

LAIS ALVES DE SOUZA BONILHA

**EFEITOS DO ESTIMULO MOTOR SOBRE O DESENVOLVIMENTO E
REMODELAMENTO ÓSSEO EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS**

CAMPO GRANDE
2011

LAIS ALVES DE SOUZA BONILHA

**EFEITOS DO ESTIMULO MOTOR SOBRE O DESENVOLVIMENTO E
REMODELAMENTO ÓSSEO EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em
Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-oeste da
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para
obtenção do título de doutor.

Orientador: Prof Dr Durval Batista Palhares

CAMPO GRANDE
2011

FOLHA DE APROVAÇÃO

LAIS ALVES DE SOUZA BONILHA

EFEITOS DO ESTIMULO MOTOR SOBRE O DESENVOLVIMENTO E REMODELAMENTO ÓSSEO EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de doutor.

Resultado _____

Campo Grande (MS), _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr^a Durval Batista Palhares
Departamento de Pediatria/Faculdade de Medicina/UFMS
Orientador

Prof. Dr. Aduino Moraes Barbosa
Universidade Federal Fluminense

Prof^a Dr^a Adriane Pires Batiston
Departamento de Tecnologia de Alimentos e Saúde Pública/UFMS

Prof^a Dr^a Débora Marchetti Chaves Thomaz
Departamento de Pediatria/Faculdade de Medicina/UFMS

Prof^a Dr^a Mara Lisiane Moraes dos Santos
Departamento de Tecnologia de Alimentos e Saúde Pública/UFMS

Dedico esse trabalho a todas as crianças que estão ou estiveram na Unidade Neonatal do HU/UFMS. Em homenagem a elas desejo que nossa capacidade de trabalhar com afeto não seja extinta, mascarada ou mesmo minimizada pela supremacia do procedimento técnico profissional,

Aos meus filhos, Felipe, Paula e Estela, por sua produção de conhecimento puro e criativo. E pelo estímulo que me impulsiona,

Ao Marcos por sua presença e auxílio constante,

A minha 'família primeira': Odair, Billa, Cintia, André e Marina, por estarem presentes em todas as minhas conquistas,

À Deus.

AGRADECIMENTOS

A meu orientador, **Prof. Dr. Durval Batista Palhares** pelo compartilhamento de seu conhecimento e amizade,

Ao técnico de laboratório **Agamenon**, HU-UFMS pela sua colaboração generosa e desinteressada, embora imprescindível a esse estudo,

Ao bioquímico **Flávio Shinzato**, que me auxiliou na compreensão dos exames laboratoriais na elaboração do método do estudo e ofereceu apoio para a análise bioquímica adotada,

Ao cunhado **Gregor Buckhart**, por sua contribuição preciosa e amigável,

Aos **funcionários do laboratório do Hospital Universitário/UFMS** pela boa vontade para a coleta e processamento das amostras em todas as horas. A esses, que em nenhuma das vezes disse não a minha necessidade, obrigada,

A todos os **funcionários que trabalham nas Unidades de Terapia Intensiva e Unidade Intermediária Neonatal** do HU/UFMS, por sua capacidade de trabalhar em equipe e por sua dedicação no cuidado dos pacientes,

Aos **funcionários que trabalham no SAME - HU/UFMS** pela compreensão quanto a minha interferência em sua rotina de serviço,

As amigas de trabalho **Mara e Adriane** pela amizade duradoura que rende frutos,

Ao amigo **Albert Schiavetto**, por sua contribuição exclusiva e dedicada na análise estatística dos dados do estudo,

A **Celina Rojas**, que através do seu trabalho diário e valiosíssimo contribuiu para a realização desse estudo,

As secretárias do Departamento de Tecnologia de alimentos e Saúde Pública, **Neide e Josy** pelo apoio recebido,

À professora **Pricila Aiko Hiane**, chefe do Departamento de Tecnologia de Alimentos e Saúde Pública da UFMS, pelo apoio ao desenvolvimento da tese,

“Há um tempo em que é preciso abandonar as roupas usadas que já tem a forma do nosso corpo, e esquecer os nossos caminhos que nos levam sempre aos mesmos lugares. É o tempo da travessia e se não ousarmos fazê-la teremos ficado para sempre a margem de nós mesmos”

Fernando Pessoa

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1 - Variáveis clínicas, bioquímicas e individuais para os grupos bolsa e controle (n=16).....	40
Tabela 2 - Comparação entre o grupo bolsa e grupo controle para a variável 1,25-dihidroxitamina D ao início e final do experimento (n=16)... ..	41
Tabela 3 - Comparação entre o grupo bolsa e o grupo controle para a variável fosfatase alcalina ao início e final do experimento (n=16).....	42
Tabela 4 - Comparação entre o grupo bolsa e o grupo controle para a variável osteocalcina ao início e ao final do experimento (n=16)	44

ARTIGO 2

Tabela 1 - Frequência de idade gestacional (IG) para prematuros abaixo de 30 semanas de IG (n=37).....	53
Tabela 2 - Correlação entre as variáveis: idade gestacional, peso ao nascimento, maior valor da fosfatase alcalina e fósforo mensurado na sexta semana de vida	54
Tabela3 - Correlação entre as variáveis: fosfatase alcalina, nutrição parenteral e ventilação mecânica com os valores séricos de cálcio e fósforo na sexta semana de vida.....	56

LISTA DE FIGURAS**ARTIGO 2**

- Figura 1 - Gráfico de dispersão ilustrando a correlação linear entre fosfatase alcalina e as variáveis de peso ao nascimento e fósforo na sexta semana de vida..... 53
- Figura 2 - Gráfico de dispersão ilustrando a correlação linear entre cálcio e as variáveis ventilação mecânica e fósforo, nos bebês. Cada ponto representa o valor em ambos os parâmetros de um único bebê..... 54

LISTA DE ABREVIATURAS

Ca ++	Cálcio iônico
Ca	Cálcio
P	Fósforo
FA	Fosfatase Alcalina
NPP	Nutrição Parenteral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VM	Ventilação Mecânica
UFMS	Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO GERAL	12
2 OBJETIVOS	16
3 ARTIGOS.....	31
3.1 Efeitos do estímulo motor sobre a mineralização óssea de recém-nascidos prematuros.....	31
3.2 Identificação de fatores de risco para o desenvolvimento de doença metabólica óssea entre recém-nascidos prematuros através da correlação entre exames bioquímicos	47
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	73
REFERÊNCIAS.....	74
ANEXOS.....	82
APÊNDICES.....	90

1. INTRODUÇÃO GERAL

Conceituação

A osteopenia da prematuridade ou doença óssea metabólica da prematuridade representa uma condição clínica característica do nascimento prematuro. Trata-se de uma doença do metabolismo ósseo inerente à prematuridade com incidência crescente principalmente entre os prematuros de menor idade gestacional, de menor peso ao nascimento e entre os que desenvolvem complicações clínicas no período pós-natal (Catache e Leon, 2001; Bozzetti, 2009).

A doença caracteriza-se por redução do conteúdo mineral ósseo e densidade óssea local ou global, quando comparados a crianças da mesma idade gestacional e peso ao nascimento (Abrams, 2007). Ocorre com maior frequência entre crianças nascidas em idade gestacional abaixo de 32 semanas (Catache e Leon, 2001) e em pesos menores que 1500g ao nascimento (Abrams, 2007), pois é decorrente da privação fetal da maior incorporação de minerais aos ossos que ocorre no terceiro trimestre da gestação, com pico em torno de 34 semanas (Catache e Leon, 2001).

Os esforços clínicos e as investigações científicas têm como objetivo comum restabelecer o fornecimento de nutrientes em qualidade e quantidade adequadas para o desenvolvimento ósseo na medida ou em quantidades próximas a que haveria no ambiente intra-útero, mas são muitas as limitações enfrentadas para alcançá-lo (Rigo et al, 2007). No ambiente uterino há garantia de valores séricos de cálcio e fósforo ao feto, sendo inclusive maiores no cordão umbilical do que os valores encontrados no soro materno. Isso é possível através de transporte ativo contra gradiente de concentração, com o objetivo de garantir substratos para a formação óssea do feto. De fato, altos valores de 1,25 dihidroxivitamina-D

estão presentes no organismo materno, visando disponibilizar a maior quantidade de cálcio para a formação do esqueleto fetal (Bozzetti et al, 2009).

Após o nascimento prematuro, a baixa reserva de minerais nos ossos, a morbidade clínica, a limitação da infusão de volumes e a dificuldade em disponibilizar em baixos volumes grandes quantidades de minerais somam-se à absorção intestinal deficiente e o acréscimo dos minerais aos ossos, que não é processo dependente apenas da disponibilidade sérica de minerais (Catache e Leoni, 2001; Abrams, 2007; Bozzetti et al, 2009). São esses os desafios que a equipe responsável pelo recém-nascido prematuro deve enfrentar com relação à prevenção da osteopenia.

Após os primeiros anos de vida, período crítico para o desenvolvimento da doença metabólica óssea, há relatos de mecanismos compensatórios e que conduziriam a maiores taxas de formação e mineralização óssea equiparando crianças nascidas prematuramente aquelas nascidas a termo, em idades que variam desde a infância até a idade adulta (Demarini, 2005). Recentemente, no entanto, pesquisas sugerem que o desenvolvimento ósseo comprometido pelo nascimento prematuro pode estar associado à ocorrência de fraturas e osteoporose entre adultos, retomando os questionamentos sobre a condução clínica das crianças nascidas antes de completarem 32 semanas de gestação (Fewtrell et al, 2009).

Para Demarini (2005), a osteopenia da prematuridade, apesar de ser considerada como doença que se resolve espontaneamente com o desenvolvimento da criança, após um período conhecido de desmineralização óssea durante os primeiros anos de vida, não deve ser subestimada pelos clínicos. Isso porque ainda não se tem a clareza quanto à influência do desenvolvimento ósseo neonatal e dos primeiros anos de vida sobre o pico de massa óssea atingido na adolescência e idade adulta e que determina, futuramente, o risco de desenvolvimento da osteoporose e fraturas (Fewtrell et al, 1999; Hovi et al, 2009). Além

disso, os benefícios em curto prazo do acompanhamento dessas crianças incluiriam evitar fraturas e aumentar o crescimento linear na primeira infância (Fewtrall et al,1999).

Chan et al (2008), em estudo que envolveu vinte crianças nascidas prematuramente e quinze nascidas ao termo, avaliadas aos sete anos de idade, observou redução do crescimento, menor peso e baixo índice de massa corpórea destes quando comparados a crianças de termo na mesma idade. Identificaram também redução do conteúdo e densidade mineral óssea. Neste grupo, quanto ao histórico clínico, foram referidos três casos fraturas enquanto no grupo controle não houve qualquer ocorrência.

Pico de massa óssea

O pico de massa óssea é definido pela quantidade de massa óssea que um indivíduo acumula durante o desenvolvimento e que é seguido pela perda progressiva e inevitável da mesma decorrente do envelhecimento. Nesse sentido, quanto maior for o pico de massa óssea armazenada até a adolescência, maior será a proteção do indivíduo contra a osteoporose na idade adulta (Hovi et al, 2009). O pico de massa óssea é atingido, segundo a literatura, no adulto jovem, variando entre os autores a referência de idades entre os 20 e 30 anos. Os fatores envolvidos na aquisição da massa óssea até atingir o pico são a programação genética, a carga mecânica e o ambiente hormonal e nutricional da criança e do adolescente, sendo que em torno de 50% da massa óssea total é atingida na segunda década de vida.

São conhecidas as influências da limitação nutricional na infância sobre a saúde do sistema esquelético adulto, sendo a privação de cálcio associada à fraturas em idosos, e a realização de exercícios com carga de peso como recurso terapêutico para a prevenção da osteoporose. Os exercícios físicos durante a infância, contudo, não tem o mesmo investimento em números de estudos, mas já foi descrita a prática de atividade física em crianças associada à maior massa óssea na idade adulta (Hovi et al, 2009). E, se as pesquisas são escassas no

período da infância, há muito pouco relatado sobre os efeitos da descarga mecânica sobre o acúmulo de massa óssea entre recém-nascidos ao termo ou prematuros. Sobre o assunto existem poucas referências embora a evidência seja a de que essa população, caso não seja orientada e acompanhada de modo intensivo, pode estar sujeita a osteoporose e a maior risco de fraturas após os cinquenta anos (Hovi et al, 2009).

Land e Schoenau (2008) declararam que o período neonatal e a primeira infância é importante momento para o acréscimo mineral ósseo e para o desenvolvimento do pico de massa óssea subsequente. Fewtrell et al (2009), ressaltaram em estudo no que acompanharam crianças prematuras até os vinte anos, apoiados na hipótese de que o período pós-natal pode influenciar no desenvolvimento da osteoporose na vida adulta devido a restrição da ingestão de minerais, a possibilidade de conseqüências desconhecidas a longo prazo entre os recém-nascidos prematuros e a necessidade do desenvolvimento de investigações sobre o assunto. Recentemente, Fewtrell (2011) afirmou após estudo de revisão da literatura, que a nutrição no período pós-natal visando aumento da oferta de nutrientes para o acréscimo da massa óssea na vida adulta não se confirmou. A autora credita a aquisição da massa óssea entre adultos ao período de acréscimo intra-útero e afirma que o leite humano, apesar de conter menor quantidade de minerais, comparado com dietas específicas para prematuros, apresenta melhores resultados em longo prazo para o pico de massa óssea.

Specker (2004), contemplando o tema da deficiência óssea em longo prazo entre prematuros resalta que, apesar de os mecanismos para essa ocorrência não estarem esclarecidos, os baixos níveis de atividade física tem sido sugeridos como uma causa potencial.

Acrescentando novos elementos à discussão, Rauch e Schoenau (2002) descreveram várias possibilidades de quadros clínicos da doença óssea metabólica no recém-nascido prematuro. Os autores revelam o risco de desenvolvimento de osteoporose entre os neonatos,

que se diferencia da osteopenia, pois é caracterizada por redução da densidade e da massa óssea, podendo ocorrer quando a estabilidade do osso não é adequada a necessidades mecânicas, aumentando a fragilidade e favorecendo a ocorrência de fraturas, o que dá o diagnóstico dessa condição. A osteopenia, por outro lado, é decorrente principalmente do depósito insuficiente da matriz óssea ou sua reabsorção, enquanto a osteomalácia estaria associada a dificuldades na mineralização, através da incorporação de cálcio e fósforo na matriz. No caso da osteopenia em prematuros pode haver a redução da síntese da matriz óssea ou o aumento da reabsorção e pode ser provocada por doenças sistêmicas, em resposta a drogas como corticosteróides e pela ausência de estímulos mecânicos. Pensa-se que essas condições, apenas conceitualmente diferenciadas, ocorram conjuntamente entre as crianças nascidas prematuramente e são denominadas genericamente por osteopenia da prematuridade ou doença óssea metabólica (Rauch e Schoenau, 2002).

A identificação da doença óssea metabólica é possível através da observação clínica de deformidades esqueléticas e do diagnóstico por imagens (Catache e Leoni, 2001; Bozzetti, 2009). A absorciometria por duplo raio-x, que permite mensurar o conteúdo mineral e a densidade óssea é a opção mais confiável para a realização de pesquisas, embora não seja utilizada clinicamente por ser pouco acessível e por não estar disponível em equipamento portátil para a realização do exame precocemente, ainda nas unidades de cuidados intensivos (Catache e Leoni, 2001; Trindade, 2005; Bozzetti, 2009).

A avaliação através da utilização do ultra-som quantitativo tem sido considerada como uma alternativa, passível de exames a beira do leito, possibilitando a mensuração da estrutura e densidade óssea entre crianças sob ventilação mecânica e de difícil transporte. Apresenta a capacidade de informar, além dos dados quantitativos, os dados qualitativos quanto à arquitetura óssea. Contudo, esse equipamento também não está disponível na maioria dos serviços (Bozzetti, 2009).

A radiografia comum é bastante utilizada na rotina hospitalar e pode ser utilizada para a identificação de fraturas e de deformidades esqueléticas como o espessamento das articulações condrocostais, fraturas de costelas e de ossos longos (Bozzetti et al, 2009). Esse exame, embora exponha condições já avançadas de desmineralização óssea, é utilizado na maioria dos serviços, sendo a baixa sensibilidade a apresentações moderadas da doença metabólica óssea a sua maior limitação.

As alterações observadas em exames bioquímicos podem identificar o desenvolvimento da doença precocemente aos sinais clínicos e alterações radiológicas, sendo realizados rotineiramente através da mensuração sérica de cálcio total ou iônico, fósforo e fosfatase alcalina (Bozzetti et al, 2009).

Baixos níveis séricos de fósforo associados a altas taxas de reabsorção urinária do mineral, aumento da fosfatase alcalina sérica e hipercalcúria são indicativos de doença óssea metabólica (Catache e Leon, 2001).

Mensurações da fosfatase alcalina sérica são utilizadas para identificar a ocorrência da osteopenia da prematuridade, embora haja controvérsias na literatura, sobre a confiabilidade da utilização desse parâmetro como preditivo do risco de desenvolvimento da doença. Tradicionalmente o valor associado ao desenvolvimento da doença é referente a cinco vezes o valor da normalidade para indivíduos adultos (Bozzetti, 2009).

É objetivo de vários autores, no entanto, encontrar valores séricos confiáveis da fosfatase alcalina, que possam alertar precocemente para os riscos e suportar a elaboração de estratégias de prevenção da evolução da fisiopatologia da alteração metabólica óssea. Backstrom et al (2000) afirmaram que valores de fosfatase alcalina associados a valores de fósforo abaixo de 1,8 mmol/L têm a sensibilidade de 100% e a especificidade de 70% para a identificação da osteopenia da prematuridade. Kurl et al (2005) associaram baixos valores de fósforo na sexta semana de vida ao risco de desenvolvimento da osteopenia da prematuridade,

sendo esse risco maior do que o oferecido pela utilização do aleitamento materno exclusivo e não fortificado. Hung et al (2010) encontraram os valores de 700U/L para a fosfatase alcalina na terceira semana de vida entre crianças prematuras que desenvolveram osteopenia da prematuridade constatada ao exame de raios X do antebraço na idade gestacional corrigida em 39 semanas, sugerindo que a dosagem da fosfatase alcalina deva ser incluído na rotina de exames clínicos na terceira semana de vida. Abrams (2007) postulou que a fosfatase alcalina em valores maiores 800U/L pode ser utilizada como referência para a procura de sinais radiográficos, especialmente se combinada a valores de fósforo abaixo de 4,5mg/dl.

Menos comuns na rotina clínica, mas também indicativos da osteopenia são os altos níveis de 1,25-diidroxivitamina D - metabólito ativo da vitamina D, que provoca o aumento da absorção de cálcio e fósforo em intestino e rins, com a intenção de aumentar a disponibilidade sérica desses minerais e a fosfatase alcalina específica para os ossos (Rigo et al, 2007). Isso porque pouco se sabe sobre os valores de normalidade para crianças prematuras e os efeitos que o crescimento e outras condições de morbidade exercem sobre a mobilização óssea e sobre os marcadores bioquímicos (Abrams, 2007).

Estímulo motor

Além da necessidade de disponibilizar os nutrientes para a formação do tecido ósseo, estudos sobre a estimulação motora foram recentemente desenvolvidos baseados na hipótese de que o estímulo à função motora, o favorecimento da posição para o movimento espontâneo e a descarga de peso sobre os membros podem estimular a formação óssea, pois, à semelhança do que ocorre entre os adultos, o impacto pode favorecer a deposição da matriz óssea e sua posterior mineralização (Litmanovitz et al, 2007).

O protocolo de exercícios descrito inicialmente por Moyer-Mileur et al (2000) e adotado nos estudos de Litmanovitz et al (2003; 2007) prevê exercícios passivos nas

articulações de membros superiores e inferiores em todo o arco de movimento permitido pelas articulações e leve compressão articular ao final da extensão e da flexão. Os autores relataram como resultados após a aplicação do protocolo: maior desenvolvimento ósseo e maior efeito protetor quanto à perda óssea característica do recém-nascido prematuro quando comparados ao grupo controle, acentuadamente entre os de muito baixo peso ao nascimento.

Adicionalmente, os autores indicam que esse tipo de movimento possa promover a descarga de peso articular, o aumento da massa muscular e o estímulo de movimentos voluntários do bebê, provocando mudanças no metabolismo ósseo e mineralização. Corroborando com esses autores, Abrams (2007) reforça os resultados positivos da adoção de atividade física entre as crianças nascidas prematuramente, mas ressalta a necessidade de desenvolver maior conhecimento quanto ao tipo, à frequência e duração dos exercícios para garantir a prática segura dessa intervenção. O autor postula ainda que essa prática deva ser realizada por profissionais altamente capacitados e em crianças que estejam recebendo nutrição adequada, para evitar a possibilidade de fraturas.

Se por um lado vários autores revelam os benefícios da prática dos exercícios em prematuros, a ausência de estímulos mecânicos foi considerada por Rauch e Schoenau (2002) como um dos fatores que pode culminar com a redução da síntese ou aumento da reabsorção da matriz óssea, juntamente com outros, como os efeitos secundários a drogas e a ocorrência de doenças sistêmicas. Destes, o estímulo mecânico ainda é o menos estudado para a proposição de medidas de prevenção da ocorrência da osteopenia da prematuridade.

Segundo Demarini (2005), a fisioterapia realizada diariamente pode ser uma prática terapêutica que associada a outras pode ter finalidade terapêutica e de prevenção, visto que está associada ao aumento significativo do conteúdo mineral e da densidade mineral óssea. Bozzetti et al (2009) recomendam a adoção da estimulação motora precocemente, logo que a

criança esteja clinicamente estável e recebendo ofertas adequadas de fósforo, cálcio e vitamina D como medida preventiva para o desenvolvimento da doença.

As formas de estimulação motora para a criança prematura ainda são escassas, havendo descrição de apenas um modo de estímulo passivo e massagens associadas a estímulos articulares (Moyer-Mileur, 2000; Litmanovitz, 2003; Aly, 2004). Vignochi et al (2010) recentemente descreveu a aplicação de exercícios na água aquecida, mas com o objetivo de ganho de peso, redução da dor e melhora do sono, e não especificamente para o desenvolvimento ósseo.

Litmanovitz et al (2003), em estudo no qual aplicaram exercícios diariamente em doze crianças prematuras a partir da primeira semana de vida com a duração de cinco minutos e pelo período de 4 semanas, observaram através da análise por ultra-som quantitativo que a reabsorção óssea não ocorreu entre as crianças que compuseram o grupo experimental, mas não observando alterações significativas nos marcadores bioquímicos.

Aly et al (2004), concluíram que a execução da massagem realizada por profissionais associada a estímulos articulares foram responsáveis por aumentar a formação óssea mas não afetaram a evolução da reabsorção óssea quando comparados ao grupo controle, sugerindo que a reabsorção óssea e mobilização de cálcio a partir dos ossos não tenha sido influenciada por esse modo de intervenção.

Muitos estudos foram desenvolvidos e têm sido ainda direcionados para a prevenção da osteopenia da prematuridade. Os temas explorados nessas investigações têm se concentrado em maior número nas práticas da nutrição, visando condições próximas do ideal, mas estudos recentes também têm descrito sobre a importância da funcionalidade e da organização do tecido ósseo como determinantes para o desenvolvimento adequado desse tecido, o que nos instiga a propor modos diversos de estimulação para bebês prematuros.

Dentre os temas discutidos recentemente entre os autores sobre a osteopenia da prematuridade e a execução de atividades para o estímulo motor estão: a necessidade de identificar precocemente e com maior segurança as crianças que apresentam risco de desenvolver a doença; as características, o momento de início e a frequência de estímulo motor; a identificação de dados referentes a exames bioquímicos que se correlacionem para auxiliar na identificação dos indivíduos vulneráveis e para o acompanhamento dos resultados de intervenções; além da possível relação entre o nascimento prematuro e o desenvolvimento de osteoporose e ocorrência de fraturas em adultos e idosos.

Assim sendo, o objetivo geral desse estudo foi o de avaliar os efeitos de uma forma de estímulo motor sobre o metabolismo ósseo de recém nascidos prematuros.

2. OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar os efeitos da estimulação motora sobre o desenvolvimento e remodelamento ósseo de recém nascidos prematuros e identificar fatores de risco para a doença óssea metabólica.

associar a utilização da bolsa ao tempo de permanência no ambiente hospitalar e ganho de peso percentual.

2.2 Objetivos Específicos

1. Relacionar o estímulo motor pela bolsa à formação óssea.
2. Relacionar o estímulo motor pela bolsa à reabsorção óssea.
3. Relacionar o tempo de permanência no ambiente hospitalar e o ganho percentual de peso ao estímulo motor pela bolsa
4. Relacionar o tempo de ventilação mecânica e nutrição parenteral ao risco de desenvolver a doença óssea metabólica
5. Relacionar peso ao nascimento, idade gestacional e alterações do perímetro cefálico ao risco de desenvolver doença óssea metabólica

3. ARTIGOS

4.1 Artigo 1

Efeitos do estímulo motor sobre a mineralização óssea de recém-nascidos prematuros

Sugestão de título abreviado: **Estímulo motor na mineralização óssea em prematuros**

Laís Alves de **SOUZA**¹

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Durval Batista **PALHARES**²

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Autor para correspondência

Laís Alves de Souza

laissouza@hotmail.com

Endereço para correspondência

Departamento de Tecnologia de Alimentos e Saúde Coletiva

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Av. Senador Filinto Müller, s/nº - Bairro Vila Ipiranga; Caixa Postal 549

CEP - 79080-190 - Campo Grande – MS

Fax: (67) 3345-7409

(67) 3345-7401

1 Docente do curso de fisioterapia. Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região do Centro-Oeste, Mato Grosso do Sul, Brasil.

2 Docente do curso de medicina, Doutor, Departamento de pediatria, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil.

Resumo

Recém nascidos cada vez mais prematuros e de muito baixo peso têm sobrevivido graças aos avanços tecnológicos e à qualificação de recursos humanos. Esse fato, de imediato, é extremamente positivo, pois representa a redução da mortalidade infantil neonatal. Por outro lado, nos impõe desafios como desenvolver estratégias para evitar sequelas e complicações advindas do nascimento prematuro. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos de uma modalidade de estímulo motor sobre a mineralização óssea em recém-nascidos pré-termo. Participaram do estudo 16 crianças com idade gestacional menor ou igual a 30 semanas, sendo alocadas aleatoriamente em dois grupos: um de experimentação e outro controle. Os bebês do grupo experimentação foram posicionados no interior de bolsas de tecido elástico, confeccionadas para essa finalidade, enquanto os do grupo controle foram posicionados no

leito conforme a rotina do serviço. Foram mensurados os marcadores bioquímicos fosfatase alcalina, osteocalcina e 1,25-diidroxitamina D e os minerais: cálcio iônico e fósforo. Foram consideradas as variáveis: tempo total de nutrição parenteral, tempo total de entubação orotraqueal associada à ventilação mecânica e período de internação. Foi observado que as crianças do grupo experimental apresentaram valores significativamente maiores para osteocalcina enquanto o grupo controle apresentou valores significativamente mais elevados de 1,25-diidroxitamina D, sugerindo que a permanência dos bebês prematuros na bolsa elástica pode estimular o desenvolvimento ósseo, além de protegê-los contra a reabsorção óssea característica dessa fase de desenvolvimento em prematuros.

Unitermos: prematuros, saúde óssea, prevenção, exercícios.

Abstract

Increasingly premature and low-weight newborns have been surviving thanks to technological innovations and qualification of staff. At first glance this situation is extremely positive because it means a reduction of neonatal infant mortality. On the other side it confronts us with the challenge to develop strategies to reduce sequels and complications due to premature birth. The aim of this study was to evaluate the effects of a motor stimulation technique on bone mineralization in pre-term newborns. Sixteen children with a gestational age of 30 weeks or less participated in the study, randomized into intervention and control group. The intervention group babies were put into elastic plastic tissue bags specifically produced for this purpose, while those in the control group were put into beds according to service routine. Biochemical markers Alkaline Phosphatase, Osteocalcine and 1,25-Dihydroxycholecalciferol as well as ionic calcium and phosphor were measured. Additional observed variables were total parenteral nutrition time, total orotracheal intubation time with mechanical ventilation and hospitalisation time. Findings included significantly higher values of Osteocalcin in the intervention group and significantly higher values of 1,25-Dihydroxycholecalciferol in the control group, suggesting that keeping premature babies in the elastic bag might stimulate their bone development and also protect them from bone re-absorption, characteristic for premature babies' development phase.

Keywords: preterm, bone health, prevention, exercise.

Introdução

Os profissionais que hoje atuam na área da neonatologia encontram-se diante de uma realidade paradoxal: se por um lado a evolução tecnológica e os avanços da ciência permitiram melhores condições de cuidados qualificados, resultando em maior sobrevivência de crianças cada vez menores e mais prematuras, por outro lado estão imersos no desafio de protegê-las de sequelas e complicações clínicas secundárias ao nascimento prematuro e que podem concorrer para limitações que avançam para a infância e vida adulta (Santos et al, 2009).

De fato, as doenças e complicações inerentes à prematuridade, configuram-se como um desafio constante para a saúde pública, pois além de investimentos financeiros demandam muito tempo da família e dos profissionais de saúde, razão pela qual investigar possibilidades de prevenção dessas condições torna-se primordial.

A osteopenia da prematuridade é uma dessas condições que, caso seja respeitada pelos profissionais que atuam na área pode ser resolvida com acompanhamento cuidadoso, evitando-se fraturas, deformidades do esqueleto na infância, atraso no desenvolvimento motor e crescimento linear, além de reduzir o risco de desenvolver osteoporose na idade adulta. Por estar associado à privação da fase de maior acréscimo da massa óssea e mineralização do esqueleto, que ocorre intra-útero no terceiro trimestre da gestação, o risco de desenvolvimento da osteopenia é aumentado pela dificuldade de oferecer ao recém-nascido prematuro a quantidade de minerais equivalentes à que receberia na vida intra-uterina, sendo necessários esforços no sentido de adequar e conduzir minuciosamente a oferta nutricional dessas crianças (Trindade, 2005).

Vários estudos têm sido publicados com a intenção de suprir as necessidades nutricionais do recém-nascido prematuro, evitando a ocorrência da doença e proporcionando o crescimento e desenvolvimento adequado do recém-nascido. Mas apenas essa abordagem

não parece ser suficiente para a prevenção da osteopenia. Isso porque há outros fatores que concorrem para que, em condições ideais de oferta de nutrientes, a produção da matriz óssea e a deposição de minerais nos ossos seja adequada ao desenvolvimento. Nesse sentido, os estímulos mecânicos são responsáveis por promover a deposição da matriz óssea e a mineralização dos ossos em condições ideais de nutrição (Litmanovitz et al, 2007).

Para Rauch e Schoenau (2002), além do crescimento e do aumento do peso ósseo, é de fundamental importância considerar a funcionalidade e a estabilidade ofertada pela disposição das estruturas e da composição química óssea. Segundo esses autores, embora imprescindível ao desenvolvimento desse tecido, o enfoque nutricional não é suficiente para garantir a saúde óssea, visto que a disponibilidade dos nutrientes de forma isolada não garante a formação das estruturas e que o substrato apenas será utilizado caso haja a necessidade de formação óssea. É necessário, portanto, criar e investir esforços em situações que imponham movimentos resistidos a essas crianças, para que, ao criar a necessidade, o desenvolvimento ósseo atinja valores esperados, superando a lacuna provocada pelo nascimento prematuro. Os fatores nutricionais e mecânicos são sinérgicos nesse processo, não sendo, portanto, excludentes, mas complementares. Ainda segundo Rauch e Schoenau (2002), ao creditar-se a oferta sérica de minerais à mineralização da matriz pode-se incorrer em erro, visto que o desenvolvimento do sistema esquelético, bem como outros, é orientado por necessidades funcionais.

