroxilase.^{12,32}

Além disso, estudos recentes têm demonstrado que vitamina D em baixos níveis pode desencadear algumas alterações clínicas, como alterações gastrointestinais, alterações cardiovasculares, doenças neuro psiquiátricas, alterações autoimunes, câncer e síndromes metabólicas.¹² A hipovitaminose D está também associada com desenvolvimento da neuropatias e diversas síndromes dolorosas.¹³

A deficiência de vitamina D é vista mundialmente como uma condição pandêmica, e sua principal causa é a síntese inadequada.¹⁴ Estudos experimentais em modelos animais demonstraram que a vitamina D aumenta a mielinização após lesão do nervo periférico e reduz a lesão neuronal.^{15,16} Entretanto, a deficiência de vitamina D pode causar hiperinervação e hipersensibilidade nas fibras nervosas e aumentar a sensação e a percepção da dor no processo patológico.¹⁰

Certos medicamentos, como o ácido valpróico, que estão sendo investigados quanto ao potencial benefício na atrofia muscular espinhal, podem interferir na absorção de micronutrientes específicos, incluindo a vitamina D. Um estudo recente com crianças em idade escolar indicou que a ingestão e o status de vitamina D exercem um papel fundamental na densidade mineral óssea. Níveis baixos de vitamina D podem colocar crianças com atrofia muscular espinhal em risco ainda maior de osteoporose e fraturas, portanto, é essencial monitorar de perto seus níveis associados à saúde óssea. Especificamente, uma avaliação bioquímica dos níveis de vitamina D é uma consideração fundamental para confirmar uma deficiência em pacientes de risco.¹⁷

3. Justificativa

Nos últimos anos, o papel da vitamina D na etiologia das doenças neurológicas centrais e periféricas agudas-crônicas tem sido investigado, e a eficácia e o tratamento da reposição de vitamina D têm sido demonstrados. Contudo, poucos estudos têm sido conduzidos para medição dos níveis de vitamina D séricos em pacientes com AME. Este estudo visou fazer uma análise sobre a vitamina D em pacientes com atrofia muscular espinhal com a finalidade de contribuir no âmbito acadêmico e social, possibilitando que novas descobertas possam trazer melhorias no tratamento e prevenção de complicações em pacientes com AME.

4. Hipóteses

- H₁. Os níveis da vitamina D em pacientes com atrofia muscular espinhal seria menor quando comparado aos níveis referenciais em crianças saudáveis da mesma idade de acordo com a literatura;
- H₂. Os níveis de vitamina D abaixo do ideal em pacientes com AME estaria associado a um potencial agravamento dos indicadores de saúde óssea e a complicações;
- H₃. Os níveis de vitamina D abaixo do referencial estariam associados ao grau de limitações motoras em pacientes com AME;
- H₄. A deficiência da vitamina D está relacionada ao tipo de AME.

5. Objetivos

5.1 Objetivo geral

Analisar os níveis séricos da vitamina D em crianças diagnosticadas com atrofia muscular espinhal.

5.2 Objetivos específicos

- Descrever a prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes com AME
- Caracterizar os fatores associados à deficiência de vitamina D nesse grupo, como o tipo de AME e as deformidades presentes nos membros superiores e inferiores
- Avaliar possíveis correlações entre os níveis de vitamina D e a gravidade dos sintomas motores de AME

6. Materiais e métodos

6.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal analítico realizado pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

6.2 Local do estudo

A pesquisa foi realizada no Serviço de Referência em Doenças Raras (Rarus) em Recife (PE) e na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

6.3 Amostra

Inicialmente, 72 pacientes foram selecionados para participar do estudo. Destes, 28 faziam reposição oral da vitamina D e foram excluídos do estudo de acordo com os critérios de exclusão. Dos 44 que restaram, 8 não realizaram os exames laboratoriais solicitados. Desta forma, a amostra foi composta por 36 pacientes diagnosticados com AME atendidos no Serviço de Referência em Doenças Raras (Rarus) em Recife (PE). Todos os pacientes foram voluntários e selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

6.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes diagnosticados com AME e que não realizaram terapia vitamínica nos últimos 6 meses.

6.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes com doenças sistêmicas que comprometam os resultados e pacientes com outras neuropatias ou síndromes inflamatórias já diagnosticadas.

6.4 Métodos a serem utilizados

6.4.1 Plano de recrutamento

Inicialmente, os sujeitos da pesquisa foram triados entre os pacientes atendidos no Serviço de Referência em Doenças Raras (Rarus). Nesse momento, o projeto de pesquisa foi explicado aos genitores dos pacientes, com foco em explanar os objetivos e os métodos aplicados, os riscos e benefícios do mesmo, bem como esclarecer sobre suas garantias éticas e sobre as medidas que garantam a liberdade de participação, a integridade do participante e a preservação dos dados que possam identificá-lo, garantindo, especialmente, a privacidade, sigilo e confidencialidade e o modo de efetivação. Após isso, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi apresentado aos responsáveis pelos pacientes para os mesmos assinarem.

Foram incluídos na amostra todos os pacientes diagnosticados com AME e que atenderem aos critérios de inclusão e exclusão. Logo após a assinatura do TCLE e TALE pelos mesmos, a obtenção dos dados foi de responsabilidade dos pesquisadores Dallianny Gonçalves de Sousa Martins e Epitácio Leite Rolim Filho.

