

## ARTIGO ORIGINAL

**Título:** Doença metabólica óssea em prematuros de muito baixo peso.

**Title:** Metabolic bone disease in very low birth weight preterm newborns.

### **Autores:**

Debora Bortoli\*,

Gabriela Gama Pereira Martins\*\*,

Fabiane Miura Ogg de Salles Dombrovski\*\*\*,

Deisi Maria Vargas\*\*\*\*.

\* Médica Residente do Programa de Residência Médica de Pediatria da Fundação Hospitalar de Blumenau- SC. E-mail: debora.bortoli@hotmail.com. Blumenau – SC – Brasil.

\*\* Médica Residente do Programa de Residência Médica de Pediatria da Fundação Hospitalar de Blumenau- SC. E-mail: Gabriela.martins@me.com . Blumenau – SC – Brasil.

\*\*\* Pediatra. Preceptora do Programa de Residência Médica de Pediatria da Fundação Hospitalar de Blumenau- SC. E-mail: fabianemiura@gmail.com. Blumenau – SC – Brasil.

\*\*\*\* Pediatra. Mestre em Endocrinologia e Nutrição Pediátricas. Doutora em Pediatria.

Programa de Residência Médica de Pediatria da Fundação Hospitalar de Blumenau e Professora Titular do Curso de Medicina da Universidade de Blumenau-SC. E-mail: deisifurb@gmail.com . Blumenau – SC – Brasil.

**Resumo:** Recém-nascidos (RN) prematuros de muito baixo peso apresentam um risco aumentado de desenvolver doença metabólica óssea (DMO), por isso é necessário realizar suplementação mineral e triagem para DMO nos prematuros internados em UTI Neonatal a fim de prevenir esta condição clínica. O estudo avaliou o prontuário de 69 RN nascidos e internados em UTI Neonatal por um período de 2 anos. Destes, 24 foram submetidos a triagem para DMO, sendo que houve ocorrência de pesquisa positiva em 1 paciente. A ocorrência de DMO observada neste estudo foi inferior à descrita na literatura. Consideramos que, em função da triagem não ter sido realizada na maioria dos recém-nascidos, esta foi subestimada. A triagem completa para DMO em RNPT MBP internados em UTI neonatal necessita ser valorizada como uma ação de cuidados neste cenário, uma vez que pode impactar em morbidades futuras.

**Abstract:** Very low birth weight infants are at increased risk of developing metabolic bone disease (MBD), so it is necessary to perform mineral supplementation and MBD screening in premature infants in neonatal intensive care units in order to prevent this clinical condition. The study evaluated the charts of 69 newborns who was born and hospitalized in a neonatal ICU for a period of 2 years. Of these, 24 were submitted to MBD screening, and there was positive research in 1 patient. The occurrence of BMD observed was lower than described in literature. Considering that the screening was not

performed in the majority of newborns, it was underestimated. Adequate screening for BMD in preterm infants in neonatal Intensive Care Unit needs to be valued as a care action in this setting, as it may impact future morbidities.

**Descritores (Mesh Terms):** Recém-Nascido (newborn), Recém-Nascido Prematuro (Infant, Premature), Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (Intensive Care Units, Neonatal), Doenças Ósseas Metabólicas (Bone Diseases, Metabolic )

## **Introdução**

Recém-nascidos prematuros (RNPT) de muito baixo peso (MBP) são aqueles nascidos com peso de nascimento inferior a 1.500g.<sup>1,2,3</sup> Este grupo de recém-nascidos apresenta um risco aumentado de desenvolver doença metabólica óssea (DMO) pois a maior incorporação de minerais no tecido ósseo – especialmente de cálcio (Ca<sup>++</sup>) e de fósforo (P) – ocorre durante o último trimestre de gravidez.<sup>2,4,5,6,7</sup> Além da incorporação insuficiente de minerais, a Doença Metabólica Óssea da prematuridade ocorre como um resultado da ingesta inadequada de cálcio e fósforo na vida extrauterina.<sup>4,7</sup> Sua ocorrência em recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP) é de aproximadamente de 30%.<sup>2,7,10</sup>

O leite humano é o alimento ideal para os recém-nascidos prematuros, no entanto, ele não supre as necessidades de cálcio, fósforo, zinco e vitamina D nesta condição clínica, devendo então ser suplementados de rotina para prevenção da DMO.<sup>2,4,5,6,7,8</sup> A suplementação de quantidades inadequadas de cálcio, fósforo e

vitamina D na vida extrauterina, a displasia broncopulmonar – especialmente se for administrado tratamento com diurético –, a terapia com corticosteroides pós-natal a longo prazo, enterocolite necrotizante e intolerância à fórmula ou leite humano são fatores de risco para o desenvolvimento de doença metabólica óssea.<sup>2,4,6,7</sup>

As manifestações clínicas da DMO são inúmeras e aparecem geralmente entre a 6<sup>a</sup> e a 12<sup>a</sup> semanas de vida. Sinais como parada de crescimento longitudinal, manutenção do perímetro cefálico, craniotabes, edema de articulações costoverbrais (rosário raquítico) e alargamento epifisário de ossos longos sugerem a presença de doença metabólica óssea.<sup>4,6</sup>

Considerando a importância clínica da realização de suplementação mineral e da investigação de DMO, viu-se a necessidade de avaliar a ocorrência da doença nos prematuros nascidos e internados em UTI Neonatal, a fim de conhecer o perfil dos RNPT de MBP e avaliar a rotina de investigação laboratorial e de suplementação.

### **Métodos:**

Trata-se de um estudo transversal, a partir de dados secundários coletados de prontuários eletrônicos. Foram avaliados os recém-nascidos prematuros de muito baixo peso (idade gestacional inferior a 37 semanas e peso ao nascimento < 1.500 gramas) nascidos entre julho de 2016 e julho de 2018 no centro obstétrico e internados em UTI neonatal de um hospital geral vinculado à Rede Cegonha e referência regional em gestação de alto risco. Os prematuros que foram a óbito e os que foram transferidos para outra Instituição foram excluídos do estudo. Estudou-se o perfil do recém-nascido, a realização da triagem para DMO, ocorrência de DMO, o regime alimentar e o uso de suplementação de vitaminas e minerais.

No perfil do recém-nascido avaliou-se idade, peso, sexo, via de parto, regime alimentar, Apgar no primeiro e quinto minutos de vida, regime alimentar (aleitamento materno exclusivo, aleitamento materno complementado, fórmula infantil) e intercorrências clínicas a saber: doenças respiratórias, distúrbios metabólicos (hipoglicemia ou hiperglicemia), presença de cardiopatias, doenças intestinais (enterocolite necrotizante e perfuração intestinal), anemia, plaquetopenia e infecções.

Foi considerada como triagem para DMO a avaliação do metabolismo fosfocálcico com dosagens séricas de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina. Valores de fosfatase alcalina maiores que 800 e fósforo menor que 3,5 mesmo com valores de cálcio normais, foram considerados como triagem positiva para DMO. Na avaliação da suplementação de vitaminas e minerais considerou-se sua presença, tipo de nutriente e dose diária.

Após a coleta de dados, a análise estatística descritiva foi utilizada para a apresentação dos resultados com cálculo de média, mediana, bem como frequências.

## **Resultados:**

Foram avaliados 118 prematuros nascidos entre 01 de julho de 2016 a 31 de julho de 2018. Destes, 49 foram excluídos (Figura 1). Nas tabelas 1 e 2 constam os dados referentes ao perfil dos recém-nascidos e os dados da investigação da DMO, assim como a presença ou ausência de suplementação de vitamina D. As intercorrências clínicas, analisadas como fator de risco para doença metabólica óssea estão descritas na tabela 3.

Pode-se verificar que a via de parto para a maioria dos recém-nascidos estudados foi a cesária (71,1%) e que a média da idade gestacional foi superior a 30 semanas. A

pesquisa de DMO foi realizada em 34,7% dos recém-nascidos e destes, 01 (1,5%) paciente apresentou DMO. As triagens realizadas incluíram as dosagens de FA, Ca, Mg e P.