Em condições fisiológicas, a maioria das modificações ósseas para desenvolver estabilidade resulta da força da contração muscular associada à ação da gravidade, que exige aumento do esforço quando a musculatura tem que vencê-la para produzir movimento (Rauch e Schoenau, 2002).

Semelhante ao que ocorre quanto à questão nutricional pós-nascimento, o recém-nascido prematuro também apresenta condições desfavoráveis à estimulação mecânica do sistema esquelético. O baixo tônus muscular associado à ação da gravidade impele os

membros contra o leito, dificultando a contração muscular para a ação do movimento espontâneo, resultando em pequena capacidade de mobilidade dos membros e restringindo a tração necessária sobre os ossos para o seu desenvolvimento. Há ainda o agravante de que a postura e imobilidade que a criança experimenta não favorecem seu desenvolvimento motor. Assim, não sendo exigido pelos músculos, o sistema esquelético não realiza o acréscimo ósseo, mesmo sob adequada oferta de minerais (Catache e Leone, 2001).

A importância dos movimentos intra-uterinos no desenvolvimento ósseo do feto foi descrita por Miller et al (2003). A bolsa uterina funciona como uma resistência aos movimentos espontâneos da criança, que é favorecido pela presença do líquido amniótico. Na medida em que a criança desenvolve em idade gestacional e maturidade do SNC, aumenta sua capacidade de realizar movimentos e conforme cresce, a bolsa uterina faz o papel de ambiente contendor que possibilita os movimentos, mas resiste a eles por sua característica elástica, retornando em estímulo a ossos e articulações (Miller et al, 2003). Nesse caso, o princípio da descarga de peso é o mesmo adotado na prevenção da osteoporose em adultos e está bem estabelecido cientificamente.

Os sinais clínicos da osteopenia da prematuridade são, hoje em dia, menos frequentes, e esse fato tem sido atribuído especialmente ao melhor aporte nutricional que as crianças recebem conseqüente à evolução nessa área do conhecimento. Devemos, no entanto, considerar que nesse mesmo período as morbidades clínicas e o tempo de ventilação mecânica associada à sedação e à imobilidade também foram reduzidos, e podem ter influenciado no desenvolvimento ósseo, mas essa afirmativa é apenas uma suposição, não havendo estudos específicos sobre o assunto.

Além da existência dos sinais clínicos da doença, a prevenção de quadros insidiosos que culminem posteriormente em doenças estabelecidas e de difícil tratamento é preocupação dos profissionais que atuam na área da saúde. A possibilidade de desenvolvimento de

osteoporose na vida adulta entre as pessoas que nasceram prematuras tem sido discutida ultimamente, pois existe a possibilidade destes indivíduos não atingirem o pico de massa óssea esperado para o sexo e a idade. Essa condição seria mais freqüente do que alguns casos de fraturas de costelas e deformidades ósseas descritas na literatura.

Hovi et al (2009) observaram em estudo do tipo coorte que adultos nascidos com muito baixo peso mantinham densidade óssea abaixo do esperado quando avaliados em idade de pico de massa óssea, somada a sinais de osteoporose e risco de fraturas. O estudo sugere que haja maior vigilância desta população com atenção dada à oferta nutricional de cálcio e vitamina D, além de aos exercícios com a utilização de peso em todas as idades. Essa constatação nos leva a pensar que há, embora poucas, associações cientificamente identificadas entre as condições de nascimento e a idade adulta, ainda que a prevenção de doenças desde essa idade para a população crescente de prematuros possa significar redução de custos e de condições de adoecimento da população adulta.

Por isto, a intervenção precoce desde o período neonatal é justificada, por corresponder a uma pequena e crucial janela de tempo em que há grande desenvolvimento do sistema esquelético, grande formação de matriz óssea e mineralização da matriz. Por esse motivo precisamos criar situações que imponham movimentos resistidos aos recém-nascidos prematuros. Seria ideal que fossem medidas simples, pautadas em investimento de baixo custo e de fácil manuseio por toda a equipe envolvida no cuidado, não requerendo aumento de despesas e nem gasto excessivo de tempo pelos profissionais, para facilitar a difusão em grande escala. E, caso a intervenção pudesse respeitar a proposta da manipulação mínima e não demandar recursos humanos especializados conseguiria atingir os objetivos de promover a saúde óssea em recém-nascidos prematuros em todas as unidades de neonatologia de um sistema de saúde, mesmo naquelas que contam com poucos recursos financeiros e humanos.

Vários autores descreveram protocolos de exercícios direcionados a estimular a formação óssea entre os recém-nascidos prematuros (Eliakim et al, 2002, Moyer-Mileur et al, 2000), contendo técnicas como a aproximação articular, simulando descargas de peso (Litmanovitz et al, 2007), massagens (Aly et al, 2004) e mobilização passiva utilizados de forma isolada ou combinada (Schulzke et al, 2006). Embora a metodologia e a amostra desses estudos sejam heterogêneas, há consenso de que a descarga mecânica pode favorecer o acréscimo de minerais aos ossos, sendo recomendada sua inclusão no tratamento e prevenção de osteopenia da prematuridade (Rigo et al, 2007). Em todos esses direcionamentos ainda inconclusos, as propostas são executadas por pessoas, o que aumenta o risco de infecções, hipotermia, hemorragia intra-periventricular e lesões osteomioarticulares relacionadas à mobilização do recém-nascido prematuro, além de exigir a presença de um profissional especializado no serviço.

Com a intenção de desenvolver uma abordagem preventiva à osteopenia da prematuridade e de outras fragilidades no desenvolvimento ósseo, foi elaborada uma forma de promoção de estímulos mecânicos através da movimentação espontânea da criança, que corresponde ao exercício resistido funcional, não apresentando riscos de lesões ou de complicações decorrentes da manipulação excessiva, sendo ainda recurso confortável e que pode ser mantido por tempo prolongado.

O objetivo desse estudo foi, portanto, avaliar a influência da permanência de recém-nascidos prematuros em uma bolsa de tecido elástico sobre os valores séricos da osteocalcina, fosfatase alcalina e 1,25-diidroxivitamina D e associar a utilização da bolsa ao tempo de permanência no ambiente hospitalar e ganho de peso percentual.

Metodologia

O estudo caracterizou-se como ensaio clínico experimental, controlado e randomizado. Dezesesseis recém - nascidos prematuros com idade gestacional igual ou inferior a 30 semanas completas ao nascimento, internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – HU/UFMS, no período compreendido entre Setembro de 2008 e Setembro de 2010, foram acompanhados neste estudo. Foram considerados critérios de inclusão: idade gestacional igual ou menor que 30 semanas ao nascimento, estabilidade clínica e alta da UTI neonatal até a 4ª semana de vida completa. Não foram incluídas crianças portadoras de má formação congênita, doenças genéticas, musculoesqueléticas e que sofreram hipóxia perinatal, além das que apresentaram complicações clínicas com necessidade de manutenção de ventilação mecânica e internação na UTI Neonatal além da 4ª semana de vida. As crianças que evoluíram com óbito durante a internação foram excluídas da amostra.

A idade gestacional foi mensurada pela avaliação clínica através do método de exame clínico New Ballard Score, realizado nas primeiras 12 horas de vida (Ballard, et al, 1991).

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFMS e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Pesquisa foi assinado pelos responsáveis para a participação no estudo.

Os participantes foram alocados aleatoriamente em dois grupos, com início das intervenções em torno da quarta semana de vida e com término no momento da alta hospitalar. O grupo de experimentação do estímulo motor permaneceu em uma bolsa de tecido elástico, de formato oval, com abertura anterior fechada por velcro, elaborada e confeccionada especificamente para essa finalidade em dois tamanhos: pequeno para os pesos até 1200g e médio entre 1500g-2000g.

As crianças foram posicionadas pela pesquisadora, colocando a bolsa totalmente aberta sobre o leito, posicionando o bebê em decúbito dorsal e com os membros inferiores fletidos, ajustando ao fundo da bolsa a região glútea. Fechada a porção inferior, os membros superiores foram fletidos e posicionados na linha média do tórax, completando assim o fechamento da porção superior.

As crianças permaneceram em posição de flexão dos membros, semelhante à situação intra-útero, mas com movimentação espontânea livre, permitida pela característica elástica do tecido da bolsa. O estímulo motor foi resultante do movimento ativo da criança contra o tecido elástico. A permanência diária no interior da bolsa foi de 4 horas, visando ampliar o tempo de estímulo, considerando que o tempo de vigília é menor nessa fase da vida. A abertura anterior da bolsa permitiu que os procedimentos relativos aos cuidados fossem realizados sem que houvesse a necessidade de sua remoção.

Durante o período de permanência foi orientado às mães para que não removessem a criança, aguardando o término do período proposto no protocolo. Posicionadas nas bolsas as crianças puderam mamar e em caso de troca de fraldas retornaram o quanto antes. Se fosse necessário, por irritação ou desconforto do bebê a mãe poderia removê-lo, e nesse caso, foi solicitado que declarasse o motivo e o tempo total de permanência na bolsa.

As crianças que compuseram o grupo controle foram posicionadas em flexão de membros superiores e inferiores e circundadas por um lençol dobrado como rolo que envolveu o bebê como um ninho, favorecendo a movimentação espontânea dos membros superiores e inferiores. Esse modo de posicionar as crianças é rotina na UTI e Unidade Intermediária Neonatal do HU/UFMS.

O aporte nutricional e a rotina restante do serviço permaneceram inalterados, sendo iguais para os dois grupos.

A avaliação de marcadores bioquímicos para o desenvolvimento ósseo foi realizada pela dosagem de cálcio sérico iônico, osteocalcina e 1,25-diidroxivitamina D na quarta semana de vida e no momento da alta hospitalar. Além disso, foram analisados semanalmente cálcio e fósforo sérico e fosfatase alcalina, a partir da quarta semana de vida.

O método de análise para o cálcio sérico iônico foi Eletrodo Seletivo; para a osteocalcina Eletroquimioluminescência; para a fosfatase alcalina a técnica Cinético-Clororimétrica e para a 1,25-diidroxivitamina D o método HPLC- Cromatografia Líquida de Alta Performance.

As amostras de três mL de sangue venoso foram coletadas no período da manhã pelo método de ordenha, antes do início e após o término do experimento. Após haver a retração do coágulo, foram centrifugadas, sendo o soro transferido para os tubos de transporte de 13x75mm e capacidade de três mL, que foram vedados, protegidos da luz e congelados. O material foi enviado ao laboratório de análises, sendo que o técnico responsável não teve ciência quanto à identificação do paciente ou grupo ao qual pertencia no estudo.

Todas as amostras foram coletadas no mesmo procedimento de coleta para os exames de rotina, evitando-se punções desnecessárias. Os exames foram realizados através de técnica que utiliza volumes mínimos de sangue para evitar a espoliação dos pacientes.

Semanalmente foi mensurado o peso corporal, através da balança digital da marca Filizola, com intervalo de peso a cada cinco gramas, sendo registrado como o percentual de ganho ou perda do peso com relação ao registrado na semana anterior.

Os dados referentes ao cálcio, fósforo e fosfatase alcalina foram compilados do prontuário por se tratar de exames de rotina do serviço e foram realizados no laboratório do HU/UFMS.

A comparação entre as crianças do grupo experimental e grupo controle, em relação às variáveis: nutrição parenteral, ventilação mecânica, tempo de internação, cálcio, fósforo,

osteocalcina, 1,25-diidroxivitamina D, fosfatase alcalina e percentual de variação de peso semanal foi realizada por meio do teste t-student. A avaliação da correlação linear entre as mesmas variáveis foi realizada por meio do teste de correlação linear de Pearson. A comparação entre as mensurações inicial e final com relação às variáveis osteocalcina, fosfatase alcalina e 1,25-diidroxivitamina D foi realizada por meio do teste t-student pareado. Os demais resultados das variáveis avaliadas neste estudo foram apresentados na forma de estatística descritiva ou em forma de tabelas. A análise estatística foi realizada utilizando-se o SigmaStat, versão 2.0, considerando um nível de significância de 5% (Shott, 1990).

Resultados

Neste estudo foram avaliadas 16 crianças recém-nascidas com idade gestacional entre 26 e 30 semanas e peso ao nascimento entre 620 e 1770g. Houveram cinco exclusões motivadas por óbito após a primeira coleta de exames e quatro exclusões decorrentes de complicações clínicas que evoluíram para re-entubação e permanência da criança na UTI Neonatal após a quarta semana de vida.

Não houve diferenças significativas entre os grupos para idade gestacional e peso ao nascimento. As variáveis para a nutrição parenteral, ventilação mecânica, internação hospitalar, variação semanal de peso, fósforo relativo à sexta semana de vida, cálcio iônico, osteocalcina, 1,25-diidroxivitamina D e fosfatase alcalina estão demonstradas na tabela 1.

Durante a condução do estudo, não houve a necessidade de interrupção da permanência na bolsa em nenhuma das crianças, á exceção de eventuais trocas de fraldas. Todas as crianças permaneceram nas bolsas elásticas pelo período de quatro horas, não restritas ao leito. A maioria das mães referiu espontaneamente o conforto dos bebês com a utilização do artefato. As crianças participaram da pesquisa em média por duas semanas antes de receber alta hospitalar.

O peso corporal aumentou gradativamente nos dois grupos não havendo diferenças significativas para essa variável.

A segunda amostra de osteocalcina foi significativamente maior no grupo bolsa, enquanto a segunda amostra de 1,25-diidroxitamina D apresentou tendência a valores mais altos no grupo controle.

As tabelas 2, 3 e 4 apresentam os resultados referentes à comparação entre avaliação antes e após o experimento nos grupos bolsa e controle para as variáveis 1,25-diidroxitamina D, fosfatase alcalina e osteocalcina, respectivamente.

Observamos que os valores de 1,25-diidroxitamina D foram significativamente mais altos na segunda amostra para o grupo controle, com relação à medida inicial.

Para a osteocalcina e fosfatase alcalina não foram encontradas alterações entre a primeira e a segunda amostra para o grupo bolsa e grupo controle.

Tabela 1: Variáveis clínicas, bioquímicas e individuais para os grupos bolsa e controle (n=16)

Variável	Bolsa	Controle	Valor de p
NPP	23,13±11,13	26,50±13,16	0,588
VM	11,88±12,69	23,63±18,08	0,155
Internação	50,75±15,52	52,38±19,39	0,856
Ca++ (1) Mmol/L	1,19±0,13	1,26±0,16	0,324
Ca++ (2)	1,25±0,15	1,28±0,15	0,660
Fósforo	5,42±0,86	5,58±1,22	0,790
Osteocalcina (1) Nanog/mL	77,25±48,13	68,13±47,20	0,708
Osteocalcina (2)	92,63±26,81	56,88±28,47	0,022 **
1,25OH2Vit D (1) Pg/mL	65,64±12,51	63,94±30,64	0,887
1,25OH2Vit D (2)	70,03±18,59	97,00±36,43	0,083*
Fosfatase Alcalina (1) IU/L	317,63±94,79	358,63±58,40	0,315
Fosfatase Alcalina (2)	363,63±127,71	398,50±107,26	0,564
Ganho peso/sem (%)	6,82±2,20	7,48±2,31	0,565

NPP: nutrição parenteral em dias; VM: Ventilação mecânica em dias; Ca++: Cálcio Iônico; (1) 1ª Amostra; (2) 2ª Amostra; Fósforo referente a sexta semana de vida ; Ganho peso/sem (%): ganho de peso semanal proporcional ao peso da semana anterior. **estatisticamente significativo, *tendência.

Tabela 2: Comparação entre o grupo bolsa e grupo controle para a variável 1,25-dihidroxitamina D ao início e final do experimento (n=16)

1,25OH2Vit D Pg/mL	Amostra 1	Amostra 2	t-student pareado
Grupo Bolsa	65,64±12,51	70,03±18,59	P=0,370
Grupo Controle	63,94±30,64	97,00±36,43	P=0,006*

Tabela 3: Comparação entre o grupo bolsa e o grupo controle para a variável fosfatase alcalina ao início e final do experimento (n=16)

Fosfatase Alcalina IU/L	Amostra 1	Amostra 2	t-student pareado
Grupo Bolsa	317,63±94,79	363,63±127,71	P=0,144
Grupo Controle	358,63±58,40	398,50±107,26	P=0,250

Tabela 4: Comparação entre o grupo bolsa e o grupo controle para a variável osteocalcina ao início e ao final do experimento (n=16)

Osteocalcina Nanog/mL	Amostra 1	Amostra 2	t-student pareado
Grupo Bolsa	77,25±48,13	68,13±47,20	P=0,408
Grupo Controle	92,63±26,81	56,88±28,47	P=0,462

Discussão

Um dos principais objetivos na prevenção da doença metabólica óssea entre prematuros é o de favorecer, com segurança, o maior desenvolvimento ósseo possível, aproximando-se das taxas de formação e deposição mineral intra-útero que não ocorreu devido ao nascimento prematuro (Catache e Leone, 2001).

A afirmação acima corresponde ao eixo norteador das pesquisas sobre a osteopenia da prematuridade ou doença metabólica óssea. Recentemente, entretanto, a autora Fewtrell (2011) identificou, após estudo de revisão da literatura que o acréscimo da massa óssea que perdura para a vida adulta é dependente do acréscimo ósseo no período intra-uterino e que estratégias nutricionais visando aumentar a oferta de nutrientes podem ter resposta limitada para essa finalidade. Essa constatação nos faz pensar nos rumos que devemos tomar nas investigações quanto ao desenvolvimento ósseo em crianças prematuras, pois a maioria dos esforços está atualmente direcionada para o desenvolvimento de suplementos nutricionais e estratégias para aumentar a oferta de minerais e vitaminas séricas.

Land e Schoenau, (2008) alertaram sobre a necessidade de considerar o tratamento e a prevenção da doença além das necessidades nutricionais. Aceitando que a disponibilidade do substrato é condição essencial para o desenvolvimento ósseo, os autores aprofundam a discussão quando instigam questões quanto à fisiologia da formação e da arquitetura óssea. Segundo os autores, as adaptações que ocorrem nos esqueletos de bebês prematuros não estão completamente elucidadas, mas está claro que os estímulos mecânicos após o nascimento podem contribuir para essas transformações. Para os autores, a presença da resistência uterina aos movimentos dos membros superiores e inferiores quando substituída pela ausência de carga após o nascimento, pode ser um dos estímulos que contribuem para a reabsorção e redução da densidade óssea que ocorre nas primeiras semanas de vida.

Por esse motivo, a utilização da bolsa de tecido elástico como recurso terapêutico foi resultante da constatação de que as crianças prematuras deveriam continuar expostas aos movimentos resistidos que experimentavam no ambiente intra-útero, recebendo reciprocamente o estímulo articular para a formação e deposição de minerais nos ossos.

A necessidade de exposição à cargas mecânicas como pré-requisito para a manutenção da massa óssea foi relatada por Frost et al (1987), assim como a perda da massa óssea na ausência de estímulos resistidos por carga foi descrita por Van der Wiel, (1991). Esse conhecimento oferece suporte para a adoção de cargas como recurso terapêutico entre os recém-nascidos prematuros, com a intenção de promover adaptações fisiológicas que correspondam ao acréscimo da massa óssea e aumento da força muscular (Van der Wiel, 1991).

Sobre a escolha do mecanismo de estímulo através da bolsa, nós a consideramos uma alternativa confortável e pouco invasiva, além de submeter à criança por períodos longos de estímulos sem, no entanto, aumentar seu estresse e o desconforto pela manipulação profissional excessiva. E, de acordo com a nossa percepção, a experimentação decorreu sem desconforto para as crianças, confirmada pelo relato das mães. Por outro lado, o conforto em demasia não foi nosso interesse e a possibilidade de que as crianças se acomodassem e não se movimentassem constituía um risco para o sucesso da proposta. Optamos, então por deixá-los por um período de quatro horas na bolsa, para aumentar a possibilidade da execução dos movimentos mesmo na vigência de longos períodos de sono.

Observamos em nosso estudo valores aumentados para a osteocalcina (2), mensurada após o período de experimentação no grupo bolsa quando comparado ao grupo controle.

A constatação dos valores aumentados de osteocalcina para o grupo bolsa demonstrou que os movimentos resistidos pelo tecido elástico da bolsa resultaram em estímulo do sistema

esquelético quanto à necessidade de ‘reforços’, resultando no aumento da massa óssea para suportar a carga imposta.

A osteocalcina, proteína óssea não-colágena, liberada na circulação sanguínea pelos osteoblastos em níveis compatíveis com a formação óssea, representa as taxas de formação óssea, sendo que sua utilização como marcador de formação óssea tem sido cada vez mais aceita na prática clínica (Salle et al, 2000).

Após o nascimento, em crianças prematuras, os níveis de osteocalcina aumentam rapidamente até o quinto dia de vida e seguem aumentando durante o primeiro mês, acompanhando valores da 1,25-diidroxivitamina D, sem, no entanto, haver correlação entre as mesmas (Salle et al, 2000).

Ng et al (2002) encontraram valores séricos crescentes e compatíveis da osteocalcina e da fosfatase alcalina revelando a alta mobilização óssea durante o período neonatal precoce, quando é necessário o acréscimo ósseo em grande proporção. O aumento da osteocalcina acompanhado do aumento da fosfatase alcalina foi considerado por esses autores como representativos do aumento da atividade osteoblástica, sugerindo formação óssea.

Sobre isso, Rauch e Schoenau (2002) explicam que o aumento da fosfatase alcalina não está necessariamente associada à mineralização ineficiente, mas pode representar também alta taxa de crescimento.

Creditamos o maior valor da osteocalcina aos estímulos mecânicos oferecidos pela bolsa elástica que estimulou a formação óssea, e, considerando que no grupo controle não houve alterações na osteocalcina sérica, inferimos que o estímulo produzido pela bolsa é mais eficaz para elevar as concentrações de osteocalcina do que a movimentação espontânea.

Reforçando nossa hipótese de que os resultados deste estudo foram provenientes do estímulo motor e não da disponibilidade de minerais séricos; os valores aumentados da osteocalcina para o grupo bolsa e da 1,25-diidroxivitamina D para o grupo controle

correspondem a valores séricos do cálcio e fósforo nos padrões de normalidade, sendo as amostras provenientes da mesma coleta. Esse fato reforça a possibilidade de que em condições semelhantes de disponibilidade de minerais no soro o esqueleto pode ter aproveitamento diferenciado.

Outra constatação que fizemos no estudo, além da identificação da formação óssea entre o grupo bolsa, foi a de que os valores de 1,25-diidroxivitamina D apresentaram tendência a valores mais altos no grupo controle, sugerindo ocorrência de reabsorção óssea nesse grupo. Essa suspeita é confirmada ao comparamos valores de 1,25-diidroxivitamina D para o grupo em dois momentos: antes e após o experimento. O grupo controle obteve valores significativamente maiores para esse hormônio na segunda amostra com relação à primeira coleta, enquanto no grupo bolsa esse aumento não foi significativo, demonstrando que a bolsa pode ter exercido um efeito protetor quanto à perda óssea.

Em crianças nascidas após as 28 semanas de gestação a ativação do mecanismo da 1,25-diidroxivitamina D ocorre em 24 horas após o nascimento. Os valores para a forma biologicamente ativa da vitamina D aumentam gradativamente até atingir altos valores por volta do primeiro mês de vida. Isso ocorre, provavelmente, como um mecanismo compensatório com objetivo de aumentar a absorção de cálcio e fósforo da dieta para garanti-los no soro ao mesmo tempo em que ocorre a formação óssea (Salle et al, 2000).

Kislal et al (2008) em estudo sobre dosagens ideais de vitamina D referem que altas doses correlacionam-se com a excreção aumentada de desoxipiridinolina urinária, demonstrando o aumento da reabsorção óssea. Em situações de nutrição adequada, o aumento da 1,25-diidroxivitamina D pode estar associado ao pouco aproveitamento dos minerais séricos disponíveis.

Steichen et al (1981) observaram altos valores de 1,25-diidroxivitamina D a ocorrência de fraturas em crianças nascidas com muito baixo peso na idade corrigida de termo

enquanto Glass et al (1982) descreveram a ocorrência de fraturas associadas a altos níveis de fosfatase alcalina subsequente a administração de vitamina D. Segundo os autores, em condições de alto remodelamento ósseo, a administração de vitamina D provocou nos rins imaturos através da hidroxilação, a produção de grandes quantidades de 1,25-diidroxivitamina D.

Os efeitos dos exercícios sobre a perda óssea descritos na literatura são conflitantes. Litmanovitz et al (2007) após intervenção precoce com aplicação de movimentos passivos e compressões articulares referiram que o período de maior perda óssea ocorrido no grupo controle foi nas primeiras quatro semanas de vida, enquanto para o grupo experimental observaram menor perda óssea avaliada através do ultra-som quantitativo. Neste estudo os autores não identificaram alterações nos marcadores bioquímicos fosfatase alcalina e pró-colágeno-I, fato atribuído ao período do estudo no primeiro mês de vida, caracterizado pela redução da massa óssea.

Litmanovitz et al (2003) e Moyer-Mileur et al (2000) não observaram benefícios dos exercícios quando aplicados a prematuros na primeira e segunda semana de vida. É possível que pequenos efeitos dos exercícios tenham sido mascarados pelo aumento dos níveis séricos dos marcadores de reabsorção óssea, característicos dessa fase (Shiff et al, 2001; Rauch e Schoenau, 2002; Hung et al,2010).

Litmanovitz et al, 2003; Moyer – Miller et al, 2000), afirmam que a iniciação precoce dos exercícios em prematuros pode resultar em efeito protetor à reabsorção de modo mais eficiente do que a deposição de matriz e minerais. Caso os exercícios possam evitar a redução do remodelamento, característica dos recém-nascidos prematuros nessa fase inicial da vida, é possível que em idades mais avançadas, através da movimentação espontânea e maior autonomia, a criança mantenha preservada a massa óssea.

Como opção metodológica em nosso estudo, incluímos crianças após a 4ª semana de vida, justamente por ser esse o período anterior característico de grande mobilização óssea na fase de adaptação a vida extra-uterina o que poderia mascarar os efeitos de nossa proposta. Além disso, como os exercícios realizados na bolsa requerem momentos de vigília e movimentação espontânea, sua utilização em situações de instabilidade clínica possivelmente não resulte em benefícios.

Quanto ao peso corporal, observamos que este aumentou progressivamente nos dois grupos, não havendo diferenças significativas entre os mesmos. Esse resultado é semelhante ao encontrado por Litmanovitz et al (2007), que estudaram crianças de muito baixo peso, e atribuíram esse resultado ao baixo peso de nascimento e o início precoce das intervenções. Em nosso caso, iniciando os exercícios na quarta semana de vida e com algumas crianças acima de 1500 g, não podemos compartilhar dessa hipótese. Outros autores que adotaram outras formas de exercícios referem aumento do peso das crianças trabalhadas quando comparadas a controles (Aly et al, 2004; Vignochi et al, 2008).

Podemos supor que o tempo prolongado na bolsa poderia impor gastos maiores de calorías, mas isso só aconteceria caso a criança se movimentasse em excesso e esse dado não foi avaliado em nosso estudo. O gasto energético aumentado pelo crescimento acelerado e pelo desenvolvimento e amadurecimento dos órgãos também podem justificar esse resultado.

Schanler et al (2005) sugerem que resultados positivos para o desenvolvimento ósseo não são necessariamente acompanhados de ganho de peso, visto que não é possível diferenciar o tecido responsável pelo aumento de peso através da pesagem simples.

Sobre o assunto, Rohana et al (2007) refere que o ganho de peso em estudos que contam com exercícios em prematuros não corresponde obrigatoriamente ao aumento do peso ósseo, podendo ser referente ao tecido adiposo ou até mesmo a retenção hídrica.

A literatura disponível com relação aos exercícios direcionados ao prematuro no período neonatal indica que diferentes modalidades de exercício podem resultar em benefícios no acréscimo ósseo, tanto com relação à produção da matriz óssea quanto com relação à deposição de minerais sobre a matriz, refletidos por aumento em conteúdo mineral e densidade óssea (Nemet et al, 2002; Demarini, 2005; Schulzke et al, 2006; Litmanovitz et al, 2007; Massaro et al; 2009, Vignochi et al, 2010).

Schulzke et al (2006) em revisão sistemática da literatura sobre os programas de atividade física com a finalidade de estimular a mineralização e o crescimento ósseo entre os prematuros, identificaram benefícios como o aumento da mineralização óssea e o aumento do ganho de peso, embora tenha ressaltado que as informações disponíveis são insuficientes para suportar essa prática como rotina nas unidades de cuidados intensivos e intermediária.

Conhecemos, portanto, as evidências que apontam para a adoção de práticas que ofereçam estímulos motores às crianças prematuras, contudo, precisamos estabelecer a qualidade dos exercícios mais efetivos para o acréscimo de minerais aos ossos, bem como a frequência e tempo de atividade que direcione a atuação profissional eficiente e segura.

Os resultados desse estudo devem ser interpretados com cautela, considerando a amostra pequena e heterogênea. São necessários novos estudos que confirmem a hipótese de que a utilização da bolsa de tecido elástico corresponda a estímulo com resposta positiva quanto ao acréscimo ósseo e a proteção contra a absorção óssea. É provável que crianças nascidas com menores idades gestacionais e com menor peso respondam de modo diferenciado, sendo necessários novos estudos que contemplem exclusivamente essa população. O tempo de vigília e a qualidade do movimento que cada criança faz ao permanecer na bolsa devem ser considerados, bem como a possibilidade de adoção de outros parâmetros para a avaliação dos resultados. Outros aspectos a ser avaliados em futuros estudos são a resistência maior ou menor do tecido e o tempo de permanência na bolsa, na

tentativa de encontrar a melhor forma de estimular as crianças com maior segurança e conforto.

Conclusão

O uso da bolsa elástica foi benéfico para recém nascidos prematuros com idade gestacional menor que 30 semanas com início a partir da quarta semana de vida e com permanência de pelo menos três semanas por quatro horas ao dia, estimulando a formação e evitando o remodelamento ósseo.

Valores de osteocalcina significativamente aumentados para o grupo bolsa após o experimento denotam atividade osteoblástica com conseqüente formação óssea.

Valores aumentados de 1,25-diidroxivitamina D no grupo controle após o experimento denotam reabsorção óssea, confirmada pelo aumento significativo do mesmo marcador para esse grupo ao início e ao final do estudo.

A dosagem de 1,25-dihidroxivitamina D e de osteocalcina parece ser um bom marcador para a identificação do desenvolvimento ósseo em crianças prematuras abaixo de 30 semanas.

Referências

- Aly, H., Moustafa, M.F., Hassanein, S.M., Massaro, A.N., Amer, H.A., Patel, K. (2004). Physical activity combined with massage improves bone mineralization in premature infants: a randomized trial. *J Perinatol*, 24:305-309.
- Ballard, J.L., Khoury, J.C., Wedig, K., Wang, L., Eilers-Walsman, B.L., Lipp, R. (1991). New Ballard score expanded to include extremely premature infants. *Journal of Pediatrics*, 119: 417-423.
- Catache, M., Leone, C.R.(2001). Análise crítica dos aspectos fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos da doença metabólica óssea em recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr*, 77(S1): s53-s62.

- Eliakim, A., Nemet, D., Friedland, O., Dolfín, T., Regev, R.H. (2002) Spontaneous activity in premature infants affects bone strength. *J Perinatol*, 22:650–652.
- Frost, H.M.(1987) The mechanostat: A proposed pathogenic mechanism of osteoporoses and the bone mass effects of mechanical end non-mechanical agents. *Bone Miner*, 2:73-85.
- Fewtrell, M. (2011) Early nutritional predictors of long-term bone health in preterm infants. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 14(3):297-301.
- Glass, E.J., Hume, R., Hendre, G.M.A., Strange, R.C., Forfar, J.O.(1982) Plasma alkaline phosphatase activity in rickets of prematurity. *Archives of Disease in Childhood*, 57:373-376.
- Hovi, P, Andersson, S; Järvenpää, A.L.; Eriksson, J.G. Strang-Karlsson, S et al. (2009) Decreased bone mineral density in adults born with very low birth weight: a cohort study. *PLoS Med*, 6(8): e1000135.
- Hung, Y., Chen, P., Jeng, S., Hsieh, C., Peng, S.S., Yen, R., Chou, H., Chen, C., Tsao, P., Hsieh, W.(2010). Serial measurement of serum alkaline phosphatase for early prediction of osteopaenia in preterm infants. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 47: 134-139.
- Kislal, F.M., Dilmen, U.(2008) Effect of different doses of vitamin D on osteocalcin and deoxypyridinoline in preterm infants. *Pediatr Int*, 50 (2): 204-207.
- Land, C., Schoenau, E.(2008) Fetal and postnatal bone development: reviewing the role of mechanical stimuli and nutrition. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 22(1):107-118.
- Litmanovitz, I., Dolfín, T., Friedland, O., Arnon, S., Regev, R., Shainkin-Kestenbaum, R. (2003). Early physical activity intervention prevents decrease of bone strength in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 112: 15–19.
- Litmanovitz, I., Dolfín, T., Arnon, S., Regev, R.H., Nemet, D., Eliakim, A. (2007). Assisted exercise and bone strength in preterm infants. *Calcif Tissue Int*, 80: 39-43.
- Massaro, A.N., Hammad, T.A., Jazzo, B., Aly, H.(2009). Massage with kinesthetic stimulation improves weight gain in preterm infants. *J Perinatol*, 29(5):352-357.
- Miller, M.E. (2003). The bone disease of preterm birth: a biomechanical perspective. *Pediatr Res*, 53: 10-15.
- Moyer-Mileur, L.J.; Brunstetter, V.; McNaught, T.P., Gill, G., Chan, G.M.(2000). Daily physical activity program increases bone mineralization and growth in preterm very low birth weight infants. *Pediatrics*, 106:1088 –1092.
- Nemet, D., Dolfín, T, Litmanovitz, I. Shainkin-Kestenbaum, R., Lis M., Eliakim, A. (2002). Evidence for exercise-induced bone formation in premature infants. *Int J Sports Med*, 23: 82-85.

- Ng, P.C., Lam, C.W.K., Wong, G.W.K., Lee, C.H., Cheng, P.S., Fok, T.F., Chan, I.H.S., Wong, E., Cheung, K., Lee, S.Y. (2002). Changes in markers of bone metabolism during dexamethasone treatment for chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 86:F49-F54.
- Rauch, F., Schoenau, E. (2002). Skeletal development in premature infants: a review of bone physiology beyond nutritional aspects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 86: F82-F85.
- Rigo, J., Pieltain, C., Salle, B., Senterre, J. (2007). Enteral calcium, phosphate, and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta Paediatrica*, 96: 969-973.
- Rohana, J., Rasmawati, J., Zulkifli, S.Z. (2007) Risk factors associated With low bone mineral content in very low birth weight infants. *Singapore Med J*, 48(3):191-194.
- Salle, B.L., Delvin, E.E., Lapillonne, A., Bihop, N.J., Glorieux, F.H. (2000) Perinatal metabolism of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71: 1317S-1324S.
- Santos, M.L.M., Souza, L.A., Batiston, A.P., Palhares, D.B. (2009). Efeitos de técnicas de desobstrução brônquica na mecânica respiratória de neonatos prematuros em ventilação pulmonar mecânica. *Rev Bras Ter Intensiva*, 21 (2): 183-189.
- Schanler, R.J., Burns, P.A., Abrams, A.A., Garza, C. (2005) Bone mineralization outcomes in human milk-fed preterm infants. *Pediatr Res*, 31:583-586.
- Schulzke, S., Trachsel, D. (2006). Physical activity programs for the prevention of osteopenia in preterm infants. *Cochrane Neonatal Group Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2.
- Shiff, Y., Eliakim, A., Shainkin-Kestenbaum, R. (2001). Measurement of bone turnover markers in premature infants. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 14: 389-395.
- Shott, S. (1990). Statistics for health professionals. London: W.B. Saunders Company.
- Staichen, J.J., Tsang, R.C., Greer, F.R., Hu, M., Hug, G. (1981). Elevated serum 1,25-dihydroxyvitamin D concentration in rickets of very low birth weight infants. *Pediatr*, 99(2): 293-298.
- Trindade C.E.P. (2005) Importância dos minerais na alimentação do pré-termo extremo. *J Pediatr*, 81: S43-S51.
- Van der Wiel, H.E. (1993) The influence of mechanical factors on the skeleton. Thesis. Amsterdam: *Free University Amsterdam*.
- Vignochi, C., Miura, E., Canani, L.H. (2008). Effects of motor physical therapy on bone mineralization in premature infants: a randomized controlled study physical therapy for bone mineralization in premature infants. *Journal of Perinatology*, 28: 624-631.
- Vignochi, C., Teixeira, P.P., Nader, S.S. (2010). Effect of aquatic physical therapy on pain and state of sleep and wakefulness among stable preterm newborns in neonatal intensive care units. *Rev Bras Fisioter*, 14(3): 214-220.

4.2 Artigo 2

Identificação de fatores de risco para o desenvolvimento de doença metabólica óssea entre recém-nascidos prematuros através da correlação entre exames bioquímicos

Sugestão de título abreviado: **Fatores de risco para doença metabólica óssea em recém-nascidos prematuros através de exames bioquímicos**

Laís Alves de **SOUZA**¹

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Durval Batista **PALHARES**²

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Autor para correspondência

Laís Alves de Souza

laissouza@hotmail.com

Endereço para correspondência

Departamento de Tecnologia de Alimentos e Saúde Coletiva

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Av. Senador Filinto Müller, s/nº - Bairro Vila Ipiranga; Caixa Postal 549
CEP - 79080-190 - Campo Grande – MS

Fax: (67) 3345-7409

(67) 3345-7401

1 Docente do curso de fisioterapia. Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região do Centro-Oeste, Mato Grosso do Sul, Brasil.

2 Docente do curso de medicina, Doutor, Departamento de pediatria, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil.

Resumo

A osteopenia da prematuridade é condição que tem merecido atenção por estar associada à redução do pico de massa óssea e possível ocorrência de osteoporose na idade adulta que, por sua vez, pode ser prevenida através de medidas simples como adequação da nutrição e exercícios resistidos durante a infância e adolescência. Exames de utilização rotineira e associações com possíveis fatores de risco podem auxiliar na identificação de indivíduos vulneráveis, facilitando o acompanhamento especializado a essa população. Foi objetivo do estudo: identificar fatores de risco entre recém-nascidos prematuros para o comprometimento do desenvolvimento ósseo através dos exames laboratoriais de rotina, características individuais das crianças e procedimentos terapêuticos.

Foram estudados 30 recém nascidos com idade gestacional igual ou menor que 30 semanas. Os exames bioquímicos envolvidos foram fosfatase alcalina, fósforo, cálcio sérico semanal. A idade gestacional e peso ao nascimento, variação de peso e do perímetro cefálico durante a internação foram consideradas. As variáveis quanto aos procedimentos terapêuticos foram

tempo de permanência sob ventilação mecânica, recebimento de nutrição parenteral e dias de internação hospitalar. Foi realizada a correlação linear de Pearson entre as variáveis citadas e os exames bioquímicos.

As crianças avaliadas apresentaram idade gestacional média de $28,72 \pm 1,21$ semanas, peso ao nascimento médio de $1191,43 \pm 281,78$ gramas e permaneceram em nutrição parenteral em média $19,70 \pm 11,57$ dias e sob ventilação mecânica $17,81 \pm 16,14$ dias.

Obtivemos correlação negativa entre peso ao nascimento e fosfatase alcalina, entre fosfatase alcalina e fósforo na 6ª semana de vida, e também correlação negativa entre os dias em ventilação mecânica e cálcio referente à sexta semana de vida. Obtivemos correlação positiva entre o fósforo e cálcio na sexta semana de vida. Não foram observadas correlações entre a variação de peso e perímetro cefálico com a fosfatase alcalina. Os resultados sugerem que o baixo peso ao nascimento e a baixo nível de fósforo sérico na sexta semana de vida são indicadores de risco para alterações no desenvolvimento ósseo, devendo os profissionais de saúde e gestores promover a prevenção através de acompanhamento nutricional e indicação de exercícios nessa população.

Unitermos: fosfatase alcalina, osteopenia da prematuridade, prevenção

Abstract

Osteopenia in premature infants has gained attention for being associated with a reduction of peak bone mass and possibly osteoporosis in adulthood, which can be prevented by simple measures such as adequate nutrition and resistance training during childhood and adolescence. Routine exams and associations with risk factors can help to identify the vulnerable and provide specialised care to this population.

The objective of this study was to identify risk factors for reduced bone development in premature newborns by means of routine laboratory tests, characteristics of the individual child and therapeutic procedures.

Thirty newborns with gestational age of 30 weeks or less were followed-up. Biochemical tests included weekly serum phosphor, calcium, and alkaline phosphatase from the fourth week post-partum on. Included variables were gestational age, weight at birth, variance of weight and of cephalic perimeter during hospitalisation. Variables related to therapeutic procedures were time under mechanic ventilation, administration of parenteral nutrition and days of hospitalisation. Pearson's linear correlation was carried out between these variables and the biochemical tests.

The examined children had average gestational age of $28,72 \pm 1,21$ weeks, average birth weight of $1191,43 \pm 281,78$ grams and stayed under parenteral nutrition for average $19,70 \pm 11,57$ days and under mechanic ventilation for average $17,81 \pm 16,14$ days.

There was negative correlation between birth weight and alkaline phosphatase, between alkaline phosphatase and phosphor levels in the 6th week post-partum and also negative correlation between days under mechanic ventilation and calcium levels in the 6th week post-partum. Positive correlation was observed between phosphor and calcium levels in the 6th week post-partum. There was no correlation of weight and cephalic perimeter variance with alkaline phosphatase. These results suggest that low birth weight and low serum phosphor levels in the sixth week post-partum are risk indicators for altered bone development. Health care professionals and policy makers should prevent this by promoting nutritional care and exercise in this population.

Keywords: alkaline phosphatase, osteopenia - premature infants, prevention

Introdução

A prematuridade representa condição clínica que inspira cuidados e deve envolver os profissionais da saúde e gestores com o objetivo de evitar possíveis complicações decorrentes da exposição do organismo ainda imaturo e que podem se estender pela vida adulta acarretando sofrimento humano e demanda aumentada dos serviços e profissionais de saúde.

Por isso, esse tema vem despertando interesse crescente, sendo destacados os fatores que governam a aquisição mineral óssea no período pós-natal, infância e adolescência, visando identificar a vulnerabilidade de indivíduos e as possibilidades terapêuticas para alcançar o pico de massa óssea ao final da adolescência. Hovi et al (2009), em estudo do tipo coorte identificou comprometimento no desenvolvimento ósseo de adultos nascidos prematuramente e com muito baixo peso ao nascimento.

Ainda no ambiente hospitalar é possível prever quais as crianças prematuras que estão sob maior risco de desenvolver a doença, com a finalidade de protegê-las através de estratégias terapêuticas e acompanhamento regular.

Segundo Demarini (2005), as alterações clínicas da doença metabólica óssea são identificadas apenas entre a sexta e décima segunda semana de vida. Nessa fase, a maioria das crianças prematuras obteve alta hospitalar após período prolongada internação e seu acompanhamento ambulatorial talvez não seja seguro, pois depende da adesão do responsável. Por isso, uma abordagem mais intensa seria necessária, mas considerando que demanda maior tempo dos profissionais e custos para a realização de exames não pode ser estendida a toda população de recém-nascidos prematuros, sendo importante selecionar as crianças que dependem dessa forma de intervenção e envolver seus familiares na proposta para que as medidas preventivas sejam adotadas.

O período de internação pode antever possibilidades de desenvolvimento da doença metabólica óssea através de exames por imagens ou a através da interpretação combinada de exames bioquímicos utilizados como rotina, sendo essa uma das propostas atuais para a prevenção de doenças futuras na população adulta.

Land e Schoenau, (2008) defendem que a primeira infância é importante período para acréscimo mineral nos ossos e afirmam que o pico de massa óssea é importante objetivo a ser perseguido, pois está associado diretamente com a saúde óssea subsequente do esqueleto.

Catache e Leon (2001) afirmaram que, em qualquer fase do crescimento é necessário além da disponibilidade de minerais uma oferta adequada de vitamina D e controle hormonal que favoreça a mineralização óssea e iniba a mobilização a partir dos ossos, com o objetivo de aumentar a massa óssea.

O grande desafio ao lidar com a densidade mineral óssea é a ausência de alterações bioquímicas factíveis de serem realizadas na rotina clínica bem definidas para a detecção precoce (Catache e Leon, 2001). Há entre autores, a tentativa de estabelecer valores de exames laboratoriais que façam diagnóstico precoce e indiquem o risco para o desenvolvimento da doença, considerando que as alterações clínicas e radiológicas surgem tardiamente, mas ainda não há definição da melhor prática. Assim, a definição de parâmetros que não apenas estabeleçam o diagnóstico precoce, mas que aponte aos vulneráveis se faz necessário, visto que a prevenção pode ser realizada com medidas relativamente de baixo custo.

Alguns autores defendem a possibilidade de detecção do risco através da interpretação conjunta entre exames de rotina e que podem ser observados em momentos específicos, como a terceira e a sexta semana de vida (Hung et al, 2010; Catache e Leon, 2010).

Essa idéia avança além do estabelecimento do diagnóstico precoce, mas propõe-se a identificar vulnerabilidade de indivíduos em uma população.

Exames disponíveis como RX oferecem diagnóstico tardio, sendo importante antecipar-se a evolução da doença quando se conhece as possibilidades e os recursos para freá-la.

Foi objetivo deste estudo identificar fatores de risco entre recém-nascidos prematuros para o comprometimento do desenvolvimento ósseo através dos exames laboratoriais de rotina, características individuais das crianças e procedimentos terapêuticos.

Metodologia

O estudo caracterizou-se como observacional longitudinal. Trinta e sete prematuros com idade gestacional igual ou inferior a 30 semanas completas ao nascimento, internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – HU/UFMS, no período compreendido entre Setembro de 2008 e Setembro de 2010, foram acompanhados neste estudo. Foram considerados critérios de inclusão: idade gestacional igual ou menor que 30 semanas ao nascimento, estabilidade clínica e alta da UTI neonatal até a 4ª semana de vida completa. Não foram incluídas crianças portadoras de má formação congênita, doenças genéticas, musculoesqueléticas e que sofreram hipóxia perinatal, além das que apresentaram complicações clínicas com necessidade de manutenção de ventilação mecânica e internação na UTI Neonatal além da 4ª semana de vida. As crianças que evoluíram com óbito durante a internação foram excluídas da amostra.

A idade gestacional foi avaliada pelo método de exame clínico New Ballard Score, realizado nas primeiras 12 horas de vida (Ballard et al, 1991).

O estudo bioquímico para a avaliação do desenvolvimento ósseo foi composto pela dosagem de cálcio e fósforo sérico semanal e fosfatase alcalina semanal a partir da quarta semana de vida. Os exames do cálcio e fósforo séricos foram realizados por técnica

colorimétrica. A análise da fosfatase alcalina foi realizada pelo método cinético-colorimétrico. O fósforo sérico referente a quinta e a sexta semana foi destacado para ser correlacionado a outras variáveis.

Todas as amostras foram coletadas no mesmo procedimento de coleta para os exames de rotina, evitando-se punções desnecessárias. Semanalmente foram mensurados o perímetro cefálico com utilização de fita métrica com demarcação em mm e peso corporal, através da balança digital da marca Filizola, com intervalo de peso a cada 5 gramas, sendo registrado o percentual de ganho ou perda de peso com relação ao peso registrado na semana anterior.

O tempo de nutrição parenteral (NPP), ventilação mecânica (VM), tempo de internação foi registrado em dias. Para essas variáveis foi calculada a média e o desvio padrão por meio da estatística descritiva. A avaliação da correlação linear entre as variáveis NPP, VM, tempo de internação, cálcio, fósforo e fosfatase alcalina, foi realizada por meio do teste de correlação linear de Pearson. A análise estatística foi realizada utilizando-se o SigmaStat versão 2.0, considerando um nível de significância de 5% (Shott, 1990).

Resultados

Foram avaliadas 37 crianças com idade gestacional média de $28,72 \pm 1,21$, sendo que a distribuição está representada na tabela 1. O peso de nascimento médio foi de $1191,43 \pm 281,78$ (entre 620g e 1770g); média de dias em nutrição parenteral $19,70 \pm 11,57$ (entre 4 e 43) e média de dias em ventilação mecânica $17,81 \pm 16,14$ (entre zero e 51).

Tabela1: Frequência de idade gestacional (IG) para prematuros abaixo de 30 semanas de IG (n=37)

Idade gestacional	Frequência	Percentual	% do Total	
26	2	5,4%	5,4%	
27	4	10,8%	16,2%	
28	9	24,3%	40,5%	
29	9	24,3%	64,9%	

30	13	35,1%	100,0%	
Total	37	100,0%	100,0%	

Tabela 2: Correlação entre as variáveis: idade gestacional, peso ao nascimento, maior valor da fosfatase alcalina e fósforo mensurado na sexta semana de vida

Variáveis	Fosfatase alcalina (U/L)	Fósforo (Mmol/L)
Idade gestacional (semanas)	p=0,488 r=-0,121	p=0,764 r=-0,055
Peso ao nascimento (gramas)	p=0,003 r=-0,491	p=0,782 r=0,051

Tabela 3: Correlação entre as variáveis: fosfatase alcalina, nutrição parenteral e ventilação mecânica com os valores séricos de cálcio e fósforo na sexta semana de vida

Variáveis	Cálcio (Mmol/L)	Fósforo 6 ^a (Mmol/L)	Fósforo 5 ^a
Fosfatase alcalina (U/L)	p=0,151 r=-0,269	p=0,048 r=-0,363	p=0,561 r=-0,110
Nutrição parenteral (dias)	p=0,425 r=-0,146	p=0,628 r=-0,089	
Ventilação mecânica (dias)	p=0,033 r=-0,378	p=0,377 r=-0,161	
Fósforo 6^a (Mmol/L)	p=0,006 r=0,474	-	

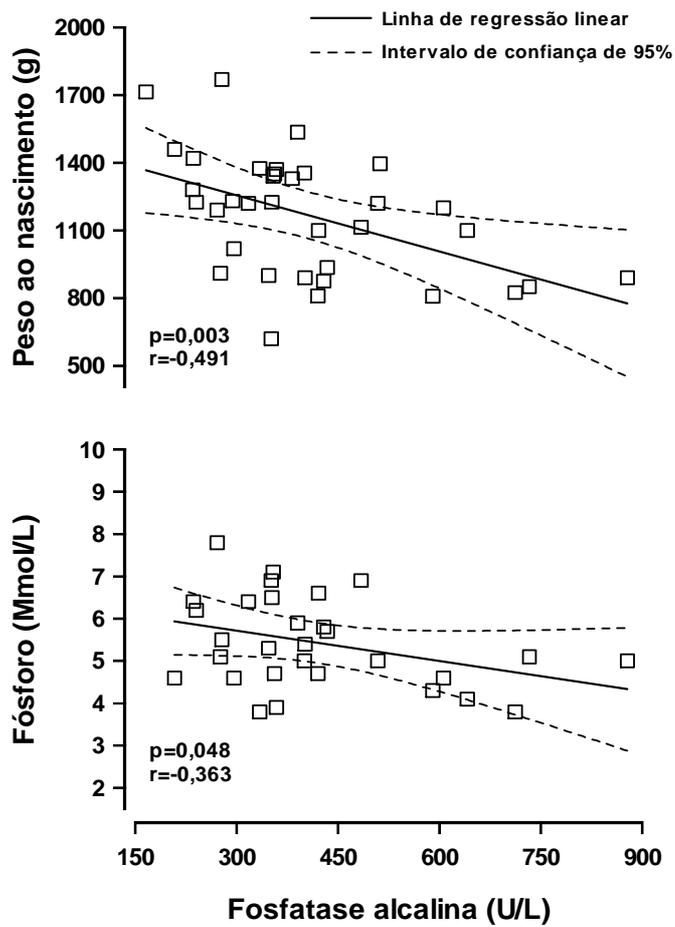


Figura 1: Gráfico de dispersão ilustrando a correlação linear entre fosfatase alcalina e as variáveis peso ao nascimento e fósforo na sexta semana. Cada ponto representa o valor em ambos os parâmetros de um único bebê.

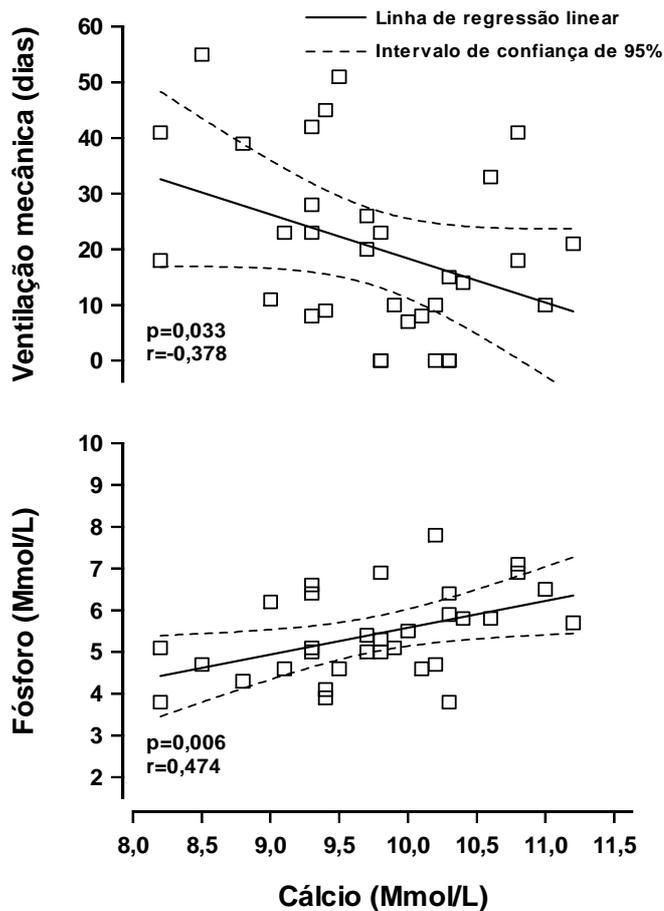


Figura 2: Gráfico de dispersão ilustrando a correlação linear entre cálcio e as variáveis ventilação mecânica e fósforo, nos bebês. Cada ponto representa o valor em ambos os parâmetros de um único bebê.

Discussão

Encontramos em nosso estudo correlação negativa entre o peso ao nascimento e o valor mais alto da fosfatase alcalina a partir da quarta semana de vida, demonstrando que o baixo peso ao nascer foi considerado fator de risco para o desenvolvimento da doença metabólica óssea. Nossos resultados coincidiram com a maioria dos relatos publicados na literatura (Rubinacci et al, 2003; McDevitt et al, 2005; Teitelbaum et al, 2006).

Chan et al (2008) identificou entre crianças entre 5 e 9 anos de idade nascidos prematuros com peso abaixo de 1500g e adequado à idade gestacional, menor conteúdo

mineral ósseo mensurado em vértebra lombar, menor estatura e peso quando comparadas a crianças nascidas a termo, demonstrando comprometimento a longo prazo.

As crianças que apresentam menor peso ao nascimento têm risco acentuado de desenvolver doenças ósseas metabólicas. Isso porque têm maior necessidade de crescimento e desenvolvimento ósseo, podendo apresentar déficits na qualidade óssea por baixa disponibilidade e aproveitamento dos minerais (Catache e Leon, 2001).

Demarini (2005) atribui esse maior risco entre crianças de baixo peso ao nascer principalmente à ausência ou redução da reserva mineral, de que é privado o recém-nascido prematuro, e em menor escala à nutrição pós-natal visto que, sob adequada oferta, a absorção de minerais é passível de manutenção das necessidades do prematuro. Neste sentido, o baixo peso ao nascimento estaria associado ao baixo conteúdo mineral dos ossos, estabelecendo uma relação compreensível entre a necessidade de aumentar a massa óssea e o aumento da fosfatase alcalina, representando o remodelamento e crescimento ósseo.

Contrastando com esse direcionamento teórico, Kurl et al (2000) afirma que a prematuridade tem maior implicação no desenvolvimento ósseo pós-natal do que o crescimento intra-uterino. Embora haja associação entre a idade gestacional e o peso ao nascimento, para as crianças que não apresentem o peso adequado para a idade gestacional essa afirmação deve ser levada em consideração. Em nosso estudo não encontramos associação entre a idade gestacional e elementos que indiquem risco de doença óssea metabólica, demonstrando que podemos ter em nossa amostra crianças pequenas para a idade gestacional.

A fosfatase alcalina tem sido associada ao menor peso ao nascimento, sendo o marcador bioquímico ósseo mais utilizado para a condução clínica e controle da saúde óssea, mas está associado tanto ao crescimento acelerado quanto a desmineralização e reabsorção do

tecido ósseo, sendo necessária interpretação cuidadosa com a inclusão de outros elementos para a compreensão do quadro clínico.

Segundo Litmanovitz et al (2007), a fosfatase alcalina, apesar de bastante utilizada clinicamente é questionada por não ser um marcador sensível às primeiras alterações de reabsorção óssea, sendo os valores preconizados para o diagnóstico normalmente são estabelecidos a partir da presença de alterações radiológicas, o que não é suficiente para o objetivo da prevenção.

Estudos têm sido realizados na tentativa de encontrar associações possíveis que indiquem precocemente o risco, mas ainda não há consenso sobre esses valores.

Um estudo conduzido por Backström et al (2000) relatou como valor preditivo para a ocorrência da osteopenia a fosfatase alcalina acima de 700 IU/L à três semanas de vida, confirmada por alterações observadas ao raio-x na idade corrigida de 39 semanas. Segundo o autor, apesar de também haver encontrado associação entre o fósforo baixo na terceira semana de vida e a ocorrência da doença, a fosfatase alcalina foi melhor marcador bioquímico preditivo.

A correlação positiva entre o fósforo relativo à sexta semana de vida e a fosfatase alcalina foi observada em nossos resultados, assim como descreveram outros autores (Ashmead et al, 2007), postulando que esse talvez seja um meio de mensurar e inferir sobre a identificação das crianças mais vulneráveis.

Vários estudos, ao intentar obter valores para o diagnóstico precoce, investem na segurança dos valores propostos para prever o desenvolvimento de alterações ósseas. Deste modo, ao investirem na certeza da ocorrência das alterações em curto prazo, identificam um número menor de crianças que apresentam maior risco, em detrimento de um grande número de crianças prematuras que podem apresentar alterações mais discretas do desenvolvimento ósseo. Glass et al (1982) já destacaram valores de 500 IU/L de fosfatase alcalina sérico como

preditor do desenvolvimento da osteopenia da prematuridade, mensurando-a semanalmente mesmo após a alta hospitalar e indicando acompanhamento diferenciado em valores acima deste.

Sobre isso, Hung et al (2010) alertaram de que crianças que possam ter osteopenia em comprometimento não identificável ao exame de raios-x podem estar sendo negligenciadas, recomendando a adoção da rotina de mensurar a fosfatase alcalina precocemente, na terceira semana de vida para prever o risco da osteopenia da prematuridade com maior sensibilidade.

Outras formas de identificação de sinais antes do diagnóstico podem ser uma opção. Litmanovitz et al (2007) em estudo que propôs uma modalidade de exercício para estimular o desenvolvimento ósseo em prematuros referiu não haver encontrado alterações em marcadores bioquímicos embora tenha identificado alterações ósseas ao ultra-som quantitativo. Os autores não observaram alterações quanto à fosfatase alcalina, o que pode indicar que isoladamente esta não é capaz de identificar precocemente a reabsorção óssea e que outros marcadores devam ser adotados conjuntamente.

Segundo Bozzetti et al (2009) valores de fosfatase alcalina acima de 900 IU/L, quando combinada com valores de fosfato sérico abaixo de 1,8 mmol/L alcançam 100% de sensibilidade e 70% de especificidade para o diagnóstico de baixa densidade óssea, mas entre os valores preditivos para a normalidade e os valores previstos para essa proposta de diagnóstico há um intervalo imenso de crianças não tratadas em risco de desenvolver doenças ósseas na infância ou na idade adulta.

Ao abordarmos a prevenção da forma como expusemos nesse estudo não estamos visando exclusivamente casos diagnosticados de osteopenia da prematuridade e sim a ampliando o escopo de ação, na tentativa de propor a proteção das crianças vulneráveis através da prevenção, mesmo entre as que apresentem riscos de condições brandas da doença óssea. Leunissen et al (2009) descreveram após estudo de coorte em população adulta que,

mais importante do que o peso ao nascimento para o desenvolvimento de doença metabólica óssea é o ganho de peso na infância, reforçando a idéia de que essa condição desfavorável e de risco pode ser compensada por ações que reduzam a desvantagem do nascimento prematuro, reforçando a prevenção secundária como ação prioritária.

A fosfatase alcalina apresentou-se também em nossos resultados com correlação positiva com o fósforo, indicando adequação da proporção entre os dois minerais na dieta.

De acordo com Demarini (2005), a concentração sérica de fósforo é dependente da concentração deste na dieta e da proporção entre o cálcio e fósforo. Além disso, os rins assumem papel importante para a manutenção dos níveis de fósforo séricos, visto que reabsorvem em torno de 90% do fósforo filtrado. Por esse motivo, em recém-nascidos, os níveis séricos desse mineral se mantêm estáveis caso a dieta seja equilibrada e a função de absorção intestinal esteja preservada, visto que os rins excretam muito pouco fósforo nessa idade pela baixa filtração glomerular.

Catache e Leone (2001) associaram a dificuldade de mineralização óssea à deficiência desse mineral, referindo que a insuficiência de fósforo sérico mesmo entre crianças que recebem suplemento poderia justificar a ocorrência simultânea de ganho de peso e redução do conteúdo mineral ósseo. Por outro lado esses autores não acreditam que o fósforo possa ser indicador da osteopenia da prematuridade. Assumem que, apesar de o baixo nível de fósforo sérico concorrer diretamente para as alterações fisiopatológicas, esse não seria bom preditivo para a identificação da doença.

Awad et al (2010), no entanto, observou correlação positiva entre altos valores da fosfatase alcalina e baixos níveis de cálcio. Nesse estudo, os autores compararam grupo que receberam nutrição parenteral com e sem suplementação de fósforo. Apesar de os níveis de cálcio e fósforo séricos terem permanecido iguais entre os dois grupos - provavelmente pela alta capacidade de reabsorção renal do fósforo e da reabsorção óssea - houve aumento

significativo da fosfatase alcalina e da relação Ca/creatinina urinária no grupo que não foi suplementado. Além disso, os autores observaram baixo conteúdo mineral ósseo através do exame absorciometria por duplo raio-x nesse grupo, associado a aumento da fosfatase alcalina, o que demonstra elevada atividade de absorção óssea.

Quanto à excreção renal do cálcio associada à baixos valores de fósforo sérico, Aiken et al (1989), estudando diferentes concentrações de fósforo para a mesma concentração de cálcio ofertada via nutrição parenteral em prematuros, observou que a infusão de baixas concentrações de fósforo resultaram em hipercalcúria, baixa retenção de cálcio e fósforo, e alterações séricas que foram detectadas apenas cinco dias após o início do experimento, indicando que pode haver a princípio, a manutenção dos valores séricos as custas da reabsorção óssea, mas que não se mantém prolongadamente. Esse conhecimento pode justificar também a correlação negativa que observamos em nosso estudo entre os dias de permanência sob ventilação mecânica (VM) e o cálcio mensurado na sexta semana de vida.

Em um primeiro momento seria natural associarmos à ventilação mecânica necessidades nutricionais aumentadas, considerando a presença de maior morbidade clínica, e a dificuldade de ofertar nutrientes, representada pela restrição do volume de líquidos e da oferta de nutrição parenteral, embora em nosso estudo essa correlação entre a nutrição parenteral e baixos níveis de cálcio sérico não tenha ocorrido.

De fato, Catache e Leon (2001) referem como um dos fatores de risco para o desenvolvimento da doença óssea metabólica qualquer condição que, no período neonatal, adie ou dificulte a nutrição do recém-nascido, e o uso da ventilação mecânica é elemento que concorre para a dificuldade da alimentação em volume ideal. O uso de diuréticos, comumente adotado em doenças respiratórias do recém-nascido é também associado à dificuldade de mineralização óssea, visto que aumenta as taxas de excreção renal de cálcio e potássio,

reduzindo os valores séricos e aumentando a reabsorção óssea com o objetivo de restabelecer o equilíbrio sérico do mineral (Demarini, 2005).

Nossos resultados, contudo, mostram relação entre o cálcio sérico apresentado na sexta semana de vida com o tempo de permanência total sob ventilação mecânica, demonstrando haver o efeito tardio da alta permanência em respiração artificial sobre os níveis de cálcio sérico.

Possivelmente esse resultado está associado à baixa capacidade de absorção intestinal do cálcio entre as crianças que permaneceram por maior tempo sob ventilação mecânica. Os recém-nascidos incluídos em estudo, no momento da avaliação que ocorreu após desmame da VM, estavam recebendo dieta via enteral, mas tardiamente em relação às outras que permaneceram menor tempo sob VM e suas condições de morbidade podem ter acentuado a dificuldade de absorção de nutrientes.

Outra possibilidade que justificaria menores níveis de cálcio sérico seria baixos valores de 1,25diidroxivitamina D, reduzindo a absorção intestinal do cálcio, provocada por deficiência nutricional e baixos níveis de fósforo que estimulariam a excreção de cálcio via renal (Narendra et al, 2001).

Para Demarini (2005), o maior responsável pela retenção e conseqüente conteúdo de cálcio no corpo humano é a absorção intestinal. O autor ressalta a essencialidade da vitamina D no processo e ainda que aproximadamente 60% do cálcio ingerido é absorvido. Esse autor prevê também a possibilidade da desmineralização e hiper calciúria causada pela imobilização, que, por estar associada à ventilação mecânica também pode ter interferido nos valores de cálcio sérico em nossos resultados para as crianças sob VM prolongada.

A ventilação mecânica e todas as condições já descritas que a acompanham, ocorrendo quase exclusivamente nas primeiras semanas de vida pode ser considerado como fator de risco para o desenvolvimento da osteopenia (Kurl et al, 2000).

Hung et al (2010) referiram que as três primeiras semanas de vida seriam decisivas para a formação óssea entre crianças prematuras e que qualquer condição que interfira nesse processo, como complicações clínicas ou a dificuldade de nutrir adequadamente podem resultar em desenvolvimento da osteopenia.

Litmanovitz et al (2007) corroboram com Hung et al (2010), em que a maior perda óssea entre recém-nascidos prematuros ocorre nas primeiras 4 semanas de vida, avaliada pelo US quantitativo. Esses autores alertam para o fato de que as alterações bioquímicas podem ocorrer muito antes de as alterações estruturais nos ossos poderem ser notadas. Por isso, são necessárias a realização de pesquisas que permitam, através de maior conhecimento, elaborar protocolos de intervenção visando à saúde óssea em todos os ciclos da vida.

Rohana et al (2007) observaram associação entre a morbidade clínica e o conteúdo mineral ósseo, encontrando ainda coincidência entre a presença de maior morbidade com a menor idade gestacional. Em nosso estudo não observamos correlação positiva entre permanência em ventilação mecânica ou em nutrição parenteral e valores sugestivos de reabsorção óssea entre os grupos.

Quanto à correlação positiva que observamos em nossos resultados entre valores de cálcio e fósforo, confirmamos os dados relatados pela maioria dos estudos e o avaliamos como uma condição adequada para favorecer a qualidade de desenvolvimento ósseo entre as crianças analisadas.

Os baixos níveis de cálcio apresentados logo após o nascimento e que perduram por aproximadamente nos primeiros dias de vida, encontram-se em equilíbrio após a primeira semana do nascimento, mantendo altos valores durante toda a infância com a finalidade de manter o desenvolvimento ósseo acelerado que ocorre nesse período. Os níveis de fósforo, contudo, aumentam nos primeiros dias de vida, provavelmente devido à alta reabsorção renal

e permanece em valores mais altos do que em adultos durante toda a infância, acompanhado a variação descrita para o cálcio (Catache e Leon, 2001).

Como em nosso estudo as mensurações foram realizadas a partir da quarta semana de vida, os valores entre o cálcio e o fósforo já eram correspondentes. A correlação positiva entre os valores de cálcio e fósforo sérico evidencia que a nutrição esteve proporcionalmente adequada quanto a esses minerais no momento da coleta da amostra, favorecendo a absorção intestinal, a disponibilidade sérica e a retenção em níveis adequados para garantir o desenvolvimento ósseo (Rigo et al, 2007). Segundo Trindade (2005) e Bozzetti et al (2009). A relação de aproximadamente 2:1 entre o cálcio e fósforo nos ossos favorece a formação da hidroxiapatita em processo descrito na mineralização óssea, e por isso o controle da oferta desses minerais nessa proporção já está estabelecida na rotina clínica dos serviços há muitos anos. Por esse motivo, para crianças com risco de desenvolverem doenças do metabolismo ósseo há a necessidade de controle tanto da oferta dos minerais quanto dos valores séricos, que é também resultado da absorção intestinal e renal (Catache e Leon, 2001).

Sobre a abordagem nutricional há extensa variedade de estudos e publicações sobre as vantagens e desvantagens de diferentes tipos de dieta e que fogem do objetivo desse estudo, mas é importante ressaltar que proporção ótima de cálcio e fósforo sérico é indispensável à formação óssea no recém-nascido prematuro. Além disso, é importante considerar que a oferta adequada, isoladamente, não garante os valores séricos que encontramos em nosso estudo. Há também o envolvimento de hormônios como o paratormônio, 1,25-vitamina D e calcitonina nesse processo e que não foram avaliados.

A correlação entre a disponibilidade de cálcio e fósforo é necessária para que ocorra a deposição dos minerais na matriz óssea. Níveis baixos de fósforo já foram descritos na literatura por diversos autores como sinais de risco para o desenvolvimento da osteopenia da prematuridade (Catache e Leon, 2001; Ashmeade et al, 2007). Considerando a dificuldade

quanto à oferta dos minerais, da absorção e aproveitamento destes para a formação óssea entre prematuros, o estímulo motor pode ser um elemento que favoreça a retenção e deposição dos minerais nos ossos, mesmo em quantidades séricas disponíveis aquém do que é ideal (Trindade, 2005; Rigo et al, 2007).

Desse modo, mesmo em condições de desvantagem nutricional com relação às crianças nascidas de termo, os bebês prematuros poderiam desenvolver melhor ossificação, pois apresentariam demandas ósseas mecânicas causadas pelos estímulos. O exercício tem sido abordado em vários estudos recentes como medida de prevenção a ser realizada em todas as crianças prematuras nascidas até 32 semanas de idade gestacional em condições de estabilidade clínica (Catache e Leoni, 2001; Demarini, 2007).

Assim, a partir deste estudo, observamos a correlação negativa entre peso ao nascimento e fosfatase alcalina e entre o tempo em ventilação mecânica e cálcio sérico, demonstrando a vulnerabilidade dessas crianças ao desenvolvimento de doença óssea metabólica, indicando a necessidade de acompanhamento nutricional e a prescrição de fisioterapia para a realização dos exercícios com o objetivo de aumentar a massa óssea precocemente. A dosagem dos níveis de fósforo sérico na sexta semana de vida foi correlacionada positivamente à fosfatase alcalina, sugerindo que a mensuração do fósforo sérico na sexta semana possa auxiliar na identificação das crianças que devam ser acompanhadas com maior atenção da equipe, tanto no sentido da realização e interpretação dos exames bioquímicos de rotina quanto na abordagem “terapêutica-preventiva”.

Não foram observadas nessa amostra correlações entre a variação de peso e do perímetro cefálico com a fosfatase alcalina.

Referências

- Abrams, S.A. (2007) In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D. *Am J Clin Nutr*, 85: 604S-607S.
- Aiken, C.G., Sharewood, R.A., Kenney, I.J., Furnell, M., Lenney, W. (1989). Mineral balance studies in sick preterm intravenously fed infants during the first week after birth. A guide to fluid therapy. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 355: 1-59.
- Ashmeade, T., Pereda, L., Chen, M., Carver, J.D. (2007). Longitudinal measurements of bone status in preterm infants. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 20(3):415-424.
- Awad, H.A., Farid, T.M., Khafagy, S.M., Nofal, F.I. (2010) Bone mineral content measurement by DEXA scan in preterm neonates receiving total parenteral nutrition with and without phosphorus supplementation. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 13(18): 891-895.
- Backström, M.C., Kouri, T., Kuusela, A. (2000). Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. *Acta Paediatr*, 89(7):867-873.
- Ballard, J.L., Khoury, J.C., Wedig, K., Wang, L., Eilers-Walsman, B.L., Lipp, R. (1991). New Ballard score expanded to include extremely premature infants. *Journal of Pediatrics*, 119: 417-423.
- Bozzetti, V., Tagliabue, P. (2009) Metabolic bone disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. *Italian Journal of Pediatrics*, 35(20): 1-8.
- Catache, M., Leone, C.R. (2001). Análise crítica dos aspectos fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos da doença metabólica óssea em recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr*, 77(S1): s53-s62.
- Chan, G.M., Armstrong, C., Moyer-Mileur, L., Hoff, C. (2008) Growth and bone mineralization in children born prematurely. *Journal of Perinatology*, 28: 619-623.
- Demarini, S. (2005) Calcium and phosphorus nutrition in preterm infants. *Acta Paediatr Suppl*, 94(449): 87-92.
- Eliakim, A., Nemet, D., Friedland, O., Dolfín, T., Regev, R.H. (2002) Spontaneous activity in premature infants affects bone strength. *J Perinatol*, 22:650-652.
- Frost, H.M. (1987) The mechanostat: A proposed pathogenic mechanism of osteoporoses and the bone mass effects of mechanical and non-mechanical agents. *Bone Miner*, 2:73-85.
- Glass, E.J., Hume, R., Hendre, G.M.A., Strange, R.C., Forfar, J.O. (1982) Plasma alkaline phosphatase activity in rickets of prematurity. *Archives of Disease in Childhood*, 57:373-376.

- Hovi, P, Andersson, S; Järvenpää, A.L.; Eriksson, J.G. Strang-Karlsson, S et al. (2009) Decreased bone mineral density in adults born with very low birth weight: a cohort study. *PLoS Med*, 6(8): e1000135.
- Hung, Y., Chen, P., Jeng, S., Hsieh, C., Peng, S.S., Yen, R., Chou, H., Chen, C., Tsao, P., Hsieh, W. (2010). Serial measurement of serum alkaline phosphatase for early prediction of osteopaenia in preterm infants. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 47: 134-139.
- Kurl, S., Heinonen, K., Lämsimies, E. (2003) Pre-and-post-discharge feeding of very preterm infants: impact on growth and bone mineralization. *Clin Physiol Funct Imaging*, 23(4): 182-189.
- Land, C., Schoenau, E. (2008) Fetal and postnatal bone development: reviewing the role of mechanical stimuli and nutrition. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 22(1):107-118.
- Leunissen, R.W. Stijnen, T., Hokken- Koelega, A.C. (2009). Influence of birth size on body composition in early adulthood: the programming factors for growth and metabolism (PROGRAM) – study. *Clin Endocrinol*, 70(2): 245-251.
- Litmanovitz, I., Dolfen, T., Arnon, S., Regev, R.H., Nemet, D., Eliakim, A. (2007). Assisted exercise and bone strength in preterm infants. *Calcif Tissue Int*, 80: 39-43.
- Massaro, A.N., Hammad, T.A., Jazzo, B., Aly, H. (2009). Massage with kinesthetic stimulation improves weight gain in preterm infants. *J Perinatol*, 29(5):352-357.
- McDevitt, H., Tomlinson, C., White, M.P.; Ahmed, S.F. (2005) Quantitative ultrasound assessment of bone in preterm and term neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 90: F341-F342.
- Miller, M.E. (2003). The bone disease of preterm birth: a biomechanical perspective. *Pediatr Res*, 53: 10-15.
- Narendra, A.; White, M.P., Rolton, H.A., Alloub, Z.I., Wilkinson, G., Mccoll, J.H., Beattie, J. (2001) Nephrocalcinosis in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 85:207-213
- Rigo, J., Pieltain, C., Salle, B., Senterre, J. (2007). Enteral calcium, phosphate, and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta Paediatrica*, 96: 969-973.
- Rohana, J., Rasmawati, J., Zulkifli, S.Z. (2007) Risk factors associated With low bone mineral content in very low birth weight infants. *Singapore Med J*, 48(3):191-194.
- Rubinacci, A., Moro, G.E., Boehm, G., De Terlizzi, F., Moro, G.L., Cadossi, R. (2003) Quantitative ultrasound for the assessment of osteopenia in preterm infants. *Eur J Endocrinol*, 149(4): 307-315.
- Santos, M.L.M., Souza, L.A., Batiston, A.P., Palhares, D.B. (2009) Efeitos de técnicas de desobstrução brônquica na mecânica respiratória de neonatos prematuros em ventilação pulmonar mecânica. *Rev Bras Ter Intensiva*, 21 (2): 183-189.

- Schulzke, S., Trachsel, D.(2006). Physical activity programs for the prevention of osteopenia in preterm infants. *Cochrane Neonatal Group Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2.
- Shiff, Y. Eliakim, A., Shainkin-Kestenbaum, R. (2001). Measurement of bone turnover markers in premature infants. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 14: 389-395.
- Shott, S. (1990). Statistics for health professionals. London: W.B. Saunders Company.
- Staichen, J.J., Tsang, R.C., Greer, F.R., Hu, M., Hug, G. (1981). Elevated serum 1,25-dihydroxyvitamin D concentration in rickets of very low birth weight infants. *Pediatr*, 99(2): 293-298.
- Shrivastava, A., Lyon, A., McIntosh, N.(2000). The effect of dexamethasone on growth, mineral balance and bone mineralization in preterm infants with chronic lung disease. *Eur J Pediatr*, 159:380-384.
- Teitelbaum, J.E., Rodriguez, R.J., Ashmeade, T.L., Yaniv, I., Osuntokun, B.O. Hudome, S., Fanaroff, A. (2006) Quantitative ultrasound in the evaluation of bone status in premature and full-term infants. *J Clin Densitom*, 9(3):358-362.
- Trindade C.E.P.(2005) Importância dos minerais na alimentação do pré-termo extremo. *J Pediatr*, 81: S43-S51.

4. CONCLUSÃO

1. O uso da bolsa elástica foi benéfico para recém nascidos prematuros com idade gestacional menor que 30 semanas com início a partir da quarta semana de vida e com permanência de pelo menos três semanas por quatro horas ao dia, estimulando a formação e evitando o remodelamento ósseo.

2. Valores de osteocalcina significativamente aumentados para o grupo bolsa após o experimento denotam atividade osteoblástica com conseqüente formação óssea.

3. Valores aumentados de 1,25-diidroxivitamina D no grupo controle após o experimento denotam reabsorção óssea, confirmada pelo aumento significativo do mesmo marcador para esse grupo ao início e ao final do estudo.