6.4.2 Fontes de material, coleta específica e instrumentos de coleta de dados

Foram utilizados instrumentos para coleta de dados:

6.4.3 Avaliação bioquímica

No que se refere a avaliação bioquímica, foram avaliados os níveis séricos de 25-di-hidroxivitamina D. A estratificação será realizada nas seguintes categorias: menos de 20 ng/mL (50 nmol/L) (deficiente), 20–29,9 ng/mL (50–74 nmol/L) (inadequado), 30– 39,9 ng/mL (75–99 nmol/L) (baixo normal), 40–80 ng/mL (100–200 nmol/L) (ideal) e maior que 80 ng/mL (200 nmol/L) (alto). As coletas foram realizadas por um profissional da enfermagem, com qualificação

em análises clínicas, nas referidas instituições de ensino, na qual ocorreu em um ambiente bem higienizado e confortável para a coleta. As análises foram realizadas por um laboratório de análises qualificado. O procedimento da coleta, além de todo o custo (laboratório, material e transporte) será de responsabilidade do pesquisador. Além disso, os participantes receberam orientações devidas antes do dia da coleta.

6.4.4 Entrevista

Detalhes sobre o histórico médico e o exame físico de cada paciente foram coletados por meio de uma entrevista no contato inicial e em cada consulta. Os tipos de dados incluiram histórico médico familiar, presença de alergias, uso de medicamentos, resultados laboratoriais e informações de exame físico, incluindo parâmetros de crescimento.

6.4.5 Análise estatística

Os dados foram analisados estatisticamente utilizando o software Statistica versão 13.3 (StatSoft, Tulsa, OK, EUA) e apresentados como média \pm desvio padrão (DP) para variáveis contínuas e números (%) para variáveis categóricas. A distribuição dos valores foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Dependendo das características do grupo e do número de grupos selecionados para uma única comparação, empregamos o teste U de Mann-Whitney, o teste do qui-quadrado ou o teste de Kruskal-Wallis com o teste post hoc da mediana. As relações foram examinadas utilizando o coeficiente de correlação de Spearman e o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados para comparar os riscos de disfunção erétil (DE). A significância estatística foi interpretada como $p < 0,05$.

6.4.6 Período de guarda dos dados coletados

Os dados/documentos oriundos dessa pesquisa serão arquivados na forma impressa, em pasta lacrada, por um período de cinco anos sob a responsabilidade dos pesquisadores.

6.5 Processo de obtenção do TCLE e TALE

Os pesquisadores responsáveis fizeram a leitura e esclarecimentos acerca dos objetivos, finalidades, riscos e benefícios da pesquisa, individualmente a cada um dos responsáveis que se dispuseram a participar, após a explanação prévia sobre a pesquisa durante a primeira consulta com o paciente. Reitera-se que, antes da obtenção da assinatura, foi apresentada ainda ao mesmo, a sua garantia de desistir de participar do processo de investigação a qualquer momento, sem prejuízos para os mesmos.

Para esse momento, foi garantido tempo oportuno para que o sujeito possa refletir. Assim, o início da coleta dos dados foi agendado para o dia seguinte.

6.6 Garantias éticas aos participantes da pesquisa

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), número do parecer: 7.365.059, tendo como objetivo assegurar as normas previstas na Resolução nº 466, de 12/ dezembro/2012, que considera o respeito pela dignidade humana e a especial proteção aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos.

O TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) e o TALE (Termo de Assentamento Livre e Esclarecido) foram lidos e assinados antes da aplicação dos formulários e exames, assegurando e mantendo o anonimato do sujeito da pesquisa. A participação dos mesmos ocorreu de forma voluntária e todos os esclarecimentos a respeito do estudo foram prestados a estes e a todo o momento que se fez necessário.

Reforça-se que no presente projeto foram respeitados os aspectos éticos, sobretudo os critérios de confidencialidade, privacidade e proteção da imagem dos participantes. Com o intuito de evitar danos aos integrantes da pesquisa, apenas os pesquisadores poderão manusear e acessar os questionários e informações, de modo a preservar a identidade de cada participante.

6.6.1 Riscos e benefícios envolvidos na execução da pesquisa

Os riscos envolvidos são mínimos, tais como constrangimento e desconforto durante a aplicação do formulário. Na coleta para o exame de sangue, pode ocorrer desconforto e dor, sem outros riscos desde que os materiais empregados sejam descartáveis, o local de coleta seja limpo e livre de contaminações, e o procedimento seja realizado por um profissional habilitado. Algumas pessoas são mais sensíveis para determinadas situações e pode ocorrer algum tipo de desconforto causado pela ansiedade. Para esta possível ocorrência, os pesquisadores serão responsáveis em auxiliar no cuidado preventivo, dando suporte a fim de evitar esses sintomas.

Os benefícios provenientes da pesquisa consistem na possibilidade de analisar o papel da vitamina D e sua influência relacionada a complicações em pacientes com AME, permitindo que novas descobertas possam auxiliar no tratamento e controle de danos em pacientes com tais doença. Além disso, em pacientes diagnosticados com hipovitaminose D, será realizado reposição via oral da vitamina D durante o tempo necessário para que seja atingido os níveis mínimos fisiológicos estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Pediatria.

6.6.2 Critérios de encerramento ou suspensão da pesquisa

O projeto será suspenso ou encerrado se houver desistência de toda amostra ou imprevistos de ordem natural que venham a interferir na coleta, como em caso de problema de saúde dos pesquisadores envolvidos e/ou motivos de ordem técnica impostos pelos órgãos de gestão do programa de mestrado.

7. Resultados

O presente estudo teve como objetivo avaliar os níveis séricos de vitamina D em pacientes com atrofia muscular espinhal (AME) e sua relação com o tipo da doença, o grau de comprometimento motor e a presença de deformidades musculoesqueléticas. A amostra foi composta por 36 pacientes, distribuídos em diferentes subtipos de AME e submetidos a análise bioquímica dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D. Os resultados obtidos foram organizados e analisados de acordo com as características clínicas e laboratoriais dos participantes.

7.1 Caracterização da amostra

Tabela 1 – Valores de frequência simples e % dos participantes (n=36) de acordo com sexo, idade e início dos sintomas

Variáveis	Freq.	%
n = 36		
Sexo		
Masculino	22	61,1
Feminino	14	38,9
Idade (anos)		
< 10 anos	11	30,6
10 a 15	08	22,2
16 a 20	08	22,2
Acima de 20	09	25,0
Média ± desvio padrão	16,0 ± 10,0	
Mínimo – máximo	03 – 51	
Início dos sintomas (meses)		
< 6 meses	14	40,0
6 a 12 meses	12	34,3
Acima de 12	09	25,7
Quando diagnosticou (anos)		
Menos de 1 ano	07	19,4
1 a 2 anos	16	44,4
Acima de 2	13	36,2

Fonte: Dados da pesquisa (2025)

Como evidenciado na tabela 1, a amostra foi predominantemente composta por pacientes do sexo masculino (61,1%, n=22), enquanto 38,9% (n=14) eram do sexo feminino. A distribuição dos pacientes conforme a faixa etária revelou que 30,6% tinham menos de 10 anos, 22,2% estavam entre 10 e 15 anos, 22,2% tinham entre 16 e 20 anos, e 25% estavam acima de 20 anos.

O início dos sintomas foi registrado predominantemente nos primeiros meses de vida, sendo que 40,0% dos pacientes manifestaram sinais antes dos 6 meses de idade, enquanto 34,3% apresentaram sintomas entre 6 e 12 meses e 25,7% após 12 meses. O diagnóstico foi estabelecido antes do primeiro ano de vida em 19,4% dos casos, entre 1 e 2 anos em 44,4% e após os 2 anos em 36,2% dos pacientes.

Tabela 2 – Valores de frequência simples e % dos participantes (n=36) de acordo com o tipo de AME e o quadro motor

Variáveis	Freq.	%
n = 36		
Sexo		
Tipo de AME		
AME 1	09	25,0
AME 2	14	38,9
AME 3	12	33,3
AME 4	01	2,8
Faz tratamento com spinraza		
Sim	22	61,1
Não	14	38,9
Quadro motor		
Normal	04	11,1
Deambula sem apoio	03	8,3
Deambula com apoio	03	8,3
Controle de cervical e tronco	17	47,2
Controle apenas de cervical	03	8,3
Sem controle cervical	06	16,8

Fonte: Dados da pesquisa (2025)

Em relação ao tipo de AME, como explicitado na tabela 2, os pacientes foram distribuídos da seguinte forma: AME tipo 1 (25,0%), AME tipo 2 (38,9%), AME tipo 3 (33,3%) e AME tipo 4 (2,8%). Todos os pacientes estudados (100%) realizavam um protocolo de exposição solar por 20 minutos por dia no período da manhã, antes das 8 horas da manhã.

O uso de tratamento medicamentoso com Spinraza foi registrado em 61,1% dos pacientes, enquanto 38,9% não faziam uso da medicação.

Em relação ao quadro motor, 11,1% não apresentavam alterações, 8,3% não deambulavam sem apoio, 8,3% deambulavam com apoio, 47,2% apresentavam controle cervical e de tronco, 8,3% apresentavam controle apenas da cervical e 16,8% não apresentavam controle cervical.

Tabela 3 – Valores de frequência simples e % dos participantes (n=36) de acordo com a presença de deformidades

Variáveis	Freq.	%
n = 36		
Presença de deformidades		
Sim	21	58,3
Não	15	41,7
Deformidades quadril		
Sim	17	47,2
Não	19	52,8
Deformidades joelho		
Sim	15	41,7
Não	21	58,3
Deformidades pé		
Sim	06	16,7
Não	30	83,3
Deformidades coluna		
Sim	14	38,9
Não	22	61,1
Deformidades ombro		
Sim	01	2,8
Não	35	97,2
Deformidades cotovelo		
Sim	0	0,0
Não	36	100
Deformidades punho mão		
Sim	01	2,8
Não	35	97,2
Deformidade torácica		
Sim	01	2,8
Não	35	97,2
Via de alimentação		
Oral	26	74,2
SNG	01	2,9
GTT	08	22,9

Fonte: Dados da pesquisa (2025).

A análise da presença de deformidades musculoesqueléticas (Tabela 3) revelou que 58,3% dos pacientes apresentavam algum tipo de alteração óssea. Entre as deformidades mais comuns, observou-se a seguinte distribuição:

deformidades no quadril (47,2%), deformidades no joelho (41,7%), deformidades na coluna (38,9%), deformidades nos pés (16,7%) e deformidades nos ombros, punhos, mãos e tórax (2,8%).