A suplementação vitamínica com vitamina D foi realizada na maioria dos recém-nascidos (94,2%) na dose de 500 unidades internacionais (UI) por dia. As infecções respiratórias foram as intercorrências clínicas mais prevalentes nos prematuros de muito baixo peso estudados, seguidas por sepse.

## **Discussão**

A pesquisa de DMO é recomendada para os recém-nascidos prematuros de muito baixo peso que necessitam internação em UTI Neonatal com o objetivo de prevenir e tratar precocemente esta condição. Dos prematuros de muito baixo peso incluídos neste estudo e que foram submetidos à triagem laboratorial, apenas 1 paciente (1,5%) apresentou doença metabólica óssea, mostrando uma ocorrência inferior a descrita na literatura que é de 30%.<sup>2,4,7</sup> No entanto, esta ocorrência pode estar subestimada uma vez que a triagem para DMO não foi realizado em todos os RN elegíveis para o estudo.

Os parâmetros bioquímicos recomendados na triagem da doença metabólica óssea são Fosfatase alcalina (FA), Cálcio (Ca), Fósforo (P) e Magnésio (Mg) séricos, assim como a dosagem de 25-OH-vitamina D. A triagem é considerada positiva quando a FA encontra-se aumentada ou quando o P sérico, o Ca sérico ou a vitamina D encontram-se diminuídos.

Nos RN estudados, a dosagem de vitamina D não foi utilizada na triagem de DMO e esse marcador pode ser importante, pois quando apresenta valores menores que

a referência é indicativo de baixa mineralização óssea.<sup>2,6,7,9,10</sup> Diante uma triagem positiva para DMO, deve-se proceder investigação detalhada para diagnóstico.

A suplementação de vitamina D é indicada de rotina nos recém-nascidos prematuros de muito baixo peso, pois ela é fundamental para a prevenção de raquitismo, hipocalcemia neonatal e DMO. A dose recomendada (400 UI por dia) tem se mostrado suficiente para manter nível sérico de 25OH-Vitamina D adequado, acima de 50nmol/L.<sup>2,9,11</sup> No estudo em questão mais de 94% dos prematuros receberam doses adequadas de vitamina D, o que mostra que em relação a prevenção de DMO a maioria dos prematuros recebeu suplementação de vitamina D conforme o preconizado.

O leite humano é o alimento ideal para os recém-nascidos, no entanto para os prematuros de muito baixo peso, ele não oferece suporte mineral adequado, apresentando níveis de cálcio insuficientes para manter a mineralização óssea pós-natal. Dessa forma, recomenda-se a suplementação mineral de rotina para os recém-nascidos que recebem leite humano.<sup>2,4,5,6,7,8,9</sup> A maioria dos pacientes do estudo receberam suplemento nutricional associado ao leite humano. Assim, o cuidado com a desnutrição pós-natal tem sido um fator importante na rotina do cuidado com o recém-nascido.

Apesar do suplemento nutricional utilizado conter minerais, a recomendação isolada de suplementação oral de cálcio com aporte de 200 a 250mg/kg/dia e de fósforo com aporte de 110 a 125mg/kg/dia não foi realizada.<sup>2</sup>

Identificar e prevenir fatores de risco para doenças crônicas do adulto é um dos pressupostos da nova puericultura.<sup>12</sup> Estamos migrando de uma prática focada na redução da mortalidade precoce para uma prática focada em cuidados que garantam uma vida longa e saudável, uma vez que, nas últimas décadas, a mortalidade infantil diminuiu drasticamente enquanto a expectativa de vida aumentou significativamente. Nesta perspectiva, o Pediatra assume papel relevante na prevenção de doenças crônicas

do adulto, entre elas a obesidade, o diabetes as doenças cardiovasculares e a osteoporose.

