

GEOVANY RAFAEL BISOL

Características clínicas e marcadores bioquímicos
preditores da doença metabólica óssea em recém-nascidos
pré-termo de uma instituição hospitalar pública do Brasil

CAMPO GRANDE

2018

GEOVANY RAFAEL BISOL

Características clínicas e marcadores bioquímicos
preditores da doença metabólica óssea em recém-nascidos
pré-termo de uma instituição hospitalar pública do Brasil

Dissertação de mestrado 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
mestre

Orientador: Prof. Dr. Durval Batista Palhares

CAMPO GRANDE

2018

FOLHA DE APROVAÇÃO

GEOVANY RAFAEL BISOL

Características clínicas e marcadores bioquímicos
preditores da doença metabólica óssea em recém-nascidos
pré-termo de uma instituição hospitalar pública do Brasil.

Dissertação de mestrado 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
mestre

Resultado _____

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

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Durval Batista Palhares

Prof.^a Dra. Laís Alves Souza Bonilha

Prof. Dr. Débora Marchetti Chaves Thomaz

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho em especial à minha amada esposa Andrea (Preta) e às minhas lindas filhas Carolina (Big) e Laura (Lola) e a todos que, me em algum período, me ajudaram a chegar nesse momento tão importante do meu crescimento pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

A minha família, em particular à minha esposa Andrea que esteve ao meu lado em todos os momentos de ansiedade e incertezas no desenvolvimento desse trabalho.

Aos meus pais “dona” Ana e “seu” Gentil, por não medirem esforços em me ajudar quando necessitei de seu apoio.

Ao Dr. Durval Batista Palhares, pelas orientações e por principalmente ter acreditado e proporcionado a oportunidade de realização do trabalho.

A Dra. Laís Alves de Souza Bonilha, pela paciência e ajuda imprescindível para a realização do trabalho.

Não poderia de deixar de agradecer às pessoas que me auxiliaram em todos os momentos desse curso, e cada um com as suas devidas importâncias na primeira fase dessa dissertação.

Aos membros das Equipes de Neonatologia dos hospitais participantes, médicos, enfermeiros, técnicos, farmacêuticos e integrantes, mas em especial aos fisioterapeutas, Mariane, Gerusa, Douglas, e à fonoaudióloga Letícia.

Ao Dr. Além-Mar B. Gonçalves, do Instituto de Física da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, pela disponibilidade e participação ativa nos testes de nosso instrumento.

As acadêmicas, Fernanda Teixeira Furlan e Thaila Beatriz Araújo Souza do curso de fisioterapia da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, pela ajuda fundamental nos procedimentos realizados na primeira pesquisa.

Aos colegas da Faculdade Unigran Capital, pelo apoio e suporte para o desenvolvimento do trabalho, em especial ao Dr. Brunno Elias Ferreira, pelo incentivo e questionamentos necessários, as coordenadoras Me. Edméia Pacheco de Oliveira e a Me. Cintia Alves de Souza Pereira, pela parceria habitual e ao Me. Willian Eiji Miyagi pela ajuda final, enfim a todos da instituição pelo incentivo e compreensão oferecida.

Por fim, a todos aqueles que, direta ou indiretamente, de algum modo, me auxiliaram para que esse sonho fosse concretizado.

Muito obrigado!

"Friendship is everything.

Friendship is more than talent, It is more than the government

It is almost the equal of Family."

Don Vito Corleone

The Godfather

LISTA DE TABELAS.

Tabela 1: Caracterização dos RNPT em números para cada percentil do estado nutricional por momento de coleta.....	35
Tabela 2: Caracterização dos RNPT em números para cada percentil do perímetro cefálico por momento de coleta.....	36
Tabela 3: Caracterização dos RNPT em números para cada percentil do comprimento por momento de coleta.....	36
Tabela 4: Média de dias de internação em relação à faixa de peso ao nascimento, sexo e IG ao nascimento.....	38
Tabela 5: Mediana de peso, FA, Ca e P de 25 e 26 semanas de IG pelas coletas em IGC.....	39
Tabela 6: Mediana de peso, FA, Ca e P de 27 e 28 semanas de IG pelas coletas em IGC.....	40
Tabela 7: Mediana de peso, FA, Ca e P de 29, 30 e 31 semanas de IG pelas coletas em IGC.....	40
Tabela 8: Valores individuais pela idade gestacional e sexo dos RNPT em relação ao ganho de peso (g) e fosfatase alcalina acima 600(U.L/dia) entre os momentos das semanas de idade gestacional corrigidas (IGC).....	44

LISTA DE FIGURA E GRÁFICOS.

Figura 1: Caracterização geral da seleção dos prontuários para a pesquisa...	34
Figura 2: Média de peso ao nascimento dos RNPT de muito baixo peso em relação a IG.....	37
Figura 3: Correlação da dispersão dos 71 recém-nascidos pelo peso e tempo de internação.....	38
Figura 4: Comportamento das medianas para a FA pelas IGC nos grupos de 25-28 semanas e 29-31 semanas de IG.....	41
Figura 5: Comportamento das medianas para o Ca pelas IGC nos grupos de 25-28 semanas e 29-31 semanas de IG.....	42
Figura 6: Comportamento das medianas para o P pelas IGC nos grupos de 25-28 semanas e 29-31 semanas de IG.	42
Figura 7: Média de velocidade de ganho de peso (g) pela fosfatase alcalina dos RNPT com fosfatase acima de 600 (UI.L/dia) nos grupos de 25 a 28 semanas.....	43
Figura 8: Média de velocidade do ganho de peso (g) pela fosfatase alcalina dos RNPT com fosfatase acima de 600 (UI.L/dia) nos grupos de 29 a 31 semanas.....	43

LISTA DE ABREVIATURA

AAP	Academia Americana de Pediatria
Ca	Cálcio
DMO	Doenças Metabólicas ósseas
FA	Fosfatase Alcalina
GH	Hormônio do Crescimento
IG	Idade Gestacional
IGC	Idade Gestacional Corrigida
P	Fósforo
PTH	Hormônio da Paratireoide
RNPT	Recém Nascido Pré-termo
RNT	Recém Nascido Termo
DEXA	Densitometria por dupla emissão de raios X

SUMÁRIO

1. Introdução.....	11
2. Revisão de Literatura.....	14
2.1. Crescimento e mineralização óssea intrauterina.....	14
2.2. Doença Metabólica Óssea.....	16
2.3. Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo e muscular.....	20
2.3.1. Fosfatase alcalina.....	20
2.3.2. Cálcio e fosforo.....	21
2.3.3. Vitamina D.....	22
2.4. Tratamento da Doença Metabólica Ósseas.....	23
2.4.1. Nutrição e suplementação no RNPT.....	23
2.4.2. Efeitos da carga mecânica na mineralização.....	25
2.4.3. Fisioterapia motora e metabolismo ósseo.....	26
2.5. Curva de Crescimento – Fenton.....	27
3. Objetivos.....	30
4. Metodologia.....	31
4.1. Delineamento.....	31
4.2. Amostra e critérios de seleção.....	31
4.3 4.3. Local de coleta de dados.....	31
4.4. Instrumentos de coleta de dados.....	32
4.5. Análises dos prontuários.....	32
4.6. Considerações éticas.....	32
4.7. Análises estatísticas.....	33
5. Resultados.....	34
6. Discussão.....	45
7. Conclusão.....	54
8. Referências.....	55

1. Introdução

A prematuridade representa o nascimento de uma criança ainda imatura e com necessidades diferenciadas dos recém-nascidos que nascem a termo, entre 38 e 42 semanas. As características do bebê prematuro o tornam singular quanto às suas necessidades e, conseqüentemente, quanto aos cuidados ofertados pelas equipes de saúde nos diversos serviços, visando minimizar e evitar complicações futuras advindas dessa condição, incluindo riscos à saúde que podem se estender da infância à vida adulta, como a doença metabólica óssea (EMBLETON & WOOD, 2014).

Para a garantia de um crescimento físico e um desenvolvimento neuropsicomotor adequado, o médico neonatologista, com o intuito da diminuição dos fatores de risco importantes na determinação do aparecimento de doenças, designa uma grande importância à nutrição pós-natal desses prematuros, pois uma desnutrição fetal pós-natal já tem sido considerada em trabalhos epidemiológicos como fatores no aparecimento de doenças como a diabetes, hipertensão e cardiopatias na fase adulta (TRINDADE, 2005).

Uma dieta bem balanceada contendo doses suficientes de teor calórico, proteína e sais minerais, com as quantidades e proporções adequadas e osmolaridade apropriada é essencial para que o recém-nascido pré-termo de baixo, muito baixo e extremo baixo peso possa ter seu crescimento e desenvolvimento aprimorado. Assim a obtenção dessas fontes via leite humano acrescidos de suplementos especiais tem se tornado mais disponível no Brasil nos últimos anos, fornecendo uma concentração de nutrientes adequada, sem ultrapassar as capacidades digestivas dessas crianças (GONÇAVES et al. 2009).

A dinâmica do crescimento no RNPT pode estar diretamente ligada a intercorrências clínicas, assim caracterizada por uma queda, seguida de uma recuperação do peso no recém-nascido pré-termo (RNPT) sua intensidade e duração desta fase são inversamente proporcional à idade gestacional. É esperado que na terceira semana de vida a velocidade máxima de crescimento seja alcançada, sendo essa evolução paralela a um crescimento intra-uterino,

porém em algumas situações esses parâmetros na composição corporal não consegue acompanhar um crescimento similar de um bebê nascido a termo não lhes permitindo as mesmas condições de crescimento, assim nesta recuperação é percebido que essa evolução ocorre primeiramente com o perímetro cefálico, seguido do comprimento e por fim pelo peso (PONTES, 2006).

O desenvolvimento do esqueleto fetal na gestação é caracterizado por precursores cartilagosos com ossificação progressiva, em ação metabólica direcionada pelo hormônio do crescimento (GH) e o hormônio da paratireoide (PTH), citocinas e vitaminas (A,D,C). Por esse motivo, condições como lesão placentária crônica, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intrauterino e corioamnionite, baixa oferta vascular e nutricional, podem estar associadas ao aumento do risco para a ocorrência de doenças metabólicas ósseas (DMO) potencialmente associadas à diminuição do transporte de fosfato ao feto no útero materno (RUSTICO, CALABRIA, GARBER, 2014).

Figueras-Aloy et al. (2014) propõem o termo doença metabólica óssea da prematuridade para englobar diversas condições associadas à hipomineralização óssea, desde a mais leve alteração até condições graves, com presença de fraturas, incluindo nesse termo a osteopenia da prematuridade, onde os distúrbios metabólicos são evidentes através das concentrações séricas de fosfatase alcalina (FA) , fósforo (P), cálcio (Ca), hormônio paratireoide (PTH) e vitamina D. Cerca de 23% dos recém-nascidos com peso de nascimento abaixo de 1500g e em 55% dos que nasceram com peso abaixo de 1000g, e que não receberam algum tipo de suplemento no leite ou fórmulas com teores elevados de fosforo (P) e cálcio (Ca) apresentam alterações nesses marcadores (CATACHE & LEONE, 2001).

Nessa condição, pode-se também definir a doença óssea da prematuridade por uma diminuição do conteúdo mineral ósseo resultante da falta de ingesta adequada de cálcio e fósforo na vida extrauterina, demonstrando que, além da falta de aporte de nutrientes pela condição intrauterina, a baixa atenção ao aporte nutricional adequado durante o

acompanhamento das crianças prematuras também pode ser considerado risco para o desenvolvimento da doença (PALHARES, 2017). Além da ingestão inadequada destes nutrientes, medicamentos diuréticos, esteroides e a imobilização podem contribuir para o desenvolvimento desta patologia.

Outros fatores de risco associados à doença são o tempo de nutrição parenteral total (NPT), intolerância à fórmula ou leite humano suplementado com conteúdo mineral elevado, terapêutica de esteroides pós-natais em longo prazo e a displasia broncopulmonar, principalmente se o tratamento incluir o uso de diuréticos (VIGNOCHI, 2011).

Estudos relatam a incidência da doença óssea da prematuridade desde a década de 1980, e a sua diminuição é percebida principalmente pelos avanços nos cuidados nutricionais, uso de fortificantes de leite humano e fórmulas comerciais para lactentes (VISWANATHAN et al., 2014).

Tendo como principal população de risco os recém-nascidos com baixo peso ao nascer, a DMO é observada entre 16% a 40% dos neonatos com muito baixo peso (<1500g) e extremamente baixo peso (<1000) ao nascimento. Englobando os termos osteopenia e raquitismo da prematuridade em condições mais graves, esta pode ser definida como uma diminuição do conteúdo ósseo em relação à esperada mineralização do esqueleto do neonato para sua idade gestacional, sendo estas observadas por exames de imagem em conjunto com alterações bioquímicas (RUSTICO, CALABRIA, GARBER, 2014).

Mutlu et al. (2014) discutem que o aumento das taxas de sobreviventes entre os lactentes de baixo peso ao nascer fez com que houvesse o aumento da atenção sobre o problema da redução do conteúdo mineral ósseo, classificando-o como osteopenia, com ou sem a presença de raquitismo no bebê. Os autores corroboram com outras referências da literatura quanto à importância dos fatores nutricionais e biomecânicos no desenvolvimento da doença óssea da prematuridade e que a sua incidência está diretamente ligada a idade gestacional e peso ao nascer, revelando uma variação da incidência entre 30% e 50% para lactentes com o peso abaixo de 1000g ao nascimento.

O entendimento de como se dá esse acompanhamento, através dos prontuários, com os valores dos marcadores bioquímicos pelas equipes de saúde nos primeiros anos de vida, especificamente para as crianças em condição de maior risco, e em locais onde a densitometria óssea não seja acessível para o diagnóstico mais preciso, pode ajudar a evitar o desenvolvimento de doenças ósseas futuras, utilizando de medidas simples como a prescrição da suplementação alimentar e acompanhamento do crescimento desse recém-nascido pré-termo.

Revisão de Literatura

2.1. Crescimento e mineralização óssea intrauterina

Osteogênese é o processo de formação óssea a partir de células chamadas osteoblastos que, junto com a matriz óssea, são de suma importância na formação desse novo tecido. Dois processos, nomeados de ossificação intramembranosa e endocondral, apresentando três etapas, estão envolvidas na osteogênese: síntese de matriz orgânica extracelular, mineralização da matriz, levando à formação óssea, e, por fim, remodelação do osso pelo processo de reabsorção e reforma (KINI & NANDEESH, 2012).

Em artigo de revisão sobre o desenvolvimento do esqueleto em prematuros, Rauch & Schoenau (2002) afirmaram que, no processo fisiológico da mineralização, a incorporação de minerais, tais como Ca e P, ocorre nas matrizes ósseas orgânicas, após sintetizadas e depositadas por osteoblastos. O conteúdo de minerais pode resultar no aumento da densidade mineral óssea e também no aumento no tamanho do osso, espessamento do córtex ou trabéculas ósseas, ou síntese de novas trabéculas, sendo esses processos a representação da formação de um tecido ósseo novo.

Nos bebês pré-termo, há um risco maior e significativo do desenvolvimento de conteúdo mineral ósseo ser menor do que na criança nascida a termo, motivado pelo fornecimento inadequado de cálcio e fósforo (Ca-P), pois durante a gestação, há a transferência ativa placentária dessas substâncias ao feto, induzindo um acréscimo mineral elevado durante o último trimestre da gestação. Os níveis médios de Ca incorporados com 26 semanas

de idade gestacional chegam a 120 mg/kg/dia, com 36 semanas a 130-140 mg/kg/dia e de 36 a 38 semanas de 150-155 mg/kg/dia. O aumento da massa óssea do feto entre a vigésima quarta e trigésima quinta semana de gestação passa de 5 para 30g, sendo responsável por 80% da produção no terceiro trimestre gestacional (CHRISTIMANN *et al*, 2016; VIGNOCHI, 2011).

Um dos principais reguladores do transporte de cálcio para os ossos está relacionado ao hormônio paratireoideiano (PTH), na sua conversão de 1,25-dihidroxitamina D [1,25 (OH) 2D], a forma ativa de vitamina D, a partir de seu precursor 25-hidroxitamina D [25 (OH) D] promovendo o fluxo de cálcio através da placenta. Embora haja suspeita de que o processo ativo da transferência do fósforo seja mediado em parte pelo PTH, ainda não estão claramente compreendidos esses processos, o resultado final é que quase 80% da transferência do Ca e P ocorrem principalmente a partir da 24ª semana de gestação até o nascimento. Assim, com a diminuição dos níveis plasmáticos de Ca, a atuação do PTH induz aumento da reabsorção do cálcio ósseo, promovendo a hipercalcemia e a diminuição da reabsorção do fosfato nos rins, resultando em hipofosfatemia. No tecido ósseo o PTH estimula a reabsorção e liberação subsequente de cálcio e fosfato no sangue (RUSTICO, CALABRIA, GARBER, 2014). A elevada concentração de calcitonina sérica favorece a deposição mineral, e a liberação dos fatores de crescimento semelhantes a insulina tipo 1 (IGF-I) estimula o crescimento do tecido ósseo, e altos níveis de estrogênio circulando no sangue materno, também favorecem a mineralização, resultando em um aumento na formação óssea e ganhos no conteúdo mineral no terceiro trimestre de gestação (VIGNOCHI, 2011).

King-woon & Pak-cheung (2005), relacionam variadas abordagens terapêuticas disponíveis na literatura para evitar disfunções do desenvolvimento ósseo entre as crianças prematuras. Uma delas sugere que o uso de estradiol pós-natal e a terapia de reposição de progesterona pode prevenir a osteopenia em recém-nascidos prematuros, baseados na observação da exposição do feto a altos níveis hormonais da fonte materna. Os autores ainda citam um estudo piloto observacional em que substituiu a suplementação de cálcio e fósforo por estradiol e progesterona em lactentes e obtiveram um acréscimo de conteúdo

mineral ósseo. Porém, ensaios controlados e randomizados subsequentes não demonstram qualquer benefício na retenção de cálcio e fósforo e na mineralização óssea dos lactentes submetidos a esse tratamento.

Outra abordagem terapêutica são as intervenções manuais, que podem atenuar o impacto negativo do nascimento prematuro na formação óssea. Nessa proposta o movimento cinestésico das extremidades do bebê gera um aumento linear no crescimento e na mineralização óssea, podendo ser resultante da redução de hormônios envolvidos com fatores estressantes. A estimulação tátil, como a massagem infantil, pode diminuir os marcadores hormonais para o estresse com efeitos negativos nos ossos, como cortisol e epinefrina. Outros estudos também demonstraram resultados positivos da estimulação tátil neonatal em modelos animais com roedores, como o aumento da força óssea e a melhora da sua arquitetura (HALEY et al, 2011).

Bonilha (2011), relatou que, num protocolo de exercícios descritos por Moyer-Mileur et al (2000), a movimentação passiva das articulações dos membros inferiores e superiores, dentro das limitações articulares, gerando leve compressão articular ao final da extensão e flexão, houve efeito protetor na perda óssea e maior desenvolvimento deste tecido na população de recém-nascidos prematuros, quando confrontados ao grupo controle, especialmente nos que tinham ao nascimento muito baixo peso.

2.2. Doença Metabólica Óssea

O termo doença metabólica óssea foi proposto como uma alternativa para englobar as diversas formas de desenvolvimento ósseo aquém do considerado saudável, e nesse conceito estão contidas as mais variadas formas de alterações, desde a hipomineralização, passível de reversão com medidas simples, até o raquitismo, osteopenia, osteomalácia e complicações como fraturas ósseas (REHMAN & NARCHI, 2005). Caracterizada por uma falha na mineralização, a osteomalácia leva ao acúmulo de matriz óssea não mineralizada, diminuindo o teor mineral e resultando em um osso mais “macio”. A mineralização defeituosa da cartilagem da placa de crescimento e suas consequências morfológicas podem ser descritas como o “raquitismo”, sendo

as características esqueléticas observadas como deformidades do tórax, características varo e valgo em ossos longos, amolecimento dos ossos e crânio. A falta de mineralização leva a uma diminuição da densidade e do conteúdo mineral ósseo que radiologicamente são clássicas demonstrações do raquitismo e melhor vistas nas extremidades distais de rádio, ulna, tíbia e porção distal do fêmur (LAND & SCHOENAU, 2008).

Ainda sobre a conceituação de termos envolvidos na DMO, Vignochi (2011) afirmou que alterações de mineralização em recém-nascidos são denominadas de osteopenia da prematuridade, termo este utilizado para diferenciar um quadro onde a hipomineralização óssea é constatada no desenvolvimento neonatal. Osteopenia é tratada como a precursora da osteoporose, que é definida como a redução na massa óssea, afetando a base estrutural com a diminuição da espessura ou número de trabéculas e/ou a diminuição da espessura do córtex ósseo. Deste modo, como não há uma definição reconhecida de osteoporose na pediatria, não pode se diagnosticá-la em crianças apenas pela relação da distribuição estatística da densidade mineral óssea. Sendo assim, a osteoporose do ponto de vista do médico pediatra está presente quando essa estabilidade óssea não se adapta às exigências mecânicas, por uma massa inadequadamente baixa (osteopenia) podendo ocorrer fraturas por traumas pequenos. Por fim, uma redução do volume da massa óssea na ausência de defeitos na mineralização define-se osteopenia; e a redução da massa óssea com ossos mal mineralizados, na ocorrência de defeito da mineralização, osteomalácia (LAND & SCHOENAU, 2008).

Em prematuros com idade gestacional inferior a 31 semanas, o conteúdo mineral ósseo pode chegar a 50% dos que nasceram a termo, e alguns autores consideram que há incidência da doença metabólica óssea em aproximadamente 55% em recém-nascidos com peso inferior a 1.000 g e de 23% aos que nascem com peso inferior a 1.500g, podendo levar a fraturas em 24% dos casos. Dependendo da oferta nutricional, a incidência de doença metabólica óssea fica em torno de 40% entre bebês em aleitamento materno

exclusivo, em 20% no aleitamento misto e em 16% entre os que recebem fórmulas especiais (CATACHE & LEONE, 2001; QUINTAL, 2014).

Sendo assim, os fatores de risco para a doença da metabólica óssea da prematuridade foi resumido por Nallagonda, Nallagonda e Deorukhkar (2017), da seguinte forma: prematuridade extrema, peso ao nascimento inferior a 1500 gramas, bebês com alimentação predominante de aleitamento materno, uso de diuréticos em alça (por exemplo, furosemida), utilização de esteroides, administração de metilxantina (por exemplo, cafeína), ocorrência de enterocolite, atraso no estabelecimento de alimentação entérica, nutrição parenteral prolongada, icterícia de colestase, intestino curto, falta de estimulação mecânica, pobre nutrição materna, sepse, acidose, patologia cerebral, condições neuromusculares, displasia broncopulmonar, (provavelmente pelo tratamento que associa diurético e esteroides e sedação associada à ventilação mecânica).

Com relação às condições intrauterinas que podem influenciar negativamente a dinâmica da formação óssea, Harrast & Kalkwarf (1998) afirmam que algumas situações clínicas podem resultar em uma baixa massa óssea ao nascimento, como mães com diabetes dependentes de insulina e o atraso do crescimento intrauterino, em razão da redução da transferência de minerais pela placenta.

Namgung e Tsang (2000), afirmaram que o metabolismo ósseo fetal pode ser influenciado por alterações no metabolismo da vitamina D, sendo essa essencial para a homeostase mineral e adequada mineralização óssea. A falta dessa substância na gestação pode prejudicar o metabolismo mineral materno e, por consequência, o feto, na transferência placentária de cálcio (Ca). Estudos demonstram que variações sazonais de 25-hidroxivitamina D em mulheres grávidas e em seus recém-nascidos lactentes podem levar a um retardo do crescimento intrauterino e a efeitos adversos na aparência de centros de ossificação em neonatos.

O consumo de álcool e o tabagismo materno também representam risco, pois estão associados à menor concentração de cálcio e PTH no sangue

materno, vasoconstrição dos vasos uteroplacentários e atraso do crescimento intrauterino, menor peso e ossificação fetal (VIGNOCHI, 2011).

Geralmente a doença metabólica óssea é assintomática na maioria dos bebês, por isso a triagem é a forma ideal de se realizar o diagnóstico e prevenção de condições clínicas graves. Esse procedimento é baseado num conjunto de critérios definidos por manifestações clínicas, achados radiológicos, marcadores bioquímicos e medições no conteúdo mineral ósseo.

O distúrbio da mineralização óssea engloba estados de hipomineralização, osteopenia da prematuridade e raquitismo da prematuridade em casos mais avançados, podendo gerar escoliose, deformidades articulares e fraturas não traumáticas nos primeiros anos de vida (VIGNOCHI, 2011; REHMAN & NARCHI, 2015).

Considerando-se que as manifestações clínicas e radiológicas ocorrem apenas nas formas mais avançadas da doença e que mensurações do conteúdo ósseo dependem de equipamentos de alta densidade tecnológica, os marcadores bioquímicos representam ferramenta útil no manejo clínico, com a intenção de identificar crianças com maior risco de desenvolver formas graves da doença durante a primeira infância. Alguns marcadores são utilizados para inferir o conteúdo e a densidade mineral óssea, como o nível de cálcio (Ca) sérico, a concentração de fosforo (P), correlacionados com a doença metabólica óssea (DMO) e a fosfatase alcalina (FA) sérica, associada a osteopenia, pois seus índices elevados indicam aumento da atividade celular óssea. Assim, o diagnóstico da DMO no pré-termo é sugerido geralmente pelos baixos níveis de P séricos associados aos elevados níveis de FA (REHMAN & NARCHI, 2015).

Outra forma utilizada para o diagnóstico da doença metabólica óssea é por meio de exames de imagem. O DEXA (Densitometria por dupla emissão de raios X) é considerado hoje como o padrão ouro para a mensuração da massa óssea em adultos, e para os bebês prematuros esse método ainda está em validação, sendo muito sensível a mudança do conteúdo mineral ósseo e densidade, podendo predizer riscos de fraturas. O RX simples pode indicar a

osteopenia da prematuridade através da detecção de ossos finos, fraturas recentes ou fraturas em fase de consolidação, porém é necessário que haja entre 20% e 40% de diminuição óssea para que os sinais sejam identificados através desse exame. O ultrassom quantitativo demonstra como um método simples, não invasivo e de baixo custo para relacionar medidas das estruturas ósseas com a densidade, sendo a tíbia um bom local para o exame, com referências para crianças de termo e pré-termo (PALHARES, 2017).

A deficiência de substratos nutricionais, pode estar relacionada a uma pior condição em relação as DMO. O leite humano não suplementado, fórmulas infantis projetadas para bebês nascidos a termo, com a inclusão daquelas baseadas em aminoácidos e à base de soja, geralmente não contém uma quantidade suficiente de cálcio e fósforo para satisfazer as necessidades da mineralização óssea dos bebês prematuros em sua plenitude. Assim, fórmulas inadequadas de alimentação do pré-termo seria um fator limitante no crescimento ósseo (ABRAMS, 2013).

2.3. Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo e muscular

Um fenômeno que está presente em nossas vidas, a remodelação óssea, é essencial para o esqueleto e à sua preservação. A reabsorção, seguida de formação óssea por ciclos constantes e orquestrados pelas células do tecido ósseo são, em situações fisiológicas, eventos acoplados e interdependentes, que inserem osteoclastos, osteoblastos e osteócitos, resultando assim em ganhos ou perdas ósseas, dependendo do predomínio de um agente sobre o outro. Uma avaliação dinâmica dos marcadores bioquímicos séricos como cálcio, fósforo e fosfatase alcalina têm sido utilizados para uma precoce detecção da osteopenia da prematuridade (SARAIVA & LAZARETTI-CASTRO, 2002; KING-WOON & PAK-CHEUNG, 2005).

2.3.1. Fosfatase alcalina

O limiar da fosfatase alcalina (FA) é uma alternativa como guia do tratamento da doença metabólica óssea se avaliada periodicamente. Estudos

relatam que um pico dessa substancia em valor maior que 900 mg/dL demonstrou, com 88% de sensibilidade e 71% de especificidade, a baixa densidade óssea em prematuros, confirmada pelo exame de imagem DEXA na idade corrigida de 3 meses. Assim, valores combinados da fosfatase alcalina (>500) e baixa densidade mineral óssea (<0,068 g/cm²) podem predisser o desenvolvimento de DMO para a prematuridade (LEE *et al*, 2017). Podendo, portanto, ser utilizada como um marcador do turnover ósseo, a fosfatase alcalina total tem sido frequentemente usada para a identificação da osteopenia. Níveis elevados, em valores acima de 750 UI/L estão associados a osteopenia grave em crianças pré-termo (KING-WOON & PAK-CHEUNG, 2005).

Lee, J. *et al* (2017), demonstraram que o fosfato baixo, prolongado entre 2 e 3 semanas pós-parto, associado a alta FA entre a 4 e 5 semanas pós-parto estão correlacionadas com a diminuição da densidade mineral óssea, observada pelo DEXA em bebês de extremo baixo peso. A fosfatase alcalina é sugerida como medida alternativa na triagem precoce para o risco e consequente suplementação mineral para a prevenção da DMO. Evidências sugerem que a FA elevada é um marcador acessível e clinicamente útil para prevenção do risco de desenvolvimento de osteopenia e raquitismo.

2.3.2. Cálcio e fosforo.

A homeostase do cálcio e do fósforo é uma função dependente de hormônios, vitamina D e ingestão alimentar, além da absorção intestinal, crescimento e reabsorção óssea, e excreção urinária (PORTALE, 1999), o PTH regula o metabolismo mineral e a homeostase esquelética através da sua ação nas células alvo dos ossos e rins, a ativação da síntese do calcitriol via estimulações de atividades renais de 25 (OH) D3-1-alfa-hidroxilase e o 1,25 (OH) 2 vitamina D, com a presença do PTH, aumenta o estímulo sobre uma reabsorção de cálcio e excreção de fósforo no rim e a reabsorção óssea de cálcio. (BOZZETTI & TAGLIABUE, 2009).

Em bebês prematuros o conteúdo mineral ósseo é inicialmente apropriado para a idade gestacional do nascimento, mas não aumentará

adequadamente, acompanhando a necessidade do seu desenvolvimento se não for tratada, podendo resultar em sinais físicos e radiológicos de raquitismo da prematuridade. A deficiência de cálcio e fósforo no período pós-natal é uma das principais causas de alterações ósseas, seja ela provinda da incapacidade de tolerar e absorver a alimentação enteral adequada ou da ingestão mineral deficiente quanto ao baixo teor de cálcio e fósforo. No final dos anos 80, a introdução de minerais na dieta materna resultou em diminuição de 30% a prevalência de osteopenia da prematuridade (KOVACS, 2015). Fórmulas orais especiais ou preparações parenterais contendo altos teores dessas substâncias (cálcio e fósforo) corrigem a desmineralização óssea e permitem o desenvolvimento esquelético normal na criança RNPT (LEE *et al*, 2017; CHAN, *et al*. 2008).

Assim, nos recém-nascidos pré-termo, alguns marcadores bioquímicos podem ficar alterados, denunciando a deficiência mineral, como a hipofosfatúria e hipercalciúria, que são observados como antecedentes das alterações séricas e radiológicas. As concentrações urinárias de cálcio e fósforo dependem de uma interação complexa entre ingesta, absorção e função renal nos RNPT, sendo recomendada a análise urinária destes íons, como método de determinação para a suplementação, com o objetivo de melhoria do conteúdo mineral ósseo e diminuição da incidência da doença metabólica óssea (QUINTAL, *et al.*, 2014).

2.3.3. Vitamina D.

Envolvida no metabolismo de cálcio e fosfato no osso, intestino e rins, a 0,25 diidroxivitamina D está associada à integridade muscular, prevenção do câncer e respostas imunes inatas e adquiridas. Pertencente a uma superfamília de receptores nucleares de hormônios esteroides, mostrou-se regular tanto na transcrição gênica quanto em respostas rápidas como aberturas dos canais de Ca e absorção intestinal (YOSHIDA& STERN, 2012).

A partir de 2008, a Academia Americana de Pediatria (AAP) passou a recomendar uma dose de 400 UI/dia de vitamina D para lactentes a termo com a finalidade de garantir valores séricos de 25 (OH) D maiores que 50 mol/L e

assim evitar o raquitismo entre crianças deficientes em vitamina D. Na população de bebês prematuros extremo, em 2013, a política da AAP sugeriu a ingestão de 200 – 400 UI/dia de vitamina D em um período inicial, e ao atingir alimentação entéricas total e pesando mais que 1500g, a dose deve ser aumentada para 400 UI/dia (VISWANATHAN, 2014). Na deficiência da Vitamina D pode ocorrer uma alteração na diferenciação dos osteoblastos, gerando aumentos desproporcionais nos níveis de fosfatase alcalina, que são achados em casos de ocorrência de osteomalácia (VIEIRA, 1999).

2.4. Tratamento da Doença Metabólica Ósseas

2.4.1. Nutrição e suplementação no RNPT.

O tratamento da doença óssea inclui a garantia da ingestão de minerais na forma de suplementação, o monitoramento de fosfato sérico, da reabsorção tubular urinária de fosfato, cálcio, índice de creatinina e níveis de fosfatase alcalina para orientar na substituição de fosfato e cálcio, além da adição de vitamina D. O uso regulado dos medicamentos que contribuem para o desenvolvimento do quadro, tais como diuréticos, cafeína e esteroides, devem ser analisados quanto à relação entre o custo e o benefício (RUSTICO, CALABRIA, GARBER, 2014).

A principal medida de prevenção da doença óssea da prematuridade está centrada na provisão nutricional enteral ou parenteral adequadas, particularmente quanto à ingestão de fósforo e cálcio, e de pequenos períodos de atividade física quando o bebê está em alimentação enteral adequada (SHARP, 2007).

Para o bebê prematuro, a nutrição adequada tem como finalidade a melhoria da mineralização óssea. No entanto, essa não oferece a igualdade da oferta intrauterina de nutrientes, assim, para se obter a formação óssea extrauterina adequada faz-se necessária a similaridade na oferta dos nutrientes de cálcio (Ca) e fósforo (P), correspondente ao terceiro trimestre da gestação. Por isso um retardo na introdução da ingesta desses nutrientes, seja por questões de patologias associadas ou de volume limitado da dieta, pode

influenciar no desenvolvimento da doença metabólica óssea (VIGNOCHI, 2011).

Independente da idade gestacional é recomendado o uso de fórmulas projetadas para prematuros ou leite humano complementados com suplementos em quase todos os bebês com peso de nascimento menor que 2000g. Para essas fórmulas projetadas ou leite humano suplementado, nos Estados Unidos, o padrão da ingesta fornece de 180 a 220 mg/kg/dia de cálcio e aproximadamente a metade dessa quantidade de fósforo, levando essa proporção ideal de 2:1 (ABRAMS, 2013).

Com objetivo de não apenas manter níveis séricos normais, mas de igualar os valores de acumulação de cálcio e fósforo aos níveis uterinos, a suplementação é essencial para fornecer a ingestão mineral adequada, pois o leite humano não suplementado no volume de 180 a 200 ml/d proporciona apenas 1/3 do acúmulo de cálcio e fósforo do útero materno (LAND & SCHOENAU, 2008). A recomendação da Academia Americana de Pediatria diz que as fórmulas para os RNPT precisam conter de 140 a 160mg de cálcio/100kcal, algo em torno de 200 a 250mg/kg/dia de cálcio e 95 a 108mg de fósforo/100kcal, contabilizando algo em torno de 150 a 170 mg/kg/dia e ainda uma ingesta de vitamina D com 400UI (GONÇALVES et al. 2009).

Bozzetti & Tagliabue (2009) descreve as recomendações de acordo com autores da ingesta de cálcio, fósforo e vitamina D onde para a sociedade europeia de gastroenterologia pediátrica a ingesta de cálcio deve ser administrada entre 70 a 140mg/kg/dia e a de fósforo representada entre 50 a 90mg/kg/dia e vitamina D em 800 a 1600 UI/dia, já para o escritório de pesquisas em ciências da vida da sociedade americana de ciências da nutrição a ingesta deve ficar entre 150 e 200 mg/kg/dia e 100 e 130 mg/kg/dia de cálcio e fósforo respectivamente, além da vitamina D com uma recomendação de 90 a 225 UI/kg/dia.

Rigo et al. (2007) em sua conclusão do artigo considera que se assegura uma mineralização adequada com uma diminuição do risco de fratura e sintomas clínicos da osteopenia uma ingesta de 100 a 160 mg/kg/dia de

cálcio e 60 a 90mg/kg/dia de fósforo e entre 800 a 1000 UI de vitamina D são os valores recomendados.

A constituição desses suplementos e fórmulas apresenta uma grande variabilidade de conteúdo relacionado à administração do cálcio e fósforo por kg/peso/dia, assim dentre as mais diversas opções fornecidas que haja um aumento na retenção dos minerais e por consequência mineralização óssea, a relação mais adequada está em 2:1 na avaliação da biodisponibilidade do sal de cálcio e a quantidade de fósforo empregada, desta forma vale ressaltar que a suplementação de Ca e P no leite humano eleva a quantidade de cálcio retido no recém-nascido pré-termo (TRINDADE, 2005).

Assim, mesmo em condições consideradas ótimas quanto à ingesta, algumas crianças ainda desenvolvem DMO, especialmente em condições de doenças críticas, e podem requerer suplementação mineral mais direcionada com cálcio e / ou fósforo, com estratégias de alimentação mais agressivas, destinadas a promover o crescimento e evitar o estado catabólico, como a introdução precoce de suplementação de proteína em nutrição parenteral e alimentação enteral, comuns nas unidades de terapia intensiva neonatal. Apesar da nutrição enteral completa, a suplementação e/ou fortificação do leite humano ainda se faz necessária para se alcançar uma ingestão adequada à criança prematura, o que pode ser também conseguido através do uso de multivitamínicos ou suplementos de vitamina D (RUSTICO, CALABRIA, GARBER, 2014).

Nesta relação do tratamento profilático, Palhares (2017), orienta em seu livro manual de neonatologia que os RNPT podem iniciar com nutrição parenteral quando não há condições de se realizar a alimentação enteral, em relação ao tratamento profilático, o fornecimento na nutrição parenteral seria uma proporção de 1,7:1 para uma melhor mineralização óssea. Já em condições clínicas de nutrição enteral se dá preferencialmente pelo leite humano, quando atingir em torno de 100 mL/kg/dia, pode-se adicionar o suplemento FM 85 (Nestlé), na proporção de 1 g/20mL de leite humano.

Deve-se lembrar de que dependendo da suplementação empregada ao RNPT, a quantidade de cálcio que for administrada deve ser descontado o conteúdo do leite humano suplementado ou da fórmula e ser oferecido o fosfato tricálcico em um período de a cada 6 horas. (PALHARES, 2017).

2.4.2 Efeitos da carga mecânica na mineralização

Um poderoso estimulador da formação óssea e crescimento corresponde à tensão mecânica. Vários estudos demonstraram que a atividade física aumenta a densidade óssea em crianças, adolescentes e adultos, enquanto o contrário, a inatividade física, pode resultar em reabsorção e diminuição da densidade mineral óssea. Um mecanismo regulatório chamado 'mechanostat' é favorecido pela tensão transmitida ao osso e a sua consequente formação é diretamente proporcional ao grau de tensão e de carga aplicada ao sistema esquelético, e por isso a movimentação ativa influencia diretamente na formação da massa óssea. Assim, períodos prolongados de internação sem estimulação física podem contribuir para a desmineralização óssea (LITMANOVITZ *et al*, 2003; MORENO, FERNANDES, GUERRA, 2011).

A intervenção motora precoce pode facilitar o desenvolvimento motor e minimizar os danos causados pelo ambiente das unidades de internação, resultando em impacto significativo na diferenciação das fibras musculares e, conseqüentemente, no desenvolvimento da tonicidade e da postura dos bebês prematuros. Estudos demonstram que crianças nascidas com baixo peso e que participaram de programas de intervenções precoces, apresentaram melhorias em seu desenvolvimento neuromuscular e esquelético, além do desenvolvimento funcional dos movimentos, sugerindo que a atividade pode ser útil para diminuição do risco de osteopenia em lactentes prematuros, com aumento da massa óssea e do peso do bebê (VALIZADEH, *et al*, 2017).

2.4.3 Fisioterapia motora e metabolismo ósseo

Programas de atividade física mostraram que há uma redução do risco de fraturas e perda óssea em adultos, em crianças e na idade neonatal, havendo também sugestões de que a atividade física ajuda a promover a

densidade mineral óssea, entre os cuidados das crianças prematuras, a utilização de protocolos de intervenção mínima é desejável e utilizado como rotina, visando manter a estabilidade clínica e minimizar o estresse, lesões e infecções, mas em contrapartida a inatividade pode representar uma estimulação inadequada ao metabolismo ósseo (SCHULZKE, *et al.* 2014). Exercícios diários com compressões leves, em movimentos de extensão ou flexão das articulações, de modo passivo resultou em aumento do peso corporal, do comprimento do osso do antebraço, da área óssea e do conteúdo mineral ósseo (KING-WOON, PAK-CHEUNG, 2005).

A fisioterapia objetiva minimizar o decréscimo mineral ósseo predominante nas primeiras semanas de vida de crianças prematuras, e a alternância postural está entre os métodos que visam evitar disfunções tônicas, o desenvolvimento fisiológico do tecido ósseo, a tonicidade muscular e a movimentação ativa (MORENO, FERNANDES, GUERRA, 2011).

Com o uso da massagem, pode-se perceber um ganho de peso, aumento significativo dos níveis séricos de cálcio e do PTH, este que tem mostrado influência nos processos de reabsorção e formação óssea, assim é aconselhado esse procedimento em bebês estáveis e com peso mínimo de 600g ao nascimento (ALY *et al.* 2004; MORENO, FERNANDES, GUERRA, 2011).

Outro estudo explana que um programa de estimulação motora, específico para evitar o desenvolvimento da DMO, passou a ser indicado nas unidades de terapia intensivas, contendo exercícios de mobilização passiva, baseados em flexões e extensões com leve compressão em cada articulação do esqueleto apendicular, movimentando-se cinco vezes cada articulação. Como sessões durante 4 semanas, pode-se observar maior ganho de peso, diferença quanto a densidade e conteúdo mineral ósseo, aumentos dos marcadores da formação óssea e reflexo da atividade osteoclástica (MOYER-MILEUR *Et. al.* 2000; MORENO, FERNANDES, GUERRA, 2011).

2.5. Curva de Crescimento – Fenton.

Desvios no crescimento fetal, tanto para ganhos ou perdas, geram consequências para a família durante a gestação e no parto, e para as crianças, não só nos primeiros momentos de vida, mas em algumas situações ao longo da vida. As classificações de acordo com o peso e idade auxiliam o médico em relação aos riscos de morbimortalidade neonatal e problemas de desenvolvimento futuros (BALLARD, 1991).

Um dos fatores que influenciam a incidência do recém-nascido possuir o baixo peso ao nascer é o grau de desenvolvimento da população avaliada, cerca de 30 a 75% dos recém-nascidos de baixo peso a termo são PIG, essa alta variação está diretamente ligada ao desenvolvimento de cada país (RAMOS, VAZ & CALIL, 2002).

Vários fatores de risco podem ser associados ao nascimento do um bebê PIG, dentre eles podemos destacar alguns como múltiplas gestações, malformações, infecções fetais e doenças genéticas relacionadas ao feto e maternas como baixa estatura, peso, extremos de idade, doenças uterinas ou placentárias, doenças maternas debilitantes, tabagismo, alcoolismo e falta de acompanhamento pré-natal adequado (IBIDI & CARDOSO, 2011).

Uma quantidade reduzida de tecido adiposo, desproporção cefalocorporal, globos oculares salientes, tremores com o manuseio, agitação e voracidade são algumas das características de recém-nascido PIG. (RAMOS, VAZ & CALIL, 2002).

Classicamente associada a um quadro de diabetes gestacional o nascimento de um recém-nascido GIG ocorre em cerca de 38,7:1000 em nascidos vivos (OSTERMAN, MARTIN & MENACKER, 2009). Denguezli et al (2009) salienta que aproximadamente metade dos recém nascidos com características grande para idade gestacional se deve a correlação da obesidade materna do ultimo trimestre da gestação.

Dentro das morbidades mais frequentes entre esse grupo de GIG está a cardiomiopatia, distúrbios eletrolíticos (hipocalcemia), hipoglicemia, fraturas

de clavícula e úmero, distocia de ombro com asfixia, hipertensão pulmonar persistente entre outras complicações (STEER, 2004).

Um instrumento importante para a avaliação da saúde do RNPT, as curvas de crescimento são utilizadas para monitorar o crescimento durante uma internação hospitalar e na continuidade do serviço ambulatorial (SCHLINDWEIN, 2008).

Na base desta avaliação, os gráficos de crescimento fornecem a referência visual do tamanho e da trajetória de crescimento do recém-nascido, permitindo comparações entre crianças nascidas prematuramente. Em grande parte, os recém-nascidos pré-termo apresentam peso e comprimentos inferiores aos percentis se comparados com lactentes a termo (FENTON, 2003).

Fenton (2003) realizou uma pesquisa literária entre 1980 e 2002 para validar o seu modelo de gráfico de crescimento, selecionou estudos de grandes tamanhos de amostras populacionais e realizou comparações com o gráfico de Babson e Benda, referência para esse tipo de avaliação até então. Os resultados produziram curvas que seguiram padrões semelhantes às avaliações anteriores, mas com adequações a novos percentis, adequando-se aos bebês de nascimento prematuro. Assim um acompanhamento dessas curvas resultam num melhor desenvolvimento dos atendimentos clínicos promovidos pelos médicos em seus serviços de follow-up.

1. Objetivos

Geral

Identificar as características clínicas e marcadores bioquímicos preditores de risco para a doença metabólica óssea de uma instituição pública hospitalar no Brasil.

Objetivos Específicos

- Identificar os marcadores bioquímicos da osteopenia da prematuridade de Ca, P e FA do período entre 2010 e 2017.
- Conhecer as características clínicas e antropométricas da população envolvida no estudo, peso, comprimento, perímetro cefálico, valorizando o estado nutricional, de acordo com menores de 1000g ou entre 1000g e 1,500g.

4. Metodologia.

4.1. Delineamento.

Estudo quantitativo, de caráter descritivo transversal e retrospectivo, com uso de dados secundários, oriundos de prontuários de crianças nascidas prematuras.

4.2. Amostra e critérios de seleção

Foram utilizados na pesquisa prontuários de recém-nascidos pré-termo (RNPT) com idade gestacional ≤ 31 semanas e peso inferior a 1,500kg de muito baixo peso e extremo baixo peso, que foram internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS e que foram seguidos no Ambulatório de “Follow-up” para crianças nascidas com muito baixo peso, desenvolvido no ambulatório de pediatria do HUMAP.

Foram selecionados pacientes dos últimos 7 anos, crianças em cujo nascimento não apresentavam sequelas de hipóxia, malformações e outras doenças que pudessem interferir no prognóstico do desenvolvimento ósseo a longo prazo.

A determinação da idade gestacional foi através do método New Ballard (1991), Moraes & Reichenheim (2000).

Após pesquisa no livro de admissões da Unidade de Terapia Intensiva de bebês com as características acima citadas, foram registrados os números de identificação dos prontuários e solicitado a seleção desses documentos nos arquivos médicos do hospital participante para a análise e coleta dos dados. Não foram incluídas crianças de origem indígena e quilombola.

4.3. Local de coleta de dados

Os prontuários de interesse para o estudo foram identificados através da análise dos dados do livro de admissão de recém-nascidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e do ambulatório de follow up do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP), coletados os dados de

identificação dos prontuários que posteriormente foram selecionados no acervo de arquivo médico dessa unidade hospitalar.

4.4. Instrumentos de coleta de dados.

- Prontuários médicos disponíveis no arquivo médico da unidade hospitalar
 - Ficha de registro dos dados com os marcadores da DMO em Ca, P e FA, tempo de internação na UTI, Peso, Perímetro Cefálico e Comprimento.
- 4.5 Análises dos prontuários.

Foram analisados nos prontuários os resultados dos exames bioquímicos de marcadores da doença metabólica óssea, sendo eles o Cálcio (Ca), o Fosforo (P) e a fosfatase alcalina (FA) na primeira coleta após o nascimento, com 40 semanas de idade gestacional corrigida (IGC), com 44 semanas de IGC, 48 semanas de IGC, 52 semanas de IGC, 64 semanas de IGC e 76 semanas de IGC que estivessem registrados nos prontuários médicos da unidade hospitalar. Foi aceita a tolerância de até duas semanas para menos ou para mais desses períodos padronizados, considerando que a data das consultas médicas ambulatoriais e coletas de exames não poderiam ser todas coincidentes, além de uma atenção adicional dos prontuários em que a FA estivesse acima de 600 mg/dL e P abaixo de 4,5 mg/dL.

Foram analisadas as evoluções clínicas e prescrições médicas dos recém-nascidos pré-termo em relação ao peso corporal, comprimento, perímetro cefálico, prescrição da dieta e da suplementação de Cálcio (Ca), Fosforo (P) e Vitamina D.

4.6. Considerações éticas.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo parecer 2.519.573 do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Por fazer parte de um estudo com características observacionais, analíticos ou descritivos retrospectivos, que contempla em sua pesquisa em prontuário, foi

solicitada a isenção do termo de consentimento livre esclarecido (TCLE), pois os dados foram analisados de forma anônima e os resultados apresentados seguem de forma agregada, não permitindo a identificação dos participantes de pesquisa.

4.7. Análises estatísticas.

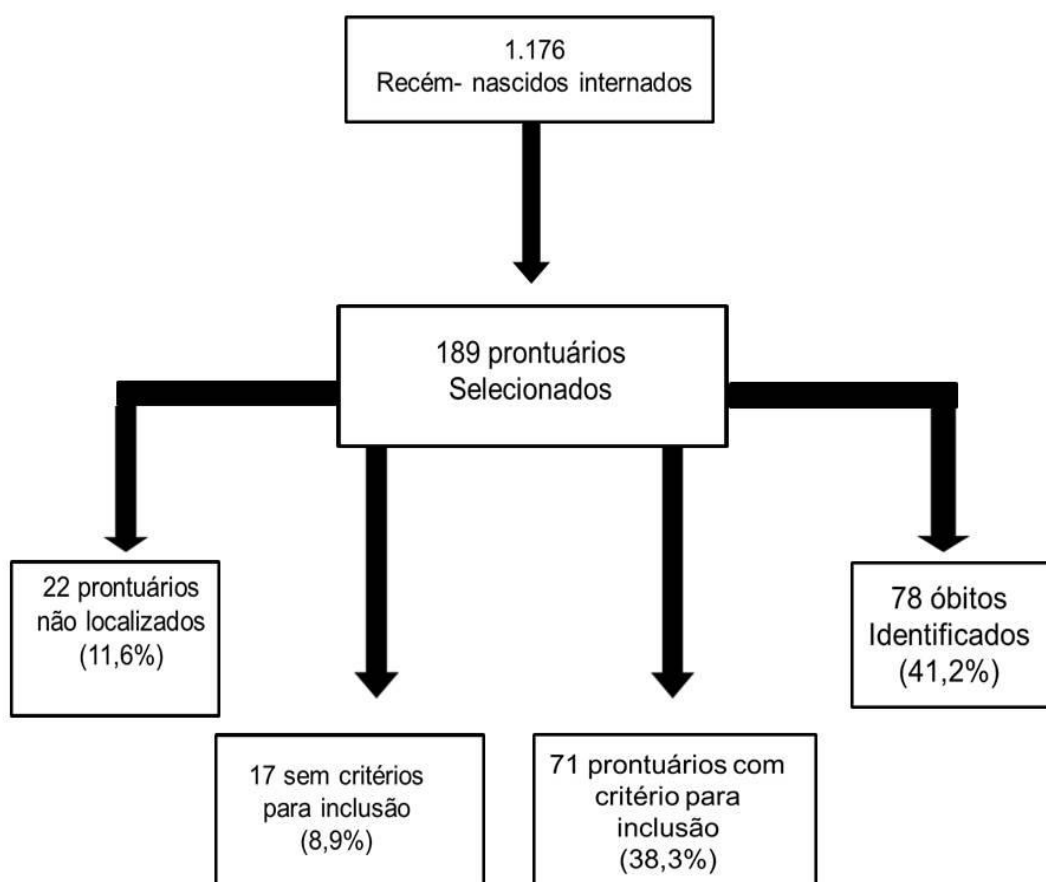
As análises foram realizadas no Microsoft Professional Plus Excel (2010) por mediana e média dos valores coletados nos prontuários e apresentadas de forma descritivas por tabelas e gráficos através do uso do software Prisma 6 for Windows GraphPad Software, Inc. (1992-2012). Para análise dos gráficos de crescimento, foi utilizado o aplicativo Preterm Growth Track (2017), para sistema IOS, Iphone 6. Para as análises de normalidade e significância foi usado o software SPSS, Version 16.0, Chicago, IL, USA (2012).

5. Resultados

Foram identificados os registros de 1176 recém-nascidos internados na UTI neonatal HUMAP/UFMS entre o período de setembro de 2010 e outubro de 2017. Destes, inicialmente 189 recém-nascidos pré-termos foram selecionados para o estudo e tiveram seus prontuários solicitados no serviço de arquivo médico (SAME).

Do total de prontuários a serem analisados, houveram 78 óbitos (41,2%), 22 não foram localizados nos arquivos (11,6%) e 17 não atenderam os critérios de inclusão após a análise mais detalhada (8,9%). Assim, 71 prontuários restantes, que atenderam os critérios de inclusão após análise, foram incluídos para a pesquisa (38,3%), conforme representação na figura abaixo.

Figura 1. Caracterização geral da seleção dos prontuários para a pesquisa.



Para a caracterização da amostra, através do peso, perímetro cefálico (PC) e comprimento, de acordo com o Fenton (2003), foi realizado uma análise a fim de determinar a classificação de acordo com o estado nutricional em grandes para a idade gestacional (GIG), adequados para a idade gestacional (AIG) ou pequenos para a idade gestacional (PIG).

A tabela 1, 2 e 3 apresentam as características das crianças nos momentos de coleta quanto ao peso, PC e comprimento em percentuais, de acordo com a idade gestacional ao nascimento e com ± 40 semanas, ± 44 semanas, ± 48 semanas, ± 52 semanas, de idade gestacional corrigida.

Tabela 1. Caracterização dos RNPT em números (%) para cada percentil do estado nutricional por momento de coleta.

Nº de RNPT	Momento (IGC)	Percentil Peso (g)					
		PIG		AIG		GIG	
		<3%	3 - 10%	10 - 50%	50- 90%	90-97%	>97%
71	Nascimento	3 (4%)	13 (18%)	37 (53%)	16 (23%)	1 (1%)	1% (1)
64	± 40 semanas		10 (14%)	52 (82%)	1 (2%)	1 (2%)	
45	± 44 semanas		10 (22%)	35 (78%)			
35	± 48 semanas		6 (17%)	29 (83%)			
38	± 52 semanas		5 (13%)	32 (84%)	1 (3%)		

PIG - Pequeno para idade gestacional

AIG - Adequada para idade gestacional

GIG - Grande para idade gestacional.

IGC - Idade gestacional corrigida

Tabela 2. Caracterização dos RNPT em números (%) para cada percentil do perímetro cefálico por momento de coleta.

Nº RNPT	Momento (IGC)	Percentil Perímetro Cefálico (cm)					
		<3%	3 - 10%	10 - 50%	50- 90%	90-97%	>97%
71	Nascimento	2(3%)	3 (4%)	34 (47,5%)	31 (43%)	1 (1,5%)	
64	±40 semanas	1 (2%)	3 (3%)	46 (72%)	14 (23%)		
45	±44 semanas		4 (9%)	39 (87%)	2 (4%)		
35	±48 semanas		3 (8%)	30 (86%)	2 (6%)		
38	±52 semanas		3 (7%)	32(86%)	3 (7%)		

PIG - Pequeno para idade gestacional

AIG - Adequado para idade gestacional

GIG - Grande para idade gestacional.

IGC - Idade gestacional corrigida

IGC - Idade gestacional corrigida

Tabela 3. Caracterização dos RNPT em números (%) para cada percentil do comprimento por momento de coleta.

Nº RNPT	Momento (IGC)	Percentil Comprimento (cm)					
		<3%	3 - 10%	10 - 50%	50- 90%	90-97%	>97%
71	Nascimento	4 (6%)	20 (28%)	29 (41%)	15 (21%)	2 (3%)	1 (1%)
64	±40 semanas	1 (2%)	18 (28%)	43 (67%)	2 (3%)		
45	±44 semanas	1 (2%)	15 (33%)	29 (65%)			
35	±48 semanas	1 (3%)	13 (36%)	22 (61%)			
38	±52 semanas	1 (1%)	12 (31%)	25 (63%)	1 (3%)		

PIG - Pequeno para idade gestacional

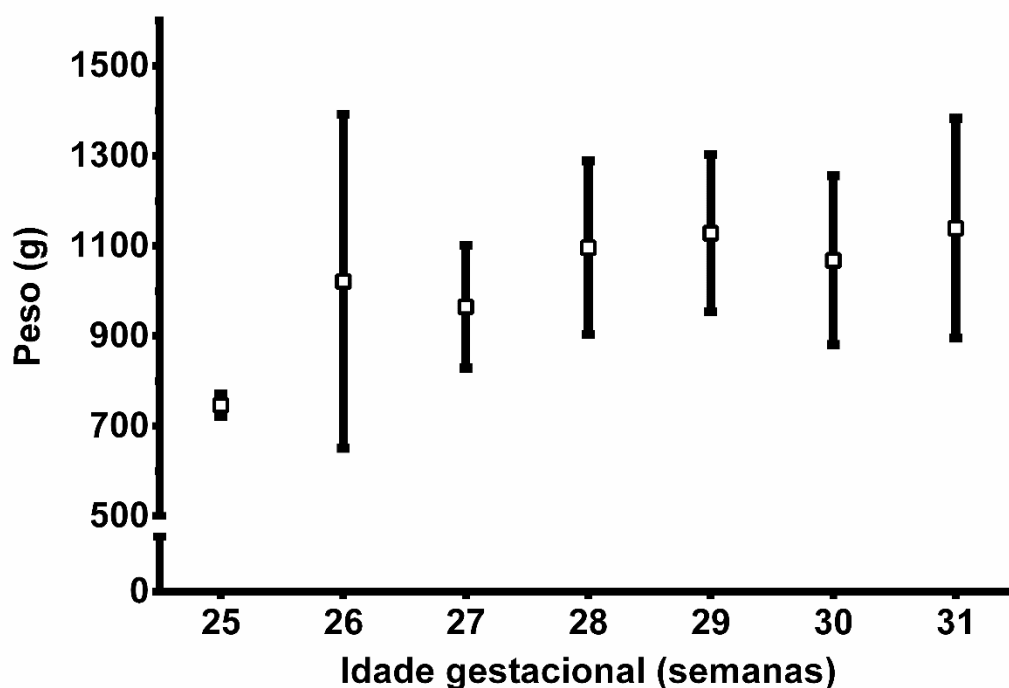
AIG - Adequado para idade gestacional

GIG - Grande para idade gestacional.

IGC - Idade gestacional corrigida

A figura 2, exposta abaixo, demonstra a média do peso aos nascimentos dos 71 recém-nascidos em relação à idade gestacional ao nascimento, destacando-se no grupo com menor peso os nascidos com 25 semanas de idade gestacional, sendo que a maioria do grupo permaneceu com peso em torno de 900 a 1200 gramas nas outras faixas de idade gestacional.

Figura 2. Média de peso ao nascimento dos RNPT de muito baixo peso em relação a IG.



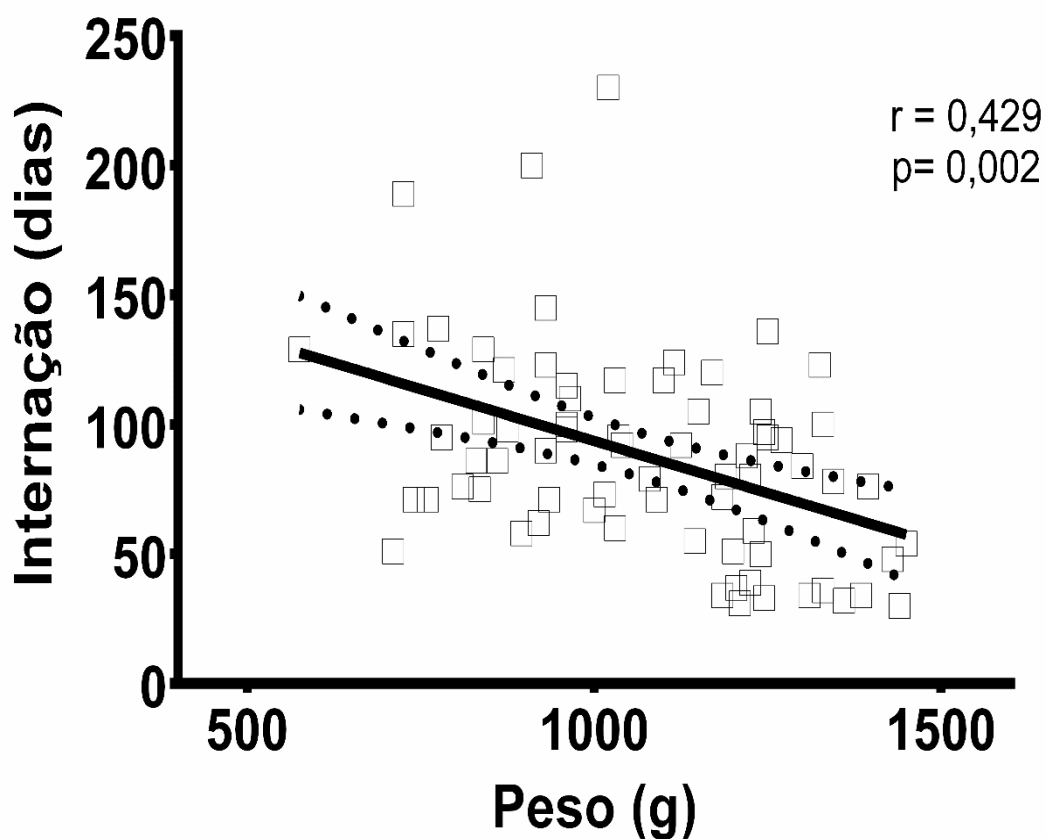
O tempo médio de permanência de acordo com a idade gestacional ao nascimento, no serviço da unidade de tratamento intensivo e intermediário da neonatologia do HUMAP está demonstrado na tabela 4, separados por faixas de peso a cada 250g a partir do menor valor encontrado até peso limite estipulado pelo critério de inclusão.

Tabela 4. Média de dias de internação em relação a faixa de peso ao nascimento, sexo e IG ao nascimento.

Peso ao nascimento (g)	500- 750	750 - 1000	1000-1250	1250 - 1500
Numero de crianças	5	22	29	15
Idade Gestacional (semanas)	27 ± 2,3	28± 1,8	29 ± 1,2	29 ± 1,4
Percentual do sexo masculino	60%	48%	48,2%	48,2%
Percentual do sexo feminino	40%	52%	51,8%	51,8%
Tempo de Internação (dias)	144 ± 56,3	102 ± 32,4	81,1 ± 39,9	70,3 ± 34,9

De um modo mais amplo, o gráfico 2, a seguir, demonstra a análise de correlação de Pearson, identificada a significância entre o peso de nascimento e os dias de internação apresentados pelos 71 bebês da amostra.

Figura 3. Correlação da dispersão dos 71 recém-nascidos pelo peso e tempo de internação



Para as análises dos exames bioquímicos, após ter sido realizado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk, optou-se pela apresentação em tabelas, com o uso da mediana dos dados coletados. Assim, as tabelas 5, 6, 7 e 8 contém os resultados dos exames bioquímicos dos marcadores para a doença metabólica óssea: cálcio (Ca), fosforo (P) e fosfatase alcalina (FA); além do peso ao nascimento, com ± 40 semanas de IGC, ± 44 semanas de IGC, ± 48 semanas de IGC, ± 52 semanas de IGC, ± 64 semanas de IGC e ± 76 semanas de IGC.

Tabela 5. Mediana de peso, Ca, P e FA de 25 e 26 semanas de IG pelas coletas em IGC.

IG/ N°	25 semanas/ 4 bebes				26 semanas/ 4 bebes			
Período (IGC)	Peso(g)	Ca	P	FA	Peso (g)	Ca	P	FA
1 coleta	743	10,6	5,4	274	1030	10,1	6,4	246
± 40 sem	3165	9,6	4,3	596	3000	10,0	6,5	381
± 44 sem	3860	9,9	4,2	702	3860	11,0	6,3	345
± 48 sem	4650	9,2	4,7	740	4775	10,4	7,3	330
± 52 sem	5670	9,6	5,2	676	5300	10,0	5,0	320
± 64 sem	7300	9,3	2,9	1350	—	—	—	—
± 76 sem	—	—	—	—	9200	10,5	6,0	335

IG - Idade Gestacional ao nascimento

IGC - Idade Gestacional Corrigida

Tabela 6. Mediana de peso, FA, Ca e P de 27 e 28 semanas de IG pelas coletas em IGC.

IG/ Nº	27 semanas/ 5 bebes				28 semanas/ 14 bebes			
Período (IGC)	Peso (g)	Ca	P	FA	Peso(g)	Ca	P	FA
1 coleta	920	9,6	5,6	330	1155	9,9	5,7	201
± 40 sem	2920	9,7	3,5	497	3250	10,1	5,5	373
± 44 sem	3900	10,5	5,8	320	3830	10,2	5,9	325
± 48 sem	4550	9,8	5,0	536	4550	10,8	6,5	342
± 52 sem	5315	10,7	6,2	400	5600	10,2	5,8	349
± 64 sem	—	—	—	—	7280	10,5	6,6	225
± 76 sem	7788	11,0	6,8	566	—	—	—	—

IG - Idade Gestacional ao nascimento

IGC - Idade Gestacional Corrigida

Tabela 7. Mediana de peso, Ca, P e FA de 29, 30 e 31 semanas de IG pelas coletas em IGC.

IG/ Nº	29 semanas/ 21 bebes				30 semanas/ 13 bebes				31 semanas/ 10 bebes			
Período (IGC)	Peso(g)	Ca	P	FA	Peso (g)	Ca	P	FA	Peso(g)	Ca	P	FA
1 coleta	1220	9,7	5,3	296	1035	10,1	4,8	291	1138	9,7	5,5	306
± 40 sem	3170	9,8	5,0	444	3075	9,9	6,0	546	3255	9,8	6,0	435
± 44 sem	3880	10,2	5,2	520	3700	10,2	5,3	530	4350	10,2	5,8	394
± 48 sem	4650	10,2	5,0	558	4600	10,4	5,4	404	4850	9,1	4,8	899
± 52 sem	5300	10,2	6,0	390	5515	10,0	5,8	360	5590	9,8	5,5	410
± 64 sem	6875	10,5	6,0	351	6950	10,4	5,7	308	6550	10,8	6,2	352
± 76 sem	8480	10,5	6,0	311	7770	9,8	5,2	291	8750	11	5,6	450

IG - Idade Gestacional ao nascimento

IGC - Idade Gestacional Corrigida

Como apresentado na tabela 7, apenas a mediana do momento ± 48 semanas de idade gestacional corrigida apresentou valor para a fosfatase alcalina acima dos 800 (U.L/dia).

Outro fator observado pelas medianas foi o valor do fósforo (P) igual ou abaixo do 4,5 mg/dia nos grupos de 25 e 27 semanas de idade gestacional na primeira coleta após o nascimento apresentados nas tabelas 5 e 6 acima.

A partir da aplicação do teste de normalidade de Shapiro-Wilk nas amostras e verificada a significância, optou-se por realizar testes não paramétricos de Mann-Whitney, não tendo sido encontrada diferença estatística entre os grupos, as apresentações das figuras 3, 4 e 5 a seguir demonstram a evolução cronológica em idade gestacional ao nascimento, após ± 40 semanas de IGC, ± 44 semanas de IGC, ± 48 semanas de IGC, ± 52 semanas de IGC, ± 64 semanas de IGC e ± 76 semanas de IGC, com o uso da mediana e agrupados nas semanas entre 25-28 semanas de IG ao nascimento e 29-31 semanas de IG ao nascimento dos 71 recém-nascidos, para os marcadores da doença metabólica óssea: fosfatase alcalina, cálcio e fósforo.

Figura 4. Comportamento das medianas para a FA pelas IGC nos grupos de 25-28 semanas e 29-31 semanas de IG.

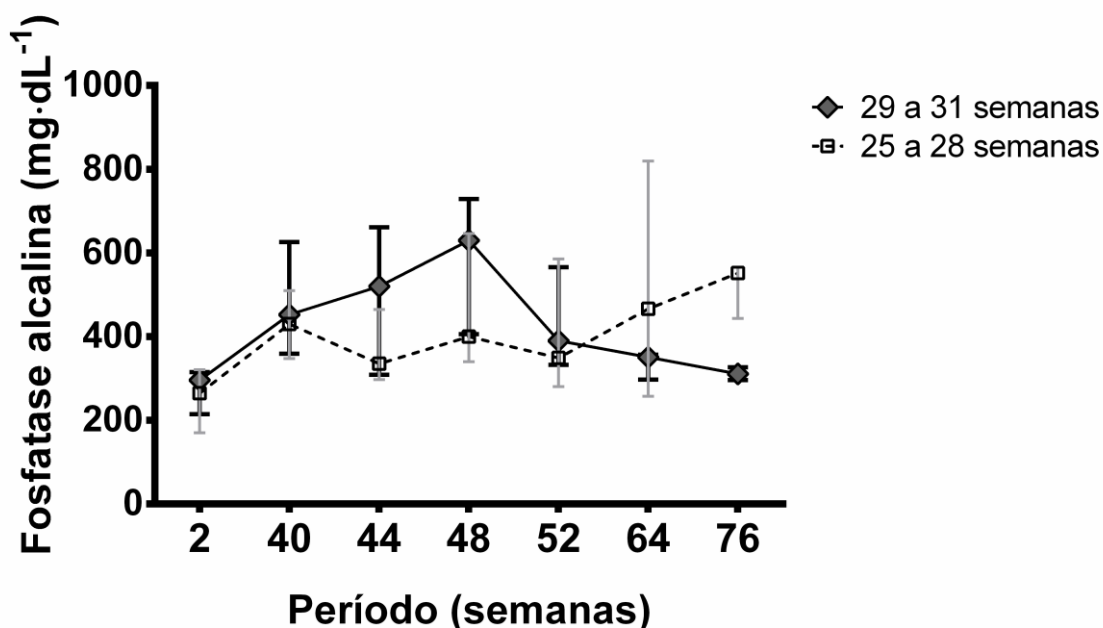


Figura 5. Comportamento das medianas para o Ca pelas IGC nos grupos de 25-28 semanas e 29-31 semanas de IG.

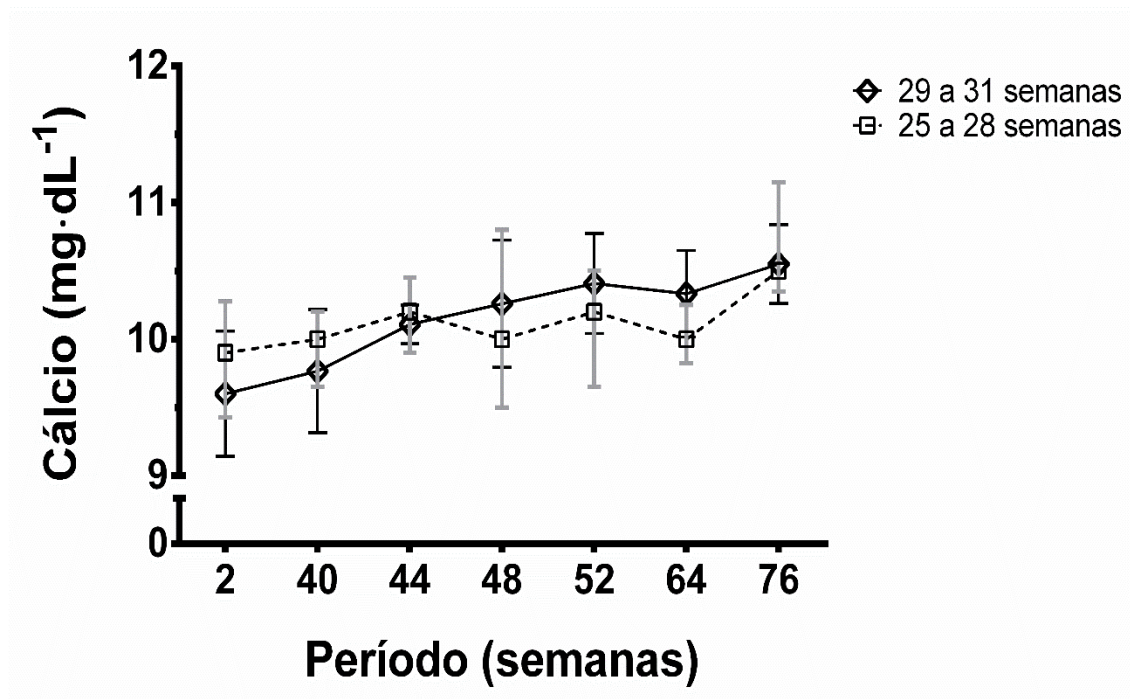


Figura 6. Comportamento das medianas para o P pelas IGC nos grupos de 25-28 semanas e 29-31 semanas de IG.

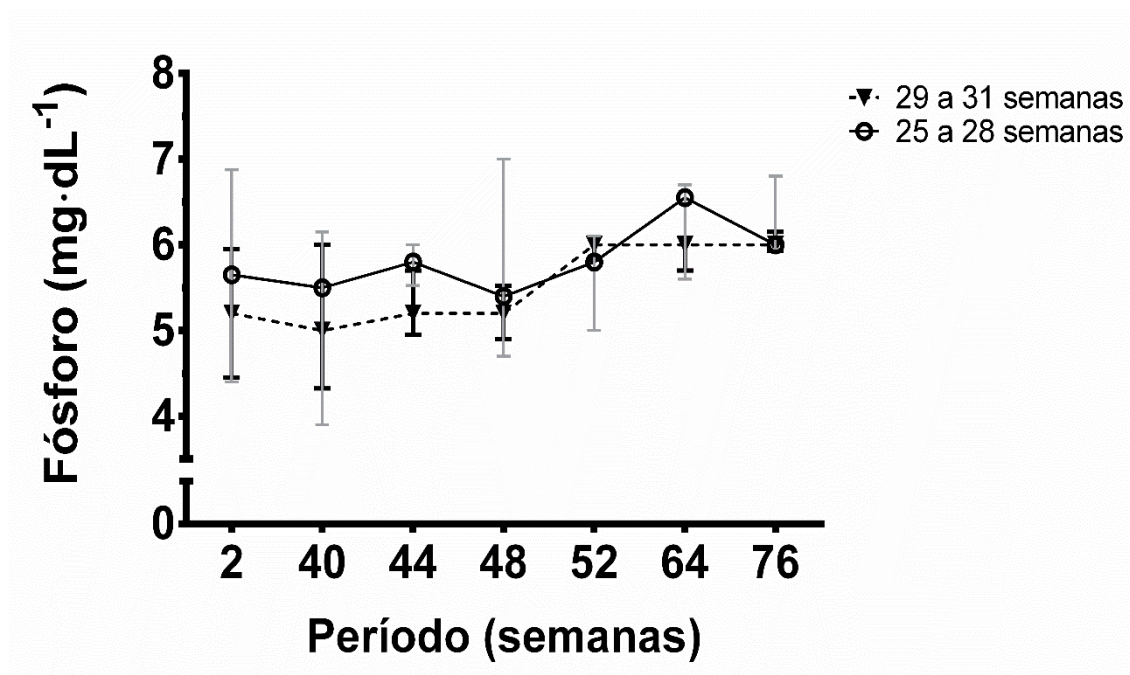


Figura 7. Média de ganho de peso (g) pela fosfatase alcalina dos RNPT com fosfatase acima de 600 (UI.L/dia) com fosfatase nos grupos de 25 a 28 semanas.

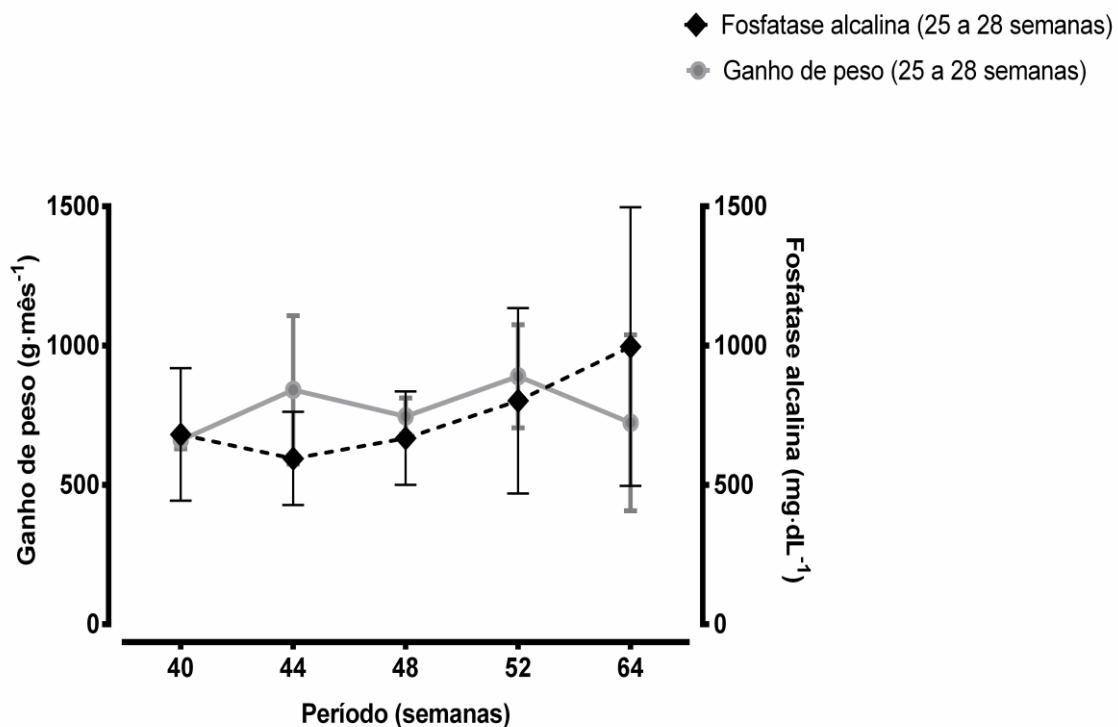


Figura 8. Média de ganho de peso (g) pela fosfatase alcalina dos RNPT com fosfatase acima de 600 (UI.L/dia) nos grupos de 29 a 31 semanas.

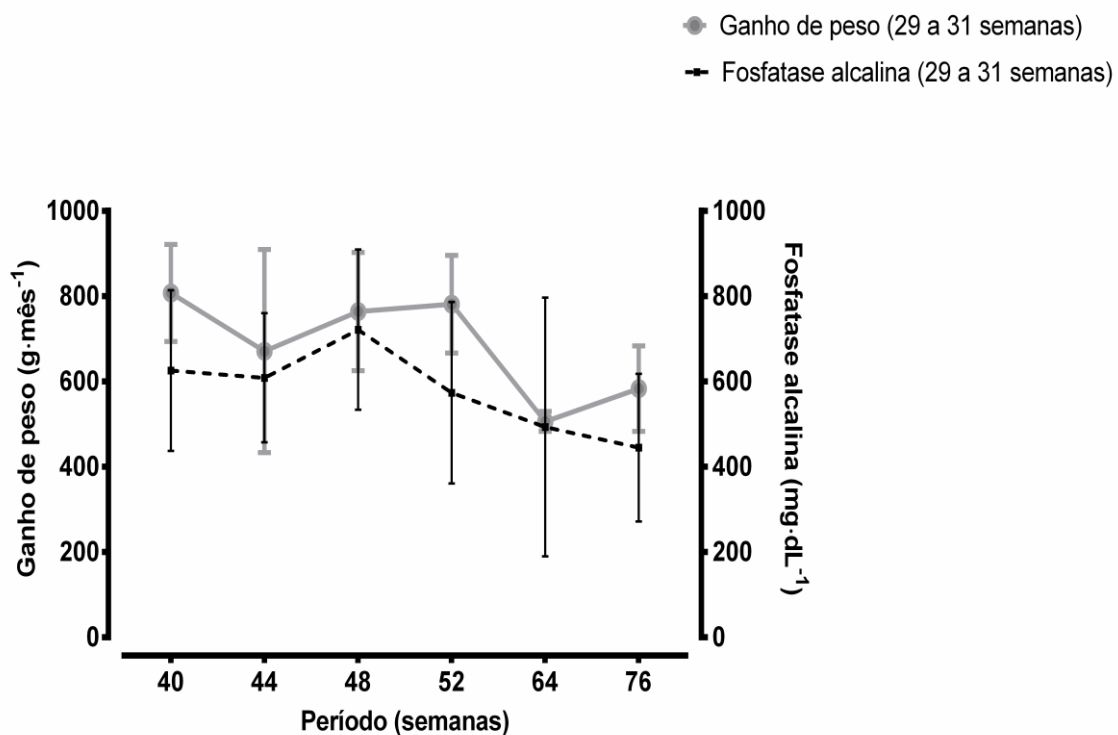


Tabela 8. Valores individuais pela idade gestacional e sexo dos RNPT em relação ao ganho de peso (g) e fosfatase alcalina acima 600(U.L/dia) entre os momentos das semanas de idade gestacional corrigidas (IGC).

Nº IG SEXO	40 Sem IGC			44 Sem IGC			48 Sem IGC			52 Sem IGC			64 Sem IGC			76 Sem IGC		
	G.P. (g)*	P**	FA***	G.P. (g)*	P**	FA***	G.P. (g)*	P**	FA***	G.P. (g)*	P**	FA***	G.P. (g)*	P**	FA***	G.P. (g)*	P**	FA***
1 25 m	679	5,1	695	500	5,6	702	830	4,4	740	1150	2,4	1230	500	2,9	1350	—	—	—
2 25 m	647	3,5	465	750	4,2	650	800	4,7	525	970	5,2	676	—	—	—	—	—	—
3 25 m	645	5,5	435	770	4,2	790	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4 25 m	647	2,1	943	—	—	—	750	4,7	923	850	6,2	384	—	—	—	—	—	—
5 26 f	664	6,0	855	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 27 m	625	3,5	947	1000	4,5	625	650	4,6	722	830	6,0	1036	—	—	—	—	—	—
7 28 f	720	4,2	430	750	5,9	479	700	5,6	646	—	—	—	946	7,0	643	—	—	—
8 28 f	—	—	—	1278	6,2	325	750	7,0	452	650	4,8	685	—	—	—	—	—	—
9 29 f	735	5,6	658	595	6,0	695	705	5,4	702	700	6,0	785	—	—	—	—	—	—
10 29 m	718	4,1	650	1000	4,2	650	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11 29 f	751	3,7	1020	520	4,8	785	—	—	—	790	5,4	569	533	6,0	350	533	6,2	335
12 29 f	669	4,7	686	430	5,2	450	900	4,0	407	—	—	—	—	—	—	—	—	—
13 29 f	636	6,6	481	900	5,2	550	855	5,0	839	895	5,9	587	—	—	—	—	—	—
14 29 m	711	5,0	850	1000	5,0	835	650	5,6	752	830	5,2	565	500	6,0	352	—	—	—
15 29 m	833	4,4	337	520	4,8	520	830	4,6	721	750	7,0	373	—	—	—	—	—	—
16 29 f	742	4,0	615	520	5,6	325	—	—	—	790	5,6	220	—	—	—	—	—	—
17 30 f	716	4,0	670	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
18 30 f	684	6,0	790	800	5,3	752	—	—	—	565	5,3	1019	500	5,3	1098	533	3,0	529
19 30 m	854	6,0	795	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
20 30 m	944	5,2	785	500	5,8	395	—	—	—	990	5,0	420	500	4,6	293	533	5,2	270
21 30 m	830	5,9	289	—	—	—	—	—	—	830	4,5	650	500	6,0	275	—	—	—
22 30 m	962	3,7	635	470	4,5	530	850	2,0	500	—	—	—	470	5,1	378	—	—	—
23 31 f	880	4,5	474	650	4,5	653	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
24 31 m	964	6,5	450	—	—	—	—	—	—	—	—	—	540	6,2	705	733	5,8	645
25 31 f	973	4,0	638	400	5,0	720	830	3,0	899	790	4,0	645	—	—	—	—	—	—
26 31 m	927	4,9	435	1090	4,8	658	490	4,8	950	660	4,2	475	—	—	—	—	—	—

* Ganho de peso

** Fosforo

*** Fosfatase Alcalina

6. Discussão.

Reconhecendo a limitação da amostra decorrente da alta mortalidade entre o público estudado (figura 1), somada às dificuldades na análise dos dados pela eventual ausência de registros nos prontuários, observamos em nosso estudo indícios do risco da DMO entre as crianças estudadas, o que pode representar conhecimento útil para nortear mudanças na prática dos profissionais de saúde.

O desenvolvimento da doença metabólica óssea da prematuridade é condição que deve ser evitada através do conhecimento dos riscos e busca por indícios de sua forma inicial, visto que a sub-mineralização pode aumentar o risco de fratura na infância e causar a redução do pico de massa óssea e, por consequência, aumento do risco de raquitismo, osteoporose e redução da estatura na vida adulta (WOOD et. al., 2013).

Sobre a abordagem profissional no acompanhamento das crianças com nascimento prematuro após a alta hospitalar, destacamos a necessidade de um bom vínculo com os pais e da dedicação de tempo às ações de educação em saúde como rotina durante as consultas, visando aumentar seu conhecimento e, conseqüentemente, sua responsabilização e adesão ao tratamento, que pode ser prolongado.

É compreensível que, após meses de internação hospitalar, tendo vivenciado situações de ansiedade e temor da perda, decorrentes das inúmeras intercorrências durante o tratamento de crianças imaturas e instáveis, ao receber a alta, grande parte da expectativa dos pais ou responsáveis já esteja contemplada. Sendo assim, o comparecimento ao ambulatório especializado por um período prolongado após a alta pode parecer desnecessário aos pais, que abdicam, assim, de possibilidades que desconhecem, como a de suplementação alimentar para evitar a ocorrência da DMO, que pode ter prejuízos futuros, como o não aproveitamento da potencialidade do crescimento da criança e a redução da massa óssea na vida adulta.

Muitas vezes, as famílias substituem esse cuidado especializado por visitas esporádicas a serviços de urgência, motivadas por problemas agudos de saúde, ou mesmo por ações de puericultura, em UBSFs, descontinuando o acompanhamento e impossibilitando a realização de investigações programadas pelo serviço de referência para a criança prematura. Sobre esse abandono, Pontes (2006) analisou prontuários em relação ao crescimento e ao desenvolvimento de RNPT no primeiro ano de vida e concluiu que a falta de informações contidas, ou a não localização desses prontuários é maior quanto mais avançadas são as idade gestacionais corrigidas, o que também ocorreu em nosso estudo.

Outro obstáculo que pode estar associado a essas lacunas nos dados, comumente observadas em estudos retrospectivos, é o fato de alguns RNPT serem de origem do interior do estado, condicionando o acesso à consulta especializada à disponibilidade de locomoção até à capital, ou à substituição das consultas específicas de acompanhamento do ambulatório para o prematuro por consultas de puericultura em serviços de saúde próximos às suas residências.

Dentro de todos os números, o dado da taxa de mortalidade elevada na população alvo do estudo preocupa (figura 1). A prematuridade é a principal causa de óbito no primeiro mês de vida, sendo que aproximadamente 70% das mortes ocorrem nos primeiros 28 dias após o nascimento. No Brasil, a taxa de mortalidade entre crianças abaixo de 1 ano é de 16/1000 nascidos vivos (MARCUARTÚ & MALVEIRA, 2017). Pontes (2006), afirma que recém-nascidos pré-termo com peso de até 1500g tiveram um aumento significativo na sobrevida nos últimos tempos, com variações nos percentuais que vão de 54% para os recém-nascidos com o peso entre 501 e 750g e a 97% nos pesos de 1.251 a 1.500g ao nascimento.

Dependente da etiologia da doença, da sua gravidade e duração da restrição de crescimento intrauterino, comparado ao recém-nascido a termo, a taxa de mortalidade do RNPT pode ser de 5 a 20 vezes maior, de modo que, à medida que a idade gestacional ao nascimento é menor, há maior risco de

mortalidade. Vários fatores biológicos e ambientais após o nascimento podem influenciar no crescimento dos prematuros, como grau de prematuridade, a evolução clínica durante a internação, além de como são desenvolvidas as práticas nutricionais. Sendo assim é comum que possa haver uma diferenciação do nível socioeconômica da região, levando uma distinção da evolução entre grupos de RNPT de um mesmo país e em períodos contemporâneos (SCHLINDWEIN, 2008; GOULART, DE MORAES & KOPELN, 2011).

A frequência encontrada de prematuros nascidos pequenos para a idade gestacional foi de 22%, o que caracteriza uma situação de restrição de crescimento e que pode ser associada à doenças maternas, como hipertensão arterial sistêmica, infecções e tabagismo (IBIDI & CARDOSO, 2011). Esta condição de desnutrição se manteve, em alguns casos, por um longo tempo, chegando a ± 52 semanas de IGC (Tabela 1). Porém, nossos resultados foram menores do que o apresentado por Goulart; De Moraes & Kopeln (2011), que encontraram 43,2% de crianças classificadas como PIG no grupo com peso < 1.000g, 38,5% com peso entre 1.000 e 1.500g ao nascimento, o que pode estar associado, por exemplo a um serviço de referência para a gestação de alto risco. Nesse estudo os autores obtiveram esses valores ao nascimento, não considerando o desenvolvimento posterior em idade gestacional corrigida, referente ao desenvolvimento da criança prematura. Por outro lado, sobre o ganho de peso durante o primeiro ano de idade gestacional corrigida, os mesmos autores informaram que 75,7% dos RNPT no grupo de peso <1.000g e 47,9% no grupo entre 1.000g e 1.500g encontravam-se no percentil menor que 10%, ficando também esse dado muito acima dos nossos achados num período similar, de ± 52 semanas de IGC, reforçando a dificuldade da criança prematura nascida PIG em alcançar a normalidade no percentil até ± 52 semanas de vida corrigida.

Um possível problema associado a esses resultados é a carência de uma dieta mais proteica e calórica na fase inicial do crescimento, como por exemplo, situações onde as crianças nascidas com muito baixo peso se alimentam exclusivamente do leite humano não suplementado ou fortificado,

que apesar de suas propriedades imunológicas, não atendem totalmente as necessidades de crescimento do RNPT. Além disso, é necessário considerar outro fator, como o reduzido conteúdo de cálcio e fósforo presente no leite humano da mãe do prematuro, principalmente após 1 mês de amamentação, gerando assim um déficit nas necessidades da criança prematura, que tem necessidades maiores desses minerais do que a criança que nasce a termo (APRILE, 2006)

É importante salientar que bebês prematuros são singulares quanto ao crescimento e desenvolvimento, já que nasceram em um momento de maior potencial para o rápido crescimento e maturação intra-útero tendo, portanto, necessidades maiores e os atrasos no crescimento podem estar associados a outras questões como o desenvolvimento ósseo, emocional e mental do RNPT. Schlindwein (2008) indicaram várias condições intervenientes no crescimento de recém-nascidos com peso ao nascimento <1500g, como fatores nutricionais, biológicos e condições inadequadas do ambiente que podem, ao longo da vida, contribuir para um crescimento pobre e uma recuperação tardia, com risco de crescimento insuficiente em seus primeiros anos de vida. E déficits precoces de crescimento em relação ao peso, ao perímetro cefálico e comprimento podem ser associados a alterações do desenvolvimento neurológico até a idade adulta (PONTES, 2006).

A promoção do crescimento e o combate à desnutrição precoce em RNPT são de suma importância no primeiro ano de vida, pois os efeitos dessa privação ou do atraso no “catch up” ainda não são conhecidos, havendo riscos até mesmo de desenvolvimento de doenças crônicas, como diabetes, doenças cardiovasculares, osteoporose e obesidade (GOULART; DE MORAES & KOPELN, 2011; CASEY, 2008).

O tempo de internação foi diretamente ligado ao peso de nascimento do RNPT de muito baixo peso, em associação que demonstra que os portadores de maior peso ao nascimento são os que apresentam maior probabilidade de permanecer com um menor tempo em internação, correndo menos riscos de complicações (figura 3). Os RNPT que ficaram com a média

de idade gestacional abaixo de 29 semanas apresentaram mais de 100 dias de internação em média e os que nasceram acima de 29 semanas de idade gestacional ficaram abaixo de 100 dias em média internados (Tabela 4).

Goulart, De Moraes e Kopeln (2011) também citam que quanto menor a idade gestacional do bebê, menor o seu peso ao nascimento, em situação semelhante ao que observamos em nosso estudo (figura 2). De acordo com o estudo de Siqueira e Dias (2011), bebês com peso abaixo de 1.000 gramas ficaram, em média, 94 dias internados, enquanto os que apresentaram até 1.499 gramas tiveram internação de 50 dias, em média, dentro de um hospital geral do SUS em Fortaleza (CE), demonstrando, assim, que entre os 7 grupos subdivididos para o nosso estudo de acordo com a idade gestacional entre 25 e 31 semanas, permaneceram apresentando características similares ao tempo de internação, além de que um alto tempo de internação reflete na gravidade da situação do bebê e nos desgastes sofridos pelas mães, que acabam ficando divididas entre as tarefas da sua rotina diária e a necessidade de presença no hospital para acompanhar o seu recém-nascido.

A figura 4 demonstra que a FA comportou-se de forma diferenciada entre o grupo de crianças nascidas com menos de 28 semanas de IG e o grupo que comporta as crianças com mais de 29 semanas de IG ao nascimento. O gráfico demonstrou que a partir da 52 semana de IGC, há aumento progressivo no primeiro grupo enquanto entre as crianças que permaneceram por mais tempo no ambiente uterino há a redução progressiva. Sabe-se que o aumento da FA está associado tanto ao crescimento rápido quanto ao risco de desenvolvimento da DMO. Por esse motivo, o valor isolado da FA não permite inferir o risco para a DMO, senão quando associado a baixos valores de cálcio e fósforo e, principalmente, da manutenção ou a perda de peso. Nas figuras 7 e 8 é possível comparar os dois grupos quanto aos valores da FA associada ao ganho de peso no decorrer do tempo, sendo possível observar que enquanto na figura 7 a partir da 52 semanas de IGC há o cruzamento seguido de distanciamento entre as linhas, pelo aumento da FA acompanhado da redução de peso, na figura 8, representativa das crianças com IG ao nascimento entre 29 a 31 semanas, o aumento do peso é acompanhado da redução da FA, não

havendo cruzamento entre as linhas em nenhum dos momentos, até a IGC de 64 semanas de IGC.

Além disso, é possível observar na figura 4 que o aumento progressivo da FA que ocorre entre 40 a 48 semanas de IC, nas crianças de 25 a 28 semanas de IG tem um padrão semelhante ao que ocorre entre 52 a 76 semanas entre as crianças de 29 a 31 semanas, demonstrando que quanto mais prematuro o nascimento, há necessidade de maior tempo para a recuperação do crescimento afetado pela prematuridade.

Aceita na literatura como preditor de risco para a ocorrência da DMO entre os prematuros, a FA aparece nos estudos com grande variação de valores associados à normalidade e ao risco. Autores níveis que variam desde 300 mg/dL (máximo nível esperado para o recém-nascido) até 900 mg/dL (FILGUERAS- ALOY et al, 2014). Apesar de o aumento da FA estar também associado à velocidade de crescimento do RNPT, há limites que servem de alerta aos profissionais que acompanham as crianças após a alta, no ambulatório especializado. Para Hung et al (2011) valores maiores que 700 mg/dL após a terceira semana de vida pode ser considerado como preditor da osteopenia da prematuridade.

Em nosso estudo, as medianas referentes ao grupo de RNPT com 25 semanas de IG (tabela 5), com risco aumentado de desenvolver a DMO, observa-se que há aumento da FA associado à baixos valores de P, especialmente entre as crianças com 25 semanas de IG ao nascimento, a partir da ± 40 semanas de IGC, com aumento até a ± 64 semanas de IGC.

Esses resultados corroboram com o estudo de Filgueras-Aloy et. al. (2014), que avaliaram a densitometria óssea de 336 bebês prematuros com idade gestacional ≤ 31 semanas e peso ≤ 1.500 gramas, correlacionando os valores séricos de Ca, P e FA à ocorrência da DMO. Nesse estudo o limiar de FA associado à DMO foi maior ou igual a 500 mg/dL com o P igual ou menor que 4,5 mg/dL.

Níveis elevados de FA sérica são considerados marcadores de “*turnover*” ósseo no processo de mineralização desse tecido. Assim, quando

seus valores ultrapassam 700 a 750 mg/dL, ainda que em condições assintomáticas, podem ser indicativos da osteopenia da prematuridade e do desenvolvimento da DMO. Para aumentar a acurácia do diagnóstico da DMO ou do risco de desenvolver a doença, a associação entre os altos níveis de fosfatase alcalina à presença de valores baixos de fósforo (P) é utilizada. Detecções de níveis séricos de fósforo inferiores a 1,8 mg/dL com fosfatase alcalina superiores a 900 mg/dL indicam, com 100% de sensibilidade e 70% de especificidade, o diagnóstico da osteopenia da prematuridade (REHMAN & NARCHI, 2015). Outro parâmetro consiste na observação da FA e sua correlação negativa com os processos de formação óssea, que na desmineralização normalmente apresenta uma elevação dos seus valores acima de 800 mg/dL. Assim um ponto limite usado como referencia na prática clínica é que esse aumento da FA pode ser correspondente a cinco vezes do que os valores apresentados nos adultos (VIGNOCHI, 2011; TRINDADE, 2005).

Em nosso estudo, apesar de maioria dos valores para o fósforo ficarem entre 5 e 6mg/dL no comportamento das medianas (figura 6), observamos que no grupo de 29 a 31 semanas de IG ao nascimento esse padrão permaneceu até a ± 76 semanas de IGC, mas no grupo de 25 a 28 semanas de IG houve um pico ultrapassando o valor de 6mg/dL na ± 64 semanas de IGC, reforçando deste modo que RNPT com menor IG, assim como na resposta da FA onde aconteceu mais tardiamente (figura 4), o P apresentou esse comportamento provavelmente devido a menor possibilidade de compensação de déficits em curto prazo. A absorção de P tem uma melhor resposta em bebês prematuros de acordo com o nível da ingestão e sua absorção ocorre no jejuno, além de apresentar um menor valor comparado ao bebê de termo. O nível sérico de P com valores $< 5,5$ mg/dL, demonstra uma sensibilidade de 96% e especificidade de 50% no RNPT podendo relacionar com uma baixa densidade mineral óssea (ACAR et al. 2015).

Assim, o uso do aumento da FA em valores acima de 800 mg/dL combinada com o decréscimo de P abaixo de 3,5 mg/dL, é indicativo da necessidade de tratamento da osteopenia da prematuridade (GLASS et al.

1982; BACKSTROM et al. 2000), e medidas de prevenção devem ser adotadas visando evitar que as crianças alcancem essa condição. No Reino Unido, sugere-se que o tratamento da DMO com suplementação de cálcio, fosfato e Vitamina D, seja iniciado quando bebês com peso <1.500g ou < 28 semanas e ≥ 4 semanas de nutrição parenteral, apresentarem a FA acima de 500 mg/dL e fósforo < 5 mg/dL (QUINTAL 2014).

Desta forma, considerando que as medianas apresentam um panorama pouco específico e ainda, por identificarmos que houve, na maioria dos grupos classificados por idade gestacional, a ausência de resultados de exames nos prontuários em algum momento desse estudo transversal, optamos por proceder, adicionalmente, à análise individual da média de ganho em peso mensal comparado aos valores correspondentes da fosfatase alcalina dos bebês que apresentaram, em algum momento da coleta, os valores da fosfatase alcalina acima de 600 mg/dL, no intento de diferenciar o crescimento rápido do risco de desenvolvimento da DMO. Assim, identificamos em nossos dados 13 ocorrências entre os RNPT com até 28 semanas de IG e 19 entre os RNPT com 29 a 31 semanas de IG, esses resultados estão apresentados por grupos que incluem as crianças entre 25 a 28 semanas de idade gestacional ao nascimento e 29 a 31 semanas de idade gestacional ao nascimento nas figuras 7 e 8. (tabela 8).

Observamos, com relação à média de ganho de peso associada aos valores da FA no grupo de 25 a 28 semanas de IG ao nascimento, o aumento da média da FA nas ± 48 semanas e ± 64 semanas de IGC em relação ao ganho de peso mensal (Figura 7), apontando para uma possibilidade de risco para o desenvolvimento da DMO nestes momentos em que, provavelmente, tanto profissionais como responsáveis pelas crianças estão pouco atentos aos riscos. Além desse dado, identificamos o aumento do peso com ganho médio de 15g a 30g/dia, valores compatíveis com o estudo de Anchieta, Xavier & Colosimo (2004).

Por fim, identificamos que a maioria dos recém-nascidos prematuros avaliados conseguiram realizar o rápido desenvolvimento, ou o “catch up”, se

mantendo entre os percentis 10 a 50% na curva de Fenton. Observamos ainda que os bebês nascidos com maior peso permaneceram internados por menor tempo no hospital, resultado já esperado por nós.

No entanto, a maior importância desse artigo encerra-se na identificação de que parte dos bebês prematuros com idade gestacional menor que 31 semanas e com peso abaixo de 1.500g ao nascimento, população frequente nas unidades de cuidado neonatal e com altas taxas de sobrevivência, possui riscos para o desenvolvimento da DMO por um período prolongado após a alta hospitalar e essa condição pode estar sendo negligenciada, tanto por profissionais da saúde, em algumas situações em não solicitar exames bioquímicos ou pela falta de disponibilidade desses na rede pública de saúde, e quanto por seus responsáveis em dar o devido acompanhamento às crianças realizando as consultas de rotina estipuladas pelos médicos nos serviços de follow-up.

Conclusão

Foram encontrados, através da investigação dos marcadores bioquímicos preditores da DMO, entre crianças prematuras de baixo e muito baixo peso ao nascer, indícios de risco para o desenvolvimento da doença, o que deve servir de alerta para os profissionais que acompanham essas crianças após a alta hospitalar em ambulatórios especializados.

O acompanhamento do recém-nascido pré-termo abaixo de 31 semanas de IG, de baixo e muito baixo peso, deve incluir a investigação do risco para a DMO através da solicitação de exames bioquímicos, marcadores da doença metabólica óssea, pelo menos até 1 ano de idade gestacional corrigida. As variações na curva de crescimento e a adequação da dieta com suplementação também devem ser observadas para uma melhor análise clínica.

Referências.

1. ABRAMS, Steven A. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. **Pediatrics**, v. 131, n. 5, p. e1676-e1683, 2013.
2. ACAR, D. B., KAVUNCUOĞLU, S., ÇETINKAYA, M., PETMEZCI, E., DURSUN, M., KORKMAZ, O., & ALTUNCU, E. K. Assessment of the place of tubular reabsorption of phosphorus in the diagnosis of osteopenia of prematurity. **Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi**, v. 50, n. 1, p. 45, 2015.
3. ALY, H., MOUSTAFA, M. F., HASSANEIN, S. M., MASSARO, A. N., AMER, H. A., & PATEL, K. Physical activity combined with massage improves bone mineralization in premature infants: a randomized trial. **Journal of perinatology**, v. 24, n. 5, p. 305, 2004.
4. ANCHIETA, Lêni M.; XAVIER, César C.; COLOSIMO, Enrico A. Growth velocity of preterm appropriate for gestational age newborns. **Jornal de pediatria**, v. 80, n. 5, p. 417-424, 2004.
5. APRILE, Marisa da Matta. Crescimento de recém-nascidos de muito baixo peso alimentados com leite de banco de leite humano selecionado segundo o valor calórico e proteico. **Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo**. 2006.
6. AQUINO, Rosemeire Aparecida Nobile. Efeito da nutrição parenteral precoce em recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso ao nascer. **Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Uberlândia** 2014.
7. BALLARD, J. L., KHOURY, J. C., WEDIG, K. L., WANG, L., EILERS-WALSMAN, B. L., & LIPP, R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. **The Journal of pediatrics**, v. 119, n. 3, p. 417-423, 1991.
8. BALLESTEROS, L. F. G., MA, N. S., GORDON, R. J., WARD, L., BACKELJAUW, P., WASSERMAN, H. & CODY, D. Unexpected widespread hypophosphatemia and bone disease associated with elemental formula use in infants and children. **Bone**, v. 97, p. 287-292, 2017.
9. BACKSTRÖM, M. C., KOURI, T., KUUSELA, A. L., SIEVÄNEN, H., KOIVISTO, A. M., IKONEN, R. S., & MÄKI, M. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. **Acta paediatrica**, v. 89, n. 7, p. 867-873, 2000.

10. BONILHA, Laís. Alves. Souza. Efeitos do estímulo motor sobre o desenvolvimento e remodelamento ósseo em recém-nascidos prematuros. **Tese de doutorado. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.** 2011.
11. BOZZETTI, Valentina; TAGLIABUE, Paolo. Metabolic bone disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. **Italian journal of pediatrics**, v. 35, n. 1, p. 20, 2009.
12. CADORE, Eduardo Lusa; BRENTANO, Michel Arias; KRUEL, Luiz Fernando Martins. Efeitos da atividade física na densidade mineral óssea e na remodelação do tecido ósseo. **Revista brasileira de medicina do esporte. Vol. 11, n. 6 (nov./dez. 2005), p. 373-379**, 2005.
13. CARMELIET, Geert; DERMAUW, Veronique; BOUILLON, Roger. Vitamin D signaling in calcium and bone homeostasis: A delicate balance. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 29, n. 4, p. 621-631, 2015.
14. CATACHE, Monique; LEONE, Cléa R. Análise crítica dos aspectos fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos da doença metabólica óssea em recém-nascidos de muito baixo peso. **J Pediatr (Rio J)**, v. 77, n. Supl 1, p. s53-s62, 2001.
15. CASEY, Patrick H. Growth of low birth weight preterm children. In: **Seminars in perinatology**. WB Saunders, 2008. p. 20-27.
16. CHAN, G. M., ARMSTRONG, C., MOYER-MILEUR, L., & HOFF, C. Growth and bone mineralization in children born prematurely. **Journal of perinatology**, v. 28, n. 9, p. 619-623, 2008.
17. CHRISTMANN, V., GRADUSSEN, C. J., KÖRNMANN, M. N., ROELEVELD, N., VAN GOUDOEVER, J. B., & VAN HEIJST, A. F. Changes in Biochemical Parameters of the Calcium-Phosphorus Homeostasis in Relation to Nutritional Intake in Very-Low-Birth-Weight Infants. **Nutrients**, v. 8, n. 12, p. 764, 2016.
18. DENGUEZLI, W., FALEH, R., FESSI, A., YASSINE, A., HAJJAJI, A., LAAJILI, H., & SAKOUHI, M.. Risk factors of fetal macrosomia: role of maternal nutrition. **La Tunisie medicale**, v. 87, n. 9, p. 564-568, 2009.
19. EMBLETON, Nicholas; WOOD, Claire L. Growth, bone health, and later outcomes in infants born preterm. **Jornal de pediatria**, v. 90, n. 6, p. 529-532, 2014.

20. FIGUERAS-ALOY, J., ÁLVAREZ-DOMÍNGUEZ, E., PÉREZ-FERNÁNDEZ, J. M., MORETONES-SUÑOL, G., VIDAL-SICART, S., & BOTET-MUSSONS, F. Metabolic bone disease and bone mineral density in very preterm infants. **The Journal of pediatrics**, v. 164, n. 3, p. 499-504, 2014.
21. FENTON, Tanis R. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. **BMC pediatrics**, v. 3, n. 1, p. 13, 2003.
22. FROST, Harold M. Bone's mechanostat: a 2003 update. **The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology**, v. 275, n. 2, p. 1081-1101, 2003.
23. GLASS, E. J., HUME, R., HENDRY, G. M., STRANGE, R. C., & FORFAR, J. O. Plasma alkaline phosphatase activity in rickets of prematurity. **Archives of disease in childhood**, v. 57, n. 5, p. 373-376, 1982.
24. GONÇALVES, A. B., JORGE, S. M., & GONÇALVES, A. L. Comparação entre duas dietas à base de leite humano em relação ao crescimento e à mineralização óssea de recém-nascidos de muito baixo peso. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 27, n. 4, 395-401, 2009.
25. GOULART, Ana Lucia; DE MORAIS, Mauro Batista; KOPELN, Benjamin Israel. Impacto dos fatores perinatais nos déficits de crescimento de prematuros. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 3, p. 272-279, 2011.
26. HALEY, S., NEFF, K., GULLIVER, K., GOUGH, G., SLATER, H., LANE, R. H., & MOYER-MILEUR, L. J. Mechanical-Tactile Stimulation (MTS) intervention in a neonatal stress model improves long-term outcomes on bone. **Journal of musculoskeletal & neuronal interactions**, v. 11, n. 3, p. 234, 2011.
27. HARRAST, S. D., & KALKWARF, H. J.. Effects of gestational age, maternal diabetes, and intrauterine growth retardation on markers of fetal bone turnover in amniotic fluid. **Calcified tissue international**, v. 62, n. 3, p. 205-208, 199.
28. HUNG, Y. L., CHEN, P. C., JENG, S. F., HSIEH, C. J., PENG, S. S. F., YEN, R. F., ... & HSIEH, W. S. Serial measurements of serum alkaline phosphatase for early prediction of osteopaenia in preterm infants. **Journal of paediatrics and child health**, v. 47, n. 3, p. 134-139, 2011.

29. IBIDI, S. M.; CARDOSO, L. E. M. B. Classificação do recém-nascido: cuidados com o RN PIG e RN GIG. **Vaz FAC, Diniz EMA, Ceccon MEJR, Krebs VLJ. Neonatologia. Barueri: Manole**, p. 3-12, 2011.
30. KING-WOON, SO; PAK-CHEUNG, NG. Treatment and prevention of neonatal osteopenia. **Current Paediatrics**, v. 15, n. 2, p. 106-113, 2005.
31. KINI, U.; NANDEESH, B. N. Physiology of bone formation, remodeling, and metabolism. In: **Radionuclide and hybrid bone imaging**. Springer Berlin Heidelberg, 2012. p. 29-57.
32. KOVACS, Christopher S. Calcium, phosphorus, and bone metabolism in the fetus and newborn. **Early human development**, v. 91, n. 11, p. 623-628, 2015.
33. KOVAR, Ilya; MAYNE, Philip; BARLTROP, Donald. Plasma alkaline phosphatase activity: a screening test for rickets in preterm neonates. **The Lancet**, v. 319, n. 8267, p. 308-310, 1982.
34. LAND, Christof; SCHOENAU, Eckhard. Fetal and postnatal bone development: reviewing the role of mechanical stimuli and nutrition. **Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism**, v. 22, n. 1, p. 107-118, 2008
35. LEE, J., PARK, H. K., KIM, J. H., CHOI, Y. Y., & LEE, H. J. Bone Mineral Density According to Dual Energy X-ray Absorptiometry is Associated with Serial Alkaline Phosphatase Level in Extremely Low Birth Weight Infants at Discharge. **Pediatrics & Neonatology**, v. 58, n. 3, p. 251-257, 2017.
36. LITMANOVITZ, I., DOLFIN, T., FRIEDLAND, O., ARNON, S., REGEV, R., SHAIKIN-KESTENBAUM, R., & ELIAKIM, A. Early physical activity intervention prevents decrease of bone strength in very low birth weight infants. **Pediatrics**, v. 112, n. 1, p. 15-19, 2003.
37. LITMANOVITZ, I., EREZ, H., ELIAKIM, A., BAUER-RUSEK, S., ARNON, S., REGEV, R. H., ... & NEMET, D. The effect of assisted exercise frequency on bone strength in very low birth weight preterm infants: a randomized control trial. **Calcified tissue international**, v. 99, n. 3, p. 237-242, 2016.
38. LUCAS, A., BROOKE, O. G., BAKER, B. A., BISHOP, N., & MORLEY, R. High alkaline phosphatase activity and growth in preterm neonates. **Archives of Disease in Childhood**, v. 64, n. 7 Spec No, p. 902-909, 1989.

39. MARCUARTÚ, Amanda Chaves; MALVEIRA, Salma Saráty. Perfil de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso internados em unidade de cuidados intensivos neonatais. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 21, n. 1, p. 5-10, 2016.
40. MARGOTTO, Paulo, R. Assistência ao recém-nascido de risco. 2. ed. Brasília: Anchieta, 2006. cap. 3, p. 138-144.
41. MENEZES, M. A. D. S., GARCIA, D. C., DE MELO, E. V., & CIPOLOTTI, R. Recém-nascidos prematuros assistidos pelo Método Canguru: avaliação de uma coorte do nascimento aos seis meses. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 32, n. 2, p. 171-177, 2014.
42. MORAES, Claudia Leite; REICHENHEIM, Michael E. Validade do exame clínico do recém-nascido para a estimacão da idade gestacional: uma comparação do escore New Ballard com a data da última menstruação e ultra-sonografia. **Cad Saúde Pública**, v. 16, n. 1, p. 83-94, 2000.
43. MORENO, Juliana; FERNANDES, Luciana Volpiano; GUERRA, Camila Campos. Fisioterapia motora no tratamento do prematuro com doença metabólica óssea. **Revista Paulista de Pediatria**, 2011.
44. MOYER-MILEUR, L. J., BRUNSTETTER, V., MCNAUGHT, T. P., GILL, G., & CHAN, G. M. Daily physical activity program increases bone mineralization and growth in preterm very low birth weight infants. **Pediatrics**, v. 106, n. 5, p. 1088-1092, 2000.
45. MUTLU, G. Y., KIRMIZIBEKMEZ, H., ÖZSU, E., ER, İ., & HATUN, Ş. Metabolic bone disease of prematurity: report of four cases. **Journal of clinical research in pediatric endocrinology**, v. 6, n. 2, p. 111, 2014.
46. NALLAGONDA, Srinivas; NALLAGONDA, Madhavi; DEORUKHKAR, Anjum. Metabolic bone disease of prematurity—an overview. **Paediatrics and Child Health**, v. 27, n. 1, p. 14-17, 2017.
47. NAMGUNG, Ran; TSANG, Reginald C. Factors affecting newborn bone mineral content: in utero effects on newborn bone mineralization. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 59, n. 01, p. 55-63, 2000.
48. NEWTON, Edward J.; LOVE, John. Acute complications of extremity trauma. **Emergency medicine clinics of North America**, v. 25, n. 3, p. 751-761, 2007.

49. OLIVEIRA, Gabriel Chaves. **Efeito agudo da massagem em sessão prévia de exercícios de força sobre marcadores bioquímicos da dor muscular de início tardio**. 2016. Dissertação de Mestrado.
50. OSTERMAN, Michelle JK; MARTIN, Joyce A.; MENACKER, Fay. Expanded health data from the new birth certificate, 2006. *Natl Vital Stat Rep*. V. 58, n. 5, p. 1-24, 2009.
51. PALHARES, Durval Batista. **Manual de neonatologia**. Di Livros Editora. Rio de Janeiro, RJ. 1ª ed. 2017. .
52. PONTES, Tatiana Barcelos. **Crescimento e desenvolvimento de recém-nascidos pré-termo com muito baixo peso no primeiro ano de vida**. 2006. Dissertação de Mestrado.
53. PORTALE, Anthony A. Blood calcium, phosphorus, and magnesium. **Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism**, p. 115-118, 1999.
54. QUINTAL, V. S., DINIZ, E., CAPARBO, V. D. F., & PEREIRA, R. M. Bone densitometry by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) in preterm newborns compared with full-term peers in the first six months of life. **Jornal de pediatria**, v. 90, n. 6, p. 556-562, 2014.
55. RAMOS, J. L. A., VAZ, F. A. C., & CALIL, V. M. L. T. O recém-nascido pequeno para a idade gestacional. **Marcondes E, Costa FA, Ramos JLA, Okay Y. Pediatria básica: pediatria clínica**. 9a ed. São Paulo: Sarvier, p. 353-61, 2002.
56. RAUCH, F.; SCHOENAU, E. Skeletal development in premature infants: a review of bone physiology beyond nutritional aspects. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 86, n. 2, p. F82-F85, 2002.
57. RIGO, J., PIELTAIN, C., SALLE, B., & SENTERRE, J. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. **Acta paediatrica**, v. 96, n 7, 969-974, 2007.
58. REHMAN, Moghis Ur; NARCHI, Hassib. Metabolic bone disease in the preterm infant: Current state and future directions. **World journal of methodology**, v. 5, n. 3, p. 115, 2015.
59. ROWE, Philip. *Essential statistics for the pharmaceutical sciences*. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltda, 2007.

60. RUSTICO, Stacy E.; CALABRIA, Andrew C.; GARBER, Samuel J. Metabolic bone disease of prematurity. **Journal of Clinical & Translational Endocrinology**, v. 1, n. 3, p. 85-91, 2014.
61. SANTOS, G. M., TAVARES, G., GASPERI, G. D., & BAU, G. R. Mechanical evaluation of the resistance of elastic bands. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 13, n. 6, p. 521-526, 2009.
62. SARAIVA, Gabriela Luporini; LAZARETTI-CASTRO, Marise. Marcadores bioquímicos da remodelação óssea na prática clínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, 2002.
63. DE CASTRO SELESTRIN, C., DE OLIVEIRA, A. G., FERREIRA, C., DE SIQUEIRA, A. A. F., DE ABREU, L. C., & MURAD, N. Avaliação dos parâmetros fisiológicos em recém nascidos pré-termo em ventilação mecânica após procedimentos de fisioterapia neonatal. **Journal of Human Growth and Development**, v. 17, n. 1, p. 146-155, 2007.
64. SCHLINDWEIN, Carolina Frank. **Curvas de crescimento de pré-terms de muito baixo peso adequados e pequenos para a idade gestacional nos dois primeiros anos de vida**. 2008. Dissertação de mestrado.
65. SCHULZKE, S. M., KAEMPFEN, S., TRACHSEL, D., & PATOLE, S. K. Physical activity programs for promoting bone mineralization and growth in preterm infants. **The Cochrane Library**, 2014.
66. SHARP, M. Bone disease of prematurity. **Early human development**, v. 83, n. 10, p. 653-658, 2007.
67. SIMS, Natalie A.; MARTIN, T. John. Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit. **BoneKEy reports**, v. 3, 2014.
68. SIQUEIRA, Marly Beserra de Castro; DIAS, Marcos Augusto Bastos. A percepção materna sobre vivência e aprendizado de cuidado de um bebê prematuro. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 20, n. 1, p. 27-36, 2011.
69. STEER, Philip. The management of large and small for gestational age fetuses. In: **Seminars in perinatology**. WB Saunders, 2004. p. 59-66.
70. TRINDADE, Cleide EP. Minerals in the nutrition of extremely low birth weight infants. **Jornal de pediatria**, v. 81, n. 1, p. S43-S51, 2005.
71. Valizadeh, L., Sanaeefar, M., Hosseini, M. B., Jafarabadi, M. A., & Shamili, A. Effect of Early Physical Activity Programs on Motor

- Performance and Neuromuscular Development in Infants Born Preterm: A Randomized Clinical Trial. **Journal of Caring Sciences**, v. 6, n. 1, p. 67, 2
- 72.VIEIRA, José Gilberto H. Considerações sobre os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo e sua utilidade prática. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 43, n. 6, p. 415-422, 1999.
- 73.VIGNOCHI, Carine Moraes. Análise dos marcadores bioquímicos fosfatase alcalina óssea específica e deoxipiridinolina no metabolismo ósseo de recém-nascidos pré-termo submetidos a fisioterapia motora. **Tese de doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul**. 2011.
- 74.VISWANATHAN, S., KHASAWNEH, W., MCNELIS, K., DYKSTRA, C., AMSTADT, R., SUPER, D. M., & KUMAR, D. Metabolic bone disease: a continued challenge in extremely low birth weight infants. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 38, n. 8, p. 982-990, 2014.
- 75.WOOD, C. L., WOOD, A. M., HARKER, C., & EMBLETON, N. D. . Bone mineral density and osteoporosis after preterm birth: the role of early life factors and nutrition. **International journal of endocrinology**, v. 2013, 2013.
- 76.YAMAMOTO, Raquel Coube de carvalho; KESKE-SOARES, Márcia; WEINMANN, Ângela Regina Maciel. Características da sucção nutritiva na liberação da via oral em recém-nascidos pré-termo de diferentes idades gestacionais Characteristics of nutritive sucking in the release for oral feeding in preterm newborns of different gestational ages. