

ARTIGO ORIGINAL

Título: Ocorrência de doença metabólica óssea em prematuros de muito baixo peso internados em UTI neonatal.

Title: Occurrence of metabolic bone disease in very low birth weight preterm infants hospitalized in Neonatal ICU.

Autores:

Fabiane Miura Ogg de Salles Dombrowski*,

Cynthia Koneski Irusta Méndez**,

Deisi Maria Vargas***.

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

** Médica Residente do Programa de Residência Médica de Pediatria da Fundação Hospitalar de Blumenau- SC. E-mail: cynthiakoneski@hotmail.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 34 RN nascidos e internados em UTI Neonatal no Hospital Santo Antônio por um período de 1 ano. Destes, 8 foram submetidos a triagem para DMO, sendo que não houve ocorrência de pesquisa positiva. Conclui-se que maiores estudos e de seguimento são necessários, assim como o estabelecimento de protocolos que visem prevenção e tratamento precoce da DMO.

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 34 newborns who was born and hospitalized in a neonatal ICU at the Santo Antônio Hospital for a period of 1 year. Of these, 8 were submitted to MBD screening, and there was no positive research. It is concluded that further studies and follow-up are necessary, as well as the establishment of protocols aimed at prevention and early treatment of MBD.

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.^{1,2,3} 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⁺⁺) e de fósforo (P) – ocorre durante o último trimestre de gravidez.^{2,4,5,6,7} 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.^{4,7} Sua ocorrência em recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP) é de aproximadamente de 30%.^{2,7,10}

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.^{2,4,5,6,7,8} 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.^{2,4,6,7}

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

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 na UTI Neonatal do Hospital Santo Antônio, Blumenau-SC, 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 armazenados no Sistema Tasy[®] do Hospital Santo Antônio de Blumenau, Santa Catarina. 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 2017 no centro obstétrico do Hospital Santo Antônio e que foram internados na UTI Neonatal do mesmo hospital. 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 e comprimento ao nascimento, 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, fosfatase alcalina e vitamina D. Valores de fosfatase alcalina maiores que 800, fósforo menor que 3,5 e 25-hidroxi-vitamina D (25OHD) abaixo da normalidade, 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. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Santo Antônio sob protocolo 75755417.6.0000.5359.

Resultados:

Foram avaliados 51 prematuros nascidos entre 01 de julho de 2016 a 01 de julho de 2017. Destes, 16 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 e que a média da idade gestacional foi superior a 30 semanas. A pesquisa de DMO preconizada pela Sociedade Brasileira de Pediatria foi realizada em 23,5% dos recém-nascidos e destes nenhum apresentou triagem positiva. 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 na dose de 500 unidades internacionais (UI) por dia; e o regime alimentar de 73,6% dos prematuros avaliados foi o aleitamento materno com suplemento nutricional contendo proteínas, carboidratos e minerais. As infecções respiratórias foram as intercorrências clínicas mais prevalentes nos prematuros de muito baixo peso estudados.

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. Os prematuros de muito baixo peso incluídos neste estudo e que foram submetidos à triagem laboratorial não apresentaram doença metabólica óssea, mostrando uma ocorrência inferior a descrita na literatura que é de 30%.^{2,4,7} 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.

Nenhum dos RN investigados apresentou este perfil bioquímico, dessa forma não cumpriram os critérios para triagem de DMO positiva. 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.^{2,6,7,9,10} 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.^{2,9,11} No estudo em questão mais de 85% 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.^{2,4,5,6,7,8,9} A maioria dos pacientes do estudo receberam suplemento nutricional associado ao leite humano. 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.²

Identificar e prevenir fatores de risco para doenças crônicas do adulto é um dos pressupostos da nova puericultura.¹² 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.¹³ 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.¹⁴ O pico e 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.^{15,16}

Baseado nisto pode-se compreender que a incorporação sistemática da avaliação da saúde óssea em grupos de risco de 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.^{2,10,14}

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

Concluímos que a ocorrência de DMO na pesquisa foi menor que a apresentada na literatura e vimos que a pesquisa de DMO realizada de forma continuada possibilita diagnóstico precoce.

Estudos de seguimento dos prematuros devem ser realizados e protocolos de triagem para DMO, assim como de suplementação mineral devem ser estabelecidos.

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. Terrieri 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. 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.