Cuidar da saúde óssea desde a infância é uma estratégia efetiva para a prevenção da osteoporose do adulto.<sup>13</sup> A *International Osteoporosis Foundation* estima que um aumento de 10% do pico de massa óssea reduza em 50% o risco de fraturas na vida adulta.<sup>14</sup> O pico de massa óssea é decorrente da interação de diversos fatores e ocorre no início da terceira década de vida. No entanto, o período de maior aquisição de massa óssea é a infância e a adolescência, especialmente nos primeiros anos de vida e durante a puberdade.<sup>15,16</sup>

Baseado nisto pode-se compreender que a incorporação sistemática da avaliação da saúde óssea em grupos de risco torna-se relevante. O RN prematuro é um grupo de risco para problemas relacionados a saúde óssea pois está sujeito a redução de pico de massa óssea, a DMO, entre outras condições clínicas inerentes à prematuridade.<sup>2,10,14</sup>

Os serviços de saúde envolvidos no cuidado de RN prematuros devem atentar para a inclusão da triagem para DMO, especialmente naqueles de MBP, conforme preconizado pela Sociedade Brasileira de Pediatria, a fim de realizar prevenção eficaz e iniciar o tratamento precoce nos casos de condição clínica estabelecida.

Estudos de seguimento que avaliem parâmetros do metabolismo ósseo após alta hospitalar são igualmente importantes para o monitoramento da saúde óssea deste grupo de crianças após o período neonatal.

As limitações do estudo incluem a não realização da triagem para DMO em todos os RN elegíveis para o estudo.

## **Conclusão**

A ocorrência de DMO observada neste estudo foi inferior à descrita na literatura. Consideramos que, em função da triagem não ter sido realizada na maioria dos recém-nascidos, esta foi subestimada.

A triagem completa para DMO em RNPT MBP internados em UTI neonatal necessita ser valorizada como uma ação de cuidados neste cenário, uma vez que pode impactar em morbidades futuras. A triagem universal possibilitaria diagnóstico e intervenção precoces e monitoramento adequado da DMO.

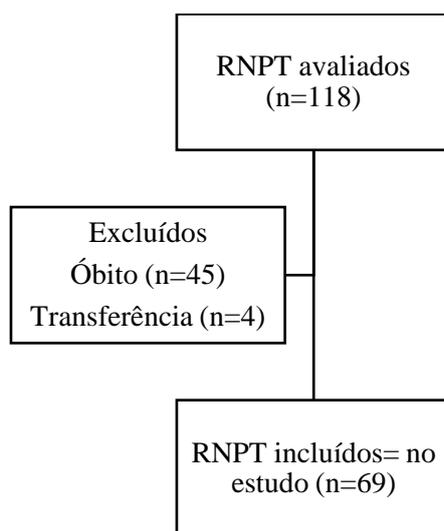
## Referências

1. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção à Saúde do Recém-Nascido. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
2. Sociedade Brasileira de Pediatria (BR), Departamento Científico de Neonatologia. Seguimento ambulatorial do prematuro de risco. São Paulo, 2012.
3. Demartini AAC. Crescimento de crianças nascidas prematuras [Tese de doutorado]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná, Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde; 2016.
4. Catache M, Leona CR. Critical analysis of pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects of metabolic bone disease in very low birth weight infants. *J Pediatr. Rio de Janeiro*, 2001; 77(Supl.1):53-62.
5. Tosun O, Efe YS, Erdem E, Bayat M. Osteopenia among preterm newborns and nursing care. *International Archives of Nursing and Health Care*. 2016; 2:039.
6. Yeşiltepe Mutlu YG, Kırmızıbekmez H, Ozsu E, Er I, Hatun S. Metabolic bone disease of prematurity: report of 4 cases. *J Clin Res Pediat. Endoc*. 2014; 6(2):111-5.
7. Trindade CEP. Importância dos minerais na alimentação do pré termo extremo. *J Pediatr. Rio de Janeiro*, 2015; 81 (1 Supl): S43-S51.

8. Sociedade de Pediatria de São Paulo, Departamento de Reumatologia. Atualização de Condutas em Pediatria. Terreri MT. Vitamina D e osteoporose. São Paulo, 2017.
9. Mimouni FB, Mandel D, Lubetzky R, Senterre T. Calcium, Phosphorus, Magnesium and Vitamin D Requirements of the Preterm Infant. *World Rev Nutr Diet.* 2014; 110: 140-51.
10. Czech-Kowalska J, Czekuc-Kryskiewicz E, Pludowski P, Zaniuk K, Jaworski M, Łuba A, Grzybowska K, Piłat K, Dobrzanska A. The Clinical and Biochemical Predictors of Bone Mass in Preterm Infants. *PLoS One.* 2016; 11(11).
11. Winzenberg T, Jones G. Em tempo: deficiência da Vitamina D: quem precisa de
12. suplementação?. *Rev Paul Pediatr.* 2016; 34(1): 3-4.
13. Terry MB, Forman MR. Empowering pediatricians to prevent chronic disease across generations. *Pediatrics* 2016; 138:S92-S94
14. Bonjour JP, Chevalley T, Ferrari S, Rizzoli R. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. *Salud Publica Mex* 2009;51 suppl 1:S5-S17.
15. International Osteoporosis Foundation. Invest in your bones, how diet, life styles and genetics affect bone development in young people. Available in: [https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/WOD%20Reports/invest\\_in\\_your\\_bones\\_2001.pdf](https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/WOD%20Reports/invest_in_your_bones_2001.pdf). Accessed June 18, 2017
16. Weaver CM, Gordon CM, KF Janz, HJ Kalkwarf, JM Lappe, Lewis R, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int* 2016; 27:1281-1386.
17. Bonjour JP, Chevalley T, Ferrari S, Rizzoli S. Peak Bone Mass and Its Regulation. In *Pediatric Bone Biology & Diseases second edition, Edited by: Francis H. Glorieux, John M. Pettifor and Harald Jüppner* 2012. Pages 189-221 San Diego: Academic Press.

## Anexos

**Figura 1:** Fluxograma dos participantes.



**Tabela 1.** Perfil dos recém-nascidos (variáveis numéricas).

Variável	Média	DP	IC (95%)
Idade gestacional (semanas)	29,6	2,6	(29,0 a 30,3)
Peso nascimento (gramas)	1.183,0	233,7	(1.126,8 a 1.239,1)
Apgar no 1 <sup>o</sup> minuto	6,7	2,1	(6,1 a 7,2)
Apgar no 5 <sup>o</sup> minuto	8,6	1,7	(8,3 a 8,9)

DP: Desvio Padrão; IC: Intervalo de confiança.

**Tabela 2.** Perfil dos recém-nascidos (variáveis categóricas).

Variável	N	%
Sexo		
Masculino	46	66,6%
Feminino	23	33,4%
Via de parto		

Parto vaginal	20	28,9
Parto cesárea	49	71,1
Pesquisa DMO		
Sim	24	34,7
Não	49	65,3
Suplementação Vitamina D		
Sim	65	94,2
Não	4	5,8
DMO		
Sem doença	23	33,3
Não avaliado	45	65,2
Com doença	1	1,5
Regime alimentar		
Aleitamento materno e Fórmula Infantil	9	13,2
Aleitamento materno, fórmula infantil e Suplemento nutricional	19	27,5
Aleitamento materno e Suplemento nutricional	22	31,8
Aleitamento materno e NPT	19	27,5

N: número absoluto; %: Frequência em Porcentagem; Vit D: Vitamina D; DMO: Doença metabólica óssea; NPT: Nutrição parenteral

**Tabela 3.** Intercorrências clínicas.

Variável	N	%
Doença respiratória		
Sim	50	72,4
Não	19	27,6
Distúrbio metabólico		

---

Sim	14	20,2
Não	55	79,8
Cardiopatia		
Sim	16	23,1
Não	53	76,9
Doença intestinal		
Sim	12	17,3
Não	57	82,7
Doença hematológica		
Sim	33	47,8
Não	36	52,2
Infecções ou Sepses		
Sim	45	65,2
Não	24	34,8

---

N: Número absoluto; %: Frequência em porcentagem;