7.2 Análise dos níveis de vitamina D na amostra

Os níveis médios de vitamina D na amostra foram $28,95 \pm 10,28$ ng/mL (tabela 4), com valores variando entre 8,3 e 49,4 ng/mL. A estratificação dos participantes segundo os níveis de vitamina D demonstrou que: 19,4% dos pacientes apresentavam deficiência severa da vitamina D (<20 ng/mL); 38,9% tinham insuficiência (20 a 29,9 ng/mL); 25,0% estavam dentro da faixa de “baixo aceitável” (30 a 39,9 ng/mL); apenas 16,7% dos pacientes possuíam níveis ideais (40 a 80 ng/mL). Com isso, 58,3% dos pacientes apresentaram valores inferiores ao recomendado (<30 ng/mL), indicando uma alta prevalência de hipovitaminose D dentro da amostra analisada.

Tabela 4 – Valores de frequência simples e % dos respondentes (n=36) de acordo com os níveis de vitamina D

Variáveis	Freq.	%
Vitamina D.		
Deficiente	07	19,4
Insuficiente	14	38,9
Baixo aceitável	09	25,0
Ideal	06	16,7
Média ± desvio padrão	$28,95 \pm 10,28$	
Mínimo – máximo	8,30 – 49,4	
Níveis de vitamina D		
Insuficiente/deficiente (<30ng/ml)	21	58,3
Normal (30ng/ml ou mais)	15	41,7

Fonte: Dados da pesquisa (2025).

7.3 Relação entre os níveis de vitamina D e o tipo de AME

A análise dos níveis de vitamina D de acordo com os subtipos de AME (Tabela 5) revelou as seguintes médias: AME tipo 1 (27,06ng/ml), AME tipo 2 (30,22ng/ml), AME tipo 3 (28,54ng/ml) e AME tipo 4 (33,10 ng/mL).

A análise estatística não identificou uma diferença significativa entre os subtipos de AME e os níveis séricos de vitamina D ($p=0,883$). Apesar disso, é possível observar uma tendência de menores níveis de vitamina D em pacientes com AME tipo 1, que é a forma mais grave da doença.

Tabela 5– Estatística descritiva dos valores de vitamina D dos respondentes (n=36) de acordo com os tipos de AME

Tipos de AME	n	Vitamina D (ng/ml)		
		Média ± DP.	Mediana	Mínimo – máximo
AME 1	09	27,06 ± 7,85	28,6	15,3 – 37,0
AME 2	14	30,22 ± 11,72	28,5	8,3 – 49,4
AME 3	12	28,54 ± 11,06	28,2	12,0 – 48,1
AME 4	01	33,10 ± 0,0	33,1	33,1 – 33,1

p-valor = 0,883 – One-Way ANOVA.

Fonte: Dados da pesquisa (2025).

7.4 Relação entre os níveis de vitamina D e o grau de comprometimento motor

O comprometimento motor foi classificado de acordo com a capacidade funcional dos pacientes, sendo observadas diferenças significativas nos níveis séricos de vitamina D entre os diferentes grupos (tabela 6). Os valores médios foram distribuídos da seguinte forma: Pacientes com quadro motor normal (35,92ng/mL), deambula sem apoio (23,07ng/mL), deambula com apoio (32,63ng/mL), controle de cervical e tronco (29,79ng/mL), controle apenas de cervical (15,73ng/mL) e sem controle cervical (29,63ng/mL)

Tabela 6 – Estatística descritiva dos valores de vitamina D de acordo com o quadro motor dos pacientes com AME

Quadro motor	n	Vitamina D (ng/ml)		
		Média ± DP	Mediana	Mínimo – máximo
Normal	04	35,92 ± 14,35 ^A	38,5	18,7 – 48,1
Deambula sem apoio	03	23,07 ± 9,79 ^{AB}	26,6	12,0 – 30,6
Deambula com apoio	03	32,63 ± 11,01 ^A	33,1	21,4 – 43,4
Controle de cervical e tronco	17	29,79 ± 9,18 ^A	27,3	16,4 – 49,4
Controle apenas de cervical	03	15,73 ± 7,21 ^B	16,2	8,3 – 22,7
Sem controle cervical	06	29,63 ± 7,96 ^A	29,9	15,3 – 37,0

^{AB} Médias seguidas de letras diferentes na coluna significa diferença estatística ($p<0,05$ – Tukey); DP = Desvio padrão.

Fonte: Dados da pesquisa (2025).

A análise da relação entre o grau de comprometimento e níveis de vitamina D demonstrou que pacientes com menor mobilidade apresentaram níveis mais baixos de vitamina D. Entretanto, não houve uma correlação forte e significativa entre as duas variáveis ($IC = -0,3258$ to $0,3588$; $r=0.186$) (Figura 1)

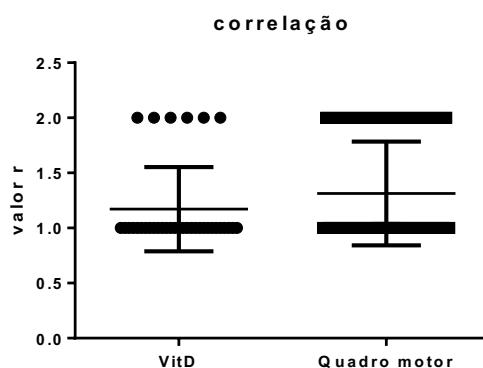


Figura 1. Dados da pesquisa (2025).

7.5 Relação entre os níveis de vitamina D e a presença de deformidades

Tabela 7 – Estatística descritiva dos valores de vitamina D dos respondentes ($n=36$) de acordo com a presença das deformidades.

Presença de alguma deformidade	n	Vitamina D (ng/ml)			p-valor
		Média \pm DP.	Mediana	Mínimo – máximo	
Sim	21	$25,48 \pm 8,12$	27,1	8,3 – 41,0	0,014*
Não	15	$33,81 \pm 11,25$	32,5	12,0 – 49,4	

* Diferença estatística ($p<0,05$ - Teste t independente).

Fonte: Dados da pesquisa (2025).

A presença de deformidades musculoesqueléticas foi observada em 58,3% dos pacientes (tabela 7). A análise estatística revelou que pacientes com deformidades apresentaram níveis significativamente mais baixos de vitamina D quando comparados aos indivíduos sem deformidades ($p=0,014$).

A tabela 8 faz uma análise descritiva das deformidades.

Tabela 8 – Estatística descritiva dos valores de vitamina D dos respondentes (n=36) de acordo com a presença das deformidades

Deformidades	Grupo	n	Vitamina D			p-valor
			Média ± DP	Mediana	Min – Max.	
Quadril	Sim	17	25,51 ± 7,92	27,07	8,03 – 41,01	0,057
	Não	19	32,02 ± 11,33	30,76	12,0 – 49,40	
Joelho	Sim	15	27,42 ± 8,46	29,10	8,03 – 41,01	0,461
	Não	21	30,04 ± 11,48	27,30	12,0 – 49,40	
Pé	Sim	06	25,43 ± 7,44	23,95	16,20 – 37,0	0,365
	Não	30	29,65 ± 10,72	29,30	8,30 – 49,40	
Coluna	Sim	14	27,08 ± 7,57	26,25	16,20 – 41,01	0,391
	Não	22	30,14 ± 11,69	29,55	8,30 – 49,40	
Ombro	Sim	01	16,40 ± 0,0	16,40	16,40 – 16,40	-
	Não	35	29,31 ± 10,19	29,10	8,30 – 49,40	
Cotovelo	Sim	0	-	-	-	-
	Não	36	28,95 ± 10,28	28,85	8,30 – 49,40	
Punho	Sim	01	16,40 ± 0,0	16,40	16,40 – 16,40	-
	Não	35	29,31 ± 10,19	29,10	8,30 – 49,40	
Toráxica	Sim	01	15,30 ± 0,0	15,30	15,30 – 15,30	-
	Não	35	29,34 ± 10,15	29,10	8,30 – 49,40	

* Significância estatística (p<0,05 – Teste t independente); ^γ Teste não realizado em virtude do baixo número amostral (n).

Fonte: Dados da pesquisa (2025).

Na tabela 9 foi observado os valores da vitamina D em relação ao sexo, idade, início dos sintomas, tipo de AME, uso de spiranza, quadro motor, presença de deformidades de via de alimentação.

Tabela 9 – Valores de frequência simples (%) do tipo de AME, quadro motor, uso de spiranza, presença de deformidades e via de alimentação frente a deficiência de vitamina D

Variáveis	Deficiência/insuficiência de vitamina D		p-valor
	Sim	Não	
n	21 (58,3)	15 (41,7)	
Sexo			
Masculino	15 (71,4)	07 (46,7)	
Feminino	06 (28,6)	08 (53,3)	0,175
Idade (anos)			
< 10 anos	02 (9,5)	09 (60,0)	
10 a 15	05 (23,8)	03 (20,0)	
16 a 20	05 (23,8)	03 (20,0)	0,002*
Acima de 20	09 (42,9)	0 (0,0)	
Início dos sintomas (meses)			
< 6 meses	05 (23,8)	09 (64,3)	
6 a 12 meses	07 (33,3)	05 (35,7)	0,006*
Acima de 12	09 (42,9)	0 (0,0)	
Quando diagnosticou (anos)			
Menos de 1 ano	0 (0,0)	07 (46,7)	<0,001*
1 a 2 anos	09 (42,9)	07 (46,7)	
Acima de 2	12 (57,1)	01 (6,6)	
Tipo de AME			
AME 1	01 (4,8)	08 (53,3)	
AME 2	09 (42,9)	05 (33,3)	
AME 3	10 (47,5)	02 (13,4)	0,003*
AME 4	01 (4,8)	0 (0,0)	
Faz tratamento com spinraza			
Sim	10 (47,6)	12 (80,0)	
Não	11 (52,4)	3 (20,0)	0,083
Quadro motor			
Normal	03 (14,3)	01 (6,7)	
Deambula sem apoio	03 (14,3)	0 (0,0)	
Deambula com apoio	01 (4,8)	02 (13,3)	
Controle de cervical e tronco	13 (61,8)	04 (26,7)	0,002*
Controle apenas de cervical	01 (4,8)	02 (13,3)	
Sem controle cervical	0 (0,0)	06 (40,0)	
Presença de deformidades			
Via de alimentação			
Oral	19 (95,0)	07 (46,7)	
SNG	0 (0,0)	01 (6,6)	0,002*
GTT	01 (5,0)	07 (46,7)	

^γ Considerou-se deficiente/insuficiente os valores de vitamina D menor que 30##; * Significância estatística (p<0,05).

Fonte: Dados da pesquisa (2025).

8. Discussão

A presente pesquisa analisou a prevalência da deficiência de vitamina D em pacientes com atrofia muscular espinhal (AME), investigando os fatores associados à hipovitaminose D e suas possíveis correlações com a gravidade dos sintomas da doença. Os achados deste estudo reforçam a alta prevalência de hipovitaminose D em pacientes com AME, evidenciando a necessidade de estratégias para a suplementação e o manejo adequado dos níveis dessa vitamina nesse grupo específico.¹⁸

Os resultados demonstraram que 58,3% dos pacientes apresentaram níveis séricos de vitamina D abaixo de 30 ng/mL, configurando um quadro de deficiência ou insuficiência dessa vitamina. Esse achado está de acordo com a literatura científica, que destaca a alta prevalência de hipovitaminose D em pacientes com doenças neuromusculares.²² Estudos anteriores sugerem que indivíduos com AME possuem um maior risco de deficiência de vitamina D, principalmente devido a fatores como mobilidade reduzida, menor exposição solar, dietas restritivas e uso prolongado de corticoides em alguns casos.^{18,19,31}

A estratificação da amostra revelou que 19,4% dos pacientes apresentavam deficiência severa de vitamina D (<20 ng/mL), enquanto 38,9% estavam na faixa de insuficiência (20 a 29,9 ng/mL). Apenas 16,7% atingiram níveis ideais de vitamina D (40 a 80 ng/mL), o que indica que a grande maioria dos pacientes não possui reservas adequadas dessa vitamina para manter a saúde óssea e muscular.

O estudo mostrou a predominância da hipovitaminose D na amostra, evidenciando que a deficiência não é um evento isolado, mas sim uma condição comum nesse grupo de pacientes. Esse achado justifica a necessidade de monitoramento contínuo e suplementação adequada para prevenir complicações associadas à deficiência dessa vitamina, como osteoporose, fraqueza muscular e aumento do risco de fraturas.^{19,21,31}

A análise da relação entre os níveis de vitamina D e o grau de comprometimento motor revelou um padrão claro: pacientes com menor mobilidade apresentaram níveis significativamente mais baixos de vitamina D ($p=0,002$).

Pacientes com controle motor reduzido (controle apenas de cervical ou sem controle cervical) tiveram médias séricas de vitamina D significativamente menores, enquanto aqueles que deambulavam sem ou com apoio apresentaram valores mais elevados. Esse achado sugere que a mobilidade reduzida pode ser um dos principais fatores associados à deficiência de vitamina D.^{22,23}

A menor capacidade de locomoção nesses pacientes restringe a exposição solar, que é a principal via de produção de vitamina D no organismo. A literatura reforça que a síntese cutânea da vitamina D depende diretamente da radiação ultravioleta B (UVB), e a falta de exposição solar é um dos principais fatores predisponentes para a hipovitaminose D. Em indivíduos com AME, a imobilidade prolongada pode levar a um déficit crônico dessa vitamina, aumentando o risco de fragilidade óssea e osteoporose. Em nosso estudo, todos os pacientes realizavam exposição solar diariamente por 20 minutos no período da manhã, o que diminui a correlação entre a deficiência da vitamina D e a falta de exposição solar, sugerindo a presença de outros fatores relacionados a hipovitaminose.^{19,21,31}

A análise estatística confirmou que pacientes com maior grau de dependência funcional apresentaram níveis séricos mais baixos de vitamina D. Esse achado destaca a necessidade de estratégias alternativas para otimizar a captação dessa vitamina nesses indivíduos, como a suplementação regular e a orientação sobre horários e formas seguras de exposição solar supervisionada.

A ingestão alimentar de vitamina D também representa um fator crucial na manutenção dos níveis séricos adequados dessa vitamina. Entretanto, pacientes com AME frequentemente apresentam restrições alimentares devido a dificuldades na deglutição, impactando a absorção de nutrientes essenciais.^{19,31,35}

No presente estudo, os pacientes que utilizavam via alternativa de alimentação (SNG ou GTT) apresentaram uma maior prevalência de deficiência de vitamina D, embora essa relação não tenha atingido significância estatística ($p=0,355$). Esse achado sugere que a dieta pode não estar suprindo adequadamente as necessidades dessa vitamina, sendo necessária uma avaliação nutricional rigorosa para determinar a necessidade de suplementação oral ou via enteral.^{11,19,30,31,34}

A análise da relação entre os níveis de vitamina D e a gravidade da AME indicou que pacientes com AME tipo 1 apresentaram os menores valores médios de vitamina D, enquanto aqueles com AME tipo 4 tiveram os níveis mais altos. Apesar dessa tendência, a associação estatística entre o tipo de AME e os níveis de vitamina D não foi significativa ($p=0,883$). No entanto, quando analisamos o impacto da deficiência de vitamina D na funcionalidade dos pacientes, foi identificada uma associação estatisticamente significativa entre a hipovitaminose D e a presença de deformidades ósseas ($p=0,014$). Pacientes com deformidades musculoesqueléticas apresentaram níveis significativamente mais baixos de vitamina D, reforçando a hipótese de que a deficiência dessa vitamina pode contribuir para a progressão da deterioração óssea.^{18,19,31}