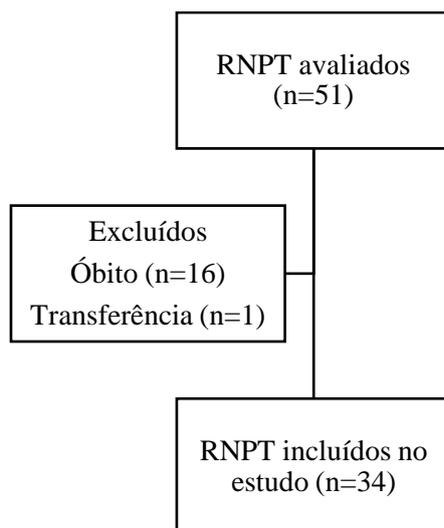


Tabela 1. Perfil dos recém-nascidos (variáveis numéricas).

| Variável | Média | DP | IC (95%) |
|--------------------------------|---------|--------|---------------------|
| Idade gestacional (semanas) | 30,2 | 2,09 | (29,5 a 31,0) |
| Peso nascimento (gramas) | 1.210,4 | 235,17 | (1.130,8 a 1.289,9) |
| Apgar no 1 ^o minuto | 6,5 | 2,39 | (5,7 a 7,3) |
| Apgar no 5 ^o minuto | 8,5 | 1,65 | (8,0 a 9,1) |

DP: Desvio Padrão; IC: Intervalo de confiança

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

| Variável | N | % | %IC |
|---------------|----|------|-----------------|
| Sexo | | | |
| Masculino | 22 | 74,8 | (43,5% a 76,9%) |
| Feminino | 12 | 35,2 | (18,6% a 51,0%) |
| Via de parto | | | |
| Parto vaginal | 9 | 26,4 | (12,1% a 42,2%) |
| Parto cesárea | 25 | 73,5 | (51,9% a 83,7%) |

| | | | |
|--|----|------|-----------------|
| Pesquisa DMO | | | |
| Sim | 8 | 23,5 | (12,1% a 42,2%) |
| Não | 26 | 76,4 | (51,9% a 83,7%) |
| Suplementação Vitamina D | | | |
| Sim | 30 | 88,2 | (67,2% a 93,6%) |
| Não | 4 | 11,7 | (3,1% a 26,1%) |
| DMO | | | |
| Sem doença | 8 | 23,5 | (10,1% a 39,2%) |
| Não avaliado | 26 | 76,4 | (54,8% a 85,8%) |
| Regime alimentar | | | |
| Aleitamento materno e Fórmula Infantil | 8 | 23,5 | (10,7% a 41,2%) |
| Aleitamento materno, fórmula infantil e Suplemento nutricional | 14 | 41,2 | (24,6% a 59,3%) |
| Aleitamento materno e Suplemento nutricional | 11 | 32,4 | (17,4% a 50,5%) |
| Aleitamento materno e NPT | 1 | 2,9 | (0,1% a 15,3%) |

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

Tabela 3. Intercorrências clínicas

| Variável | N | % | %IC |
|-----------------------------|----|------|-----------------|
| Doença respiratória | | | |
| Sim | 21 | 61,8 | (43,6% a 77,8%) |
| Não | 13 | 38,2 | (22,2% a 56,4%) |
| Distúrbio metabólico | | | |
| Sim | 3 | 8,8 | (1,9% a 23,7%) |
| Não | 31 | 91,2 | (76,3% a 98,1%) |
| Cardiopatía | | | |
| Sim | 4 | 11,8 | (3,3% a 27,5%) |

| | | | |
|---------------------|----|------|-----------------|
| Não | 30 | 88,2 | (72,5% a 96,7%) |
| Doença intestinal | | | |
| Sim | 3 | 8,8 | (1,9% a 23,7%) |
| Não | 31 | 91,2 | (76,3% a 98,1%) |
| Doença hematológica | | | |
| Sim | 8 | 23,5 | (10,7% a 41,2%) |
| Não | 26 | 76,5 | (58,8% a 89,3%) |
| Infecções ou Sepses | | | |
| Sim | 12 | 35,3 | (19,7% a 53,5%) |
| Não | 22 | 64,7 | (46,5% a 80,3%) |

N: Número absoluto; %: Frequência em porcentagem; IC: Intervalo de Confiança