4. A dosagem de 1,25-dihidroxivitamina D e de osteocalcina parece ser um bom marcador para a identificação do desenvolvimento ósseo em crianças prematuras abaixo de 30 semanas.

5. A utilização da bolsa não interferiu no tempo de permanência no ambiente hospitalar e no ganho de peso percentual.

6. Houve correlação negativa entre peso ao nascimento e fosfatase alcalina e entre o tempo em ventilação mecânica e cálcio sérico

7. A dosagem dos níveis de fósforo sérico na sexta semana de vida foi correlacionada positivamente à fosfatase alcalina

8. Não foram observadas correlações entre a variação de peso e do perímetro cefálico com a fosfatase alcalina sérica.

REFERÊNCIAS

- Abrams, S.A. (2007) In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D. *Am J Clin Nutr*, 85: 604S-607S.
- Aiken, C.G., Sharewood, R.A., Kenney, I.J., Furnell, M., Lenney, W. (1989). Mineral balance studies in sick preterm intravenously fed infants during the first week after birth. A guide to fluid therapy. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 355: 1-59.
- Aly, H., Moustafa, M.F., Hassanein, S.M., Massaro, A.N., Amer, H.A., Patel, K. (2004). Physical activity combined with massage improves bone mineralization in premature infants: a randomized trial. *J Perinatol*, 24:305-309.
- Ashmeade, T., Pereda, L., Chen, M., Carver, J.D. (2007). Longitudinal measurements of bone status in preterm infants. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 20(3):415-424.
- Awad, H.A., Farid, T.M., Khafagy, S.M., Nofal, F.I. (2010) Bone mineral content measurement by DEXA scan in preterm neonates receiving total parenteral nutrition with and without phosphorus supplementation. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 13(18): 891-895.
- Backström, M.C., Kouri, T., Kuusela, A. (2000). Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. *Acta Paediatr*, 89(7):867-873.
- Ballard, J.L., Khoury, J.C., Wedig, K., Wang, L., Eilers-Walsman, B.L., Lipp, R. (1991). New Ballard score expanded to include extremely premature infants. *Journal of Pediatrics*, 119: 417-423.
- Bozzetti, V., Tagliabue, P. (2009) Metabolic bone disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. *Italian Journal of Pediatrics*, 35(20): 1-8.
- Catache, M., Leone, C.R. (2001). Análise crítica dos aspectos fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos da doença metabólica óssea em recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr*, 77(S1): s53-s62.
- Chan, G.M., Armstrong, C., Moyer-Mileur, L., Hoff, C. (2008) Growth and bone mineralization in children born prematurely. *Journal of Perinatology*, 28: 619-623.
- Demarini, S. (2005) Calcium and phosphorus nutrition in preterm infants. *Acta Paediatr Suppl*, 94(449): 87-92.
- Fewtrell, M.S., Prentice, A., Jones, S.C., Bishop, N.J., Stirling, D., Buffenstein, R., Lunt, M., Cole, T.J., Lucas, A. (1999) Bone mineralization and turnover in preterm infants at 8-12 years of age: The effect of early diet. *J Bone Miner Res*, 14(5):810-820.
- Fewtrell, M.S., Willians, J.E., Singhal, A., Murgatroyd, P.R., Fuller, N., Lucas, A. (2009) Early diet and peak bone mass: 20 year follow-up of a randomized trial of early diet in infants born preterm. *Bone*, 45(1): 142-149.

- Glass, E.J., Hume, R., Hendre, G.M.A., Strange, R.C., Forfar, J.O.(1982) Plasma alkaline phosphatase activity in rickets of prematurity. *Archives of Disease in Childhood*, 57:373-376.
- Hovi, P, Andersson, S; Järvenpää, A.L.; Eriksson, J.G. Strang-Karlsson, S et al. (2009) Decreased bone mineral density in adults born with very low birth weight: a cohort study. *PLoS Med*, 6(8): e1000135.
- Hung, Y., Chen, P., Jeng, S., Hsieh, C., Peng, S.S., Yen, R., Chou, H., Chen, C., Tsao, P., Hsieh, W.(2010). Serial measurement of serum alkaline phosphatase for early prediction of osteopaenia in preterm infants. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 47: 134-139.
- Kislal, F.M., Dilmen, U.(2008) Effect of different doses of vitamin D on osteocalcin and deoxypyridinoline in preterm infants. *Pediatr Int*, 50 (2): 204-207.
- Kurl, S., Heinonen, K., Länsimies, E. (2003) Pre-and-post-discharge feeding of very preterm infants: impact on growth and bone mineralization. *Clin Physiol Funct Imaging*, 23(4): 182-189.
- Land, C., Schoenau, E.(2008) Fetal and postnatal bone development: reviewing the role of mechanical stimuli and nutrition. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 22(1):107-118.
- Leunissen, R.W. Stijnen, T., Hokken- Koelega, A.C. (2009). Influence of birth size on body composition in early adulthood: the programming factors for growth and metabolism (PROGRAM) – study. *Clin Endocrinol*, 70(2): 245-251.
- Litmanovitz, I., Dolfín, T., Friedland, O., Arnon, S., Regev, R.H., Shainkin-Kestenbaum, R., Lis, M., Eliakim, A.(2003). Early physical activity intervention prevents decrease of bone strength in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 112: 15-19.
- Litmanovitz, I., Dolfín, T., Arnon, S., Regev, R.H., Nemet, D., Eliakim, A.(2007). Assisted exercise and bone strength in preterm infants. *Calcif Tissue Int*, 80: 39-43.
- McDevitt, H., Tomlinson, C., White, M.P.; Ahmed, S.F. (2005) Quantitative ultrasound assessment of bone in preterm and term neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 90: F341-F342.
- Moyer-Mileur L.J., Brunstetter, V., McNaught, T.P., Gill, G., Chan, G.M.(2000) Daily physical activity program increase bone mineralization and growth in preterm very low birth weight infants. *Pediatrics*, 106:1088-1092.
- Narendra, A.; White, M.P., Rolton, H.A., Alloub, Z.I., Wilkinson, G., Mccoll, J.H., Beattie, J.(2001) Nephrocalcinosis in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 85:207-213
- Nemet, D., Dolfín, T, Litmanovitz, I. Shainkin-Kestenbaum, R., Lis M., Eliakim, A. (2002). Evidence for exercise-induced bone formation in premature infants. *Int J Sports Med*, 23: 82-85.

- Ng, P.C., Lam, C.W.K., Wong, G.W.K., Lee, C.H., Cheng, P.S., Fok, T.F., Chan, I.H.S., Wong, E., Cheung, K., Lee, S.Y.(2002). Changes in markers of bone metabolism during dexamethasone treatment for chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 86:F49-F54.
- Rauch,F., Schoenau,E. (2002). Sketetal development in premature infants: a review of bone physiology beyond nutricional aspects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 86: F82-F85.
- Rigo, J., Pieltain, C., Salle, B., Senterre, J. (2007). Enteral calcium, phosphate, and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta Paediatrica*, 96: 969-973.
- Rohana, J., Rasmawati, J., Zulkifli, S.Z.(2007) Risk factors associated With low bone mineral content in very low birth weight infants. *Singapore Med J*, 48(3):191-194.
- Rubinacci, A., Moro, G.E., Boehm, G., De Terlizzi, F., Moro, G.L., Cadossi, R. (2003) Quantitative ultrasound for the assessment of osteopenia in preterm infants. *Eur J Endocrinol*, 149(4): 307-315.
- Salle, B.L., Delvin, E.E., Lapillonne, A., Bihop, N.J., Glorieux, F.H.(2000) Perinatal metabolism of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71: 1317S-1324S.
- Santos, M.L.M., Souza, L.A., Batiston, A.P., Palhares, D.B. (2009). Efeitos de técnicas de desobstrução brônquica na mecânica respiratória de neonatos prematuros em ventilação pulmonar mecânica. *Rev Bras Ter Intensiva*, 21 (2): 183-189.
- Schanler, R.J., Burns, P.A., Abrams, A.A., Garza, C. (2005) Bone mineralization outcomes in human milk-fed preterm infants. *Pediatr Res*, 31:583-586.
- Shott, S. (1990) Statistics for health professionals. London: W.B. Sauders Company.
- Shrivastava, A., Lyon, A., McIntosh, N.(2000). The effect of dexamethasone on growth, mineral balance and bone mineralization in preterm infants with chronic lung disease. *Eur J Pediatr*, 159:380-384.
- Specker, B. (2004) Nutrition influences bone development from infancy through toddler. *J Nutr*, 134(3): 691S-695S.
- Teitelbaum, J.E., Rodriguez, R.J., Ashmeade, T.L., Yaniv, I., Osuntokun, B.O. Hudome, S., Fanaroff, A. (2006) Quantitative ultrasound in the evaluation of bone status in premature and full-term infants. *J Clin Densitom*, 9(3):358-362.
- Trindade C.E.P.(2005) Importância dos minerais na alimentação do pré-termo extremo. *J Pediatr*, 81: S43-S51.
- Van der Wiel, H.E. (1993) The influence of mechanical factors on the skeleton. Thesis. Amsterdam: *Free University Amsterdam*.
- Vignochi, C., Miura, E., Canani,L.H.(2008). Effects of motor physical therapy on bone mineralization in premature infants: a randomized controlled study physical therapy for bone mineralization in premature infants. *Journal of Perinatology*, 28: 624-631.

Vignochi, C., Teixeira, P.P., Nader, S.S. (2010). Effect of aquatic physical therapy on pain and state of sleep and wakefulness among stable preterm newborns in neonatal intensive care units. *Rev Bras Fisioter*, 14(3): 214-220.

APENDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA

Título do Projeto: AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO MOTORA DIÁRIA SOBRE O REMODELAMENTO ÓSSEO EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS

Pesquisador Responsável: Lais Alves de Souza Bonilha

Este projeto tem o **objetivo de avaliar os efeitos do exercício no desenvolvimento dos ossos do recém-nascido prematuro**. Os bebês prematuros que nascem com o peso menor que 1500gramas têm maior risco de desenvolver uma doença denominada osteopenia da prematuridade, que pode resultar em fragilidade e fraturas ósseas. Alguns estudos científicos têm descrito que essas crianças prematuras têm benefícios em realizar os exercícios que objetivam a estimulação motora do bebê. Os benefícios citados incluem maior ganho de peso e menor risco de desenvolver a osteopenia da prematuridade. Estamos realizando um estudo que pretende esclarecer qual seria a melhor forma de estimular essas crianças para alcançarmos os melhores resultados.

Para tanto será necessário realizarmos os seguintes procedimentos:

As crianças farão parte de um dos dois grupos explicados abaixo:

1. Os recém-nascidos serão posicionados de modo confortável pela fisioterapeuta. A posição será o decúbito ventral, ou seja, com a barriga encostada na cama, as pernas e braços dobrados e a cabeça em linha reta, levemente virada para o lado. Essa posição ajuda o bebê a respirar melhor e ajuda também no seu desenvolvimento.
2. Os recém nascidos serão colocados em bolsas de tecido com a cabeça para fora. Essa bolsa é feita de algodão e tecido elástico, permitindo que a criança se movimente dentro dela como se estivesse envolvida pelo útero materno. Os cuidados médicos e da enfermagem podem ser realizados normalmente pela abertura que existe na parte da frente da bolsa.

Nenhuma das duas técnicas utilizadas é um procedimento novo. Na rotina do hospital utilizamos essa forma de posicionamento durante o cuidado da criança. A bolsa de tecido elástico foi confeccionada para substituir a contenção do bebê que é feito com lençóis ou cueiros, conhecido por “charutos”.

Não poderemos escolher o grupo em que a criança participará, porque o tipo de atendimento que ela irá receber será escolhido por sorteio.

Os cuidados relativos ao controle da infecção hospitalar serão adotados conforme a indicação da comissão de infecção hospitalar do Hospital Universitário.

Todas as crianças serão alimentadas e medicadas conforme a necessidade delas e as decisões do médico responsável. A pesquisa não altera as rotinas médicas ou da enfermagem.

Serão copiados do prontuário da criança informações como o peso e o comprimento, o tipo do alimento que recebe, e os resultados dos exames de cálcio, magnésio e fósforo, que já são realizados como rotina em uma UTI neonatal, os dias que a criança ficou respirando com a ajuda de aparelhos.

Será necessário coletar uma amostra de sangue da criança para realizar os exames de cálcio ionizado, 1,25 dihidroxi-vitamina D, osteocalcina, calcitonina e paratormônio, que são importantes para avaliar o desenvolvimento dos ossos do bebê. Esse exame não é feito pelo laboratório do Hospital Universitário e será feito em um outro laboratório da cidade de Campo Grande-MS. O sangue será colhido no leito da criança pelo médico responsável no mesmo momento e com a mesma seringa da coleta dos exames de rotina e depois o sangue será separado e levado para o outro laboratório.

As crianças internadas na UTI neonatal tem a necessidade de fazer exames de raio X em algum momento da internação. Será utilizada uma dessas imagens para observar o desenvolvimento dos ossos.

A família da criança não terá qualquer gasto em participar dessa pesquisa. Todos os exames e o atendimento da fisioterapia não têm custos para os familiares e também para o Sistema Único de Saúde. Os exames que não são realizados como rotina serão custeados pela pesquisadora.

Todas as informações serão dadas aos participantes em qualquer momento da pesquisa. O participante pode perguntar o que quiser para a pesquisadora responsável e pode reconsiderar sua participação no estudo, desistindo em qualquer momento.

É possível ao participante desistir de participar da pesquisa a qualquer momento sem ter que oferecer explicações e nem ele nem a criança terão qualquer prejuízo no atendimento que está sendo oferecido na UTI neonatal e no atendimento ambulatorial após a alta hospitalar.

As informações que serão anotadas durante a pesquisa não serão divulgadas com o nome ou registro das crianças ou dos familiares. Em nenhum momento será identificado o participante da pesquisa, nem mesmo quando forem apresentados os resultados do estudo.

Não existe risco de lesão nas crianças que participarem dos grupos. Os bebês prematuros já recebem atendimento de fisioterapeutas como uma rotina em UTI neonatal e sabe-se que este atendimento é benéfico para a criança. A bolsa, de algodão, é confortável e também não oferece qualquer risco ou desconforto.

A coleta de sangue não ocorrerá exclusivamente para a pesquisa. Será aproveitado o momento da coleta de sangue para os exames de controle do bebê. O volume de sangue a ser utilizado é de 3 ml em cada avaliação, sendo realizadas duas avaliações durante o estudo.

O sangue coletado para os exames serão utilizados exclusivamente para a finalidade descrita nesse termo.

A prematuridade é uma condição que inspira cuidados especiais, considerando-se a imaturidade da criança prematura. Considerando-se essa questão, a profissional responsável pela pesquisa será a única pessoa que realizará os procedimentos descritos neste estudo, sendo necessário informar que a mesma já exerce essa função em cuidados de bebês prematuros há no mínimo seis anos.

Os benefícios que a criança poderá ter será o de ter avaliado cuidadosamente o desenvolvimentos dos seus ossos, porque é comum entre os bebês prematuros que ocorra alguma alteração, que pode ser corrigida com medicamentos se soubermos da existência de anormalidades logo no início.

Não haverá indenização ao participante da pesquisa, considerando que não há riscos de lesões provocadas durante a realização desta.

Esse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será impresso em duas vias, devendo o pesquisador e o participante da pesquisa ficar cada um com uma via.

Após ler e receber explicações sobre a pesquisa, e ter meus direitos de:

1. Receber resposta a qualquer pergunta e esclarecimento sobre os procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados à pesquisa;
2. Retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo;
3. Não ser identificado e ser mantido o caráter confidencial das informações relacionadas à privacidade.

Declaro estar ciente do exposto e desejar que meu filho ou filha _____ participe da pesquisa.

Campo Grande, _____ de _____ de 2009.

Nome do responsável: _____

Assinatura: _____

Eu Laís Alves de Souza Bonilha declaro que forneci todas as informações referentes ao projeto ao responsável.

_____ Data: ___/___/___.

Telefone: 8428. 3121

APENDICE 2