A relação entre hipovitaminose D e fragilidade óssea já foi bem documentada na literatura. A deficiência dessa vitamina compromete a absorção de cálcio e fósforo, levando a um quadro de desmineralização óssea, aumento do risco de fraturas e deformidades.^{11,19,34}

Além disso, foi observado que a deficiência de vitamina D esteve significativamente associada à idade e ao momento do diagnóstico da AME ($p=0,002$ e $p<0,001$, respectivamente). Pacientes diagnosticados precocemente apresentaram maior predisposição à hipovitaminose D, possivelmente devido à maior imobilidade desde os primeiros anos de vida.

Os resultados do presente estudo reforçam que a deficiência de vitamina D pode não apenas ser um reflexo da progressão da AME, mas também um fator agravante dos sintomas motores e da saúde óssea dos pacientes. Fica evidente a necessidade de monitoramento contínuo dos níveis de vitamina D, com estratégias para suplementação adequada, otimização da exposição solar e suporte nutricional individualizado. A inclusão da avaliação da vitamina D nos protocolos de cuidado de pacientes com AME pode minimizar complicações ósseas e musculares, promovendo melhor qualidade de vida e reduzindo o risco de fraturas e deformidades.

9. Conclusão

Este estudo evidenciou uma alta prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes com atrofia muscular espinhal (AME), ressaltando sua associação com a mobilidade reduzida, a presença de deformidades musculoesqueléticas e a progressão da doença. Os achados indicam que a hipovitaminose D não é apenas um achado comum nessa população, mas um fator potencialmente agravante para a saúde óssea e muscular, exigindo atenção no acompanhamento clínico desses pacientes.

10. Referências

1. LEFEBVRE S, BURGIEN L, REBOULLET S, et al. Identification and characterization of spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995; 80:155–165. [PubMed: 7813012].
2. ZANOTELI, E; PEREZ, ABA; MARRONE, CD. Atrofia muscular espinhal (AME) - diagnóstico e aconselhamento genético. Associação Médica Brasileira, São Paulo, 2021.
3. RUSSMAN, BS. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. *J Child Neurol*. 2007; 22:946–951. [PubMed: 17761648].
4. FINKEL R, BERTINI E, MUNTONI F, MERCURI E, GROUP ESWS. 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2015;25(7):593-602.
5. LEE BJ, COX GA, MADDATU TP. Devastation of bone tissue in the appendicular skeleton parallels the progression of neuromuscular disease. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2009; 9:215–224. [PubMed: 19949279].
6. Khatri IA, Chaudry US, Seikaly MG, et al. Low bone density in spinal muscular atrophy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2008; 10:11–17. [PubMed: 18772695].
7. WANG CH, FINKEL RS, BERTINI ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007; 22:1027–1049. [PubMed: 17761659].
8. PORUK, KE; HURST DAVIS R, SMART AL, et al. Observational study of caloric and nutrient intake, bone density, and body composition in infants and children with spinal muscular atrophy type I. *Neuromuscul Disord*. 2012; 22:966–973. [PubMed: 22832342].
9. JENNIFER, A, et al. Vitamin D Intake Is Inadequate in Spinal Muscular Atrophy Type I Cohort: Correlations With Bone Health. *J Child Neurol*. 2014 March ; 29(3):

374–380. doi:10.1177/0883073812471857.

10. Tague, S. E.; Clarke, G. L.; Winter, M. K.; McCarson, K. E.; Wright, D. E.; Smith, P. G. Vitamin D deficiency promotes skeletal muscle hypersensitivity and sensory hyperinnervation. *Journal of Neuroscience*, vol. 31, no. 39, p. 13728–13738, 2011. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3637-11.2011>.
11. Gordon, C. M.; Leboff, M. S. Vitamin D and disease prevention in 2024: commentary on recent Endocrine Society recommendations, *Journal of Bone and Mineral Research*, 2025. Doi: <https://doi.org/10.1093/jbmr/zjaf036>
12. Lee, S. H.; Gong, H. S.; Kim, D. H.; Shin, H. S.; Kim, K. M.; Kim, J.; Bae, G. H. Evaluation of Vitamin D levels in women with carpal tunnel syndrome. *Journal of Hand Surgery: European Volume*, vol. 41, no. 6, p. 643–647, 2016. <https://doi.org/10.1177/1753193415622732>.
13. Basit, A.; Fawwad, A.; Shaheen, F.; Fatima, N.; Petropoulos, I. N.; Alam, U.; Malik, R. A. Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, vol. 4, no. 1, p. 1–6, 2016. <https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2015-000148>.
14. Kuru, P.; Akyuz, G.; Yagci, I.; Giray, E. Hypovitaminosis D in widespread pain: its effect on pain perception, quality of life and nerve conduction studies. *Rheumatology International*, vol. 35, no. 2, p. 315–322, 2015. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3099-7>.
15. Chabas, J. F.; Alluin, O.; RAO, G.; Garcia, S.; Lavaut, M. N.; RISSO, J. J.; Legre, R.; Magalon, G.; Khrestchatsky, M.; Marqueste, T.; Decherchi, P.; Feron, F. Vitamin D2 potentiates axon regeneration. *Journal of Neurotrauma*, vol. 25, no. 10, p. 1247–1256, 2008. <https://doi.org/10.1089/neu.2008.0593>.
16. Montava, M.; Garcia, S.; Mancini, J.; Jammes, Y.; Courageot, J.; Lavieille, J. P.; Feron, F. Vitamin D3 potentiates myelination and recovery after facial nerve injury. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 272,

no. 10, p. 2815–2823, 2015. <https://doi.org/10.1007/s00405-014-3305-y>.

17. SWOBODA KJ, SCOTT CB, CRAWFORD TO, et al. SMA CARNI-VAL trial part I: double-blind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy. *PLoS One*. 2010; 5:e12140. [PubMed: 20808854].
18. FINKEL RS, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017 Nov 2;377(18):1723-1732. Doi: 10.1056/NEJMoa1702752
19. DOCIO, S.; RIANCHO, J.A.; PÉREZ, A.; OLMOS, J.M.; AMADO, J. A.; MACÍAS, J. G. Seasonal Deficiency of Vitamin D in Children: A Potential Target for Osteoporosis-Preventing Strategies? *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol 13, Issue 4, 1 April 1998, Pages 544–548. DOI: <https://doi.org/10.1359/jbmr.1998.13.4.544>
20. PENG, X, et al. Bone mineral density and its influencing factors in Chinese children with spinal muscular atrophy types 2 and 3 Peng et al. *BMC Musculoskeletal Disorders*. Vol: 22:729, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04613-x>
21. BARANELLO G, VAI S, BROGGI F, MASSON R, ARNOLDI MT, ZANIN R, ET AL. Evolution of bone mineral density, bone metabolism and fragility fractures in spinal muscular atrophy (SMA) types 2 and 3. *Neuromuscul Disord*. 2019;29(7):525– 32. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.06.001>
22. WADAN RI, WIJNGAARDE CA, STAM M, BARTELS B, OTTO LAM, LEMMINK HH, et al. Muscle strength and motor function throughout life in a cross- sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c-4. *Eur J Neurol*. 2018;25(3):512–8. Doi: <https://doi.org/10.1111/ene.13534>.
23. WIJNGAARDE CA, STAM M, OTTO LAM, VAN EIJK RPA, CUPPEN I, VELDHOEN ES, et al. Population-based analysis of survival in spinal muscular

atrophy. *Neurology*. 2020;94(15):e1634–44. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009248>.

24. AARTSMA-RUS, A. et al. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Medical Genetics*, v. 57, n. 3, p. 145–149, 2020. 2016. DOI: [10.1136/jmedgenet-2015-103387](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103387)

25. FINKEL, R. S. et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine*, v. 377, n. 18, p. 1723-1732, 2017. Doi: [10.1056/NEJMoa1702752](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702752)

26. MENDELL, J. R. et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine*, v. 377, n. 18, p. 1713-1722, 2017. Doi: [10.1056/NEJMoa1706198](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706198)

27. MERCURI, E. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1. *Neuromuscular Disorders*, v. 28, n. 2, p. 103–115, 2018. Doi: [10.1016/j.nmd.2017.11.005](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005)

28. PRIOR, T. W. Spinal muscular atrophy diagnostics. *Journal of Child Neurology*, v. 22, n. 8, p. 952-956, 2007. Doi [10.1177/0883073807305668](https://doi.org/10.1177/0883073807305668)

29. SWOBODA, K. J. et al. Natural history of denervation in SMA: Relation to age, SMN2 copy number, and function. *Annals of Neurology*, v. 57, n. 5, p. 704–712 2005. <https://doi.org/10.1002/ana.20473>

30. AUTIER, P.; MULLIE, P.; MACACU, A.; DRAGOMIR, M.; BONIOL, M.; COPPENS, K.; PIZOT, C.; BONIOL, M. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, vol. 5, no. 12, p. 986–1004, 2017. DOI [10.1016/S2213-8587\(17\)30357-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30357-1).

31. ISIK, G.; USTUNDAG, B.; DOGAN, Y. Vitamin D Insufficiency in Children with Chronic Neurological Diseases: Frequency and Causative Factors. *Iran J Child Neurol.* Spring 2023; 17 (2): 31-38
32. THOMPSON, B., *et al.* Vitamin D supplementation and major cardiovascular events: D-Health randomised controlled trial. *BMJ.* 2023, Jun 28;381:e075230. Doi: 10.1136/bmj-2023-075230.
33. DETOPOULOU, P., *et al.* Vitamin D in Parkinson's disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition Open Science*, vol 52, 2023. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.nutos.2023.09.005>
34. LIU, C., YANG, D., LUO, L. *et al.* Low bone mineral density and its influencing factors in spinal muscular atrophy without disease-modifying treatment: a single-centre cross-sectional study. *BMC Pediatr* Vol: 24, 651, 2024. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05120-3>
35. MCCOY, E., LAKHOTIA, A., ROGERS, A. Improving Bone Health Screening in Patients with Spinal Muscular Atrophy: A Quality Improvement Initiative. *Neurology Journals.* Vol 104, n 7, 2025. Doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000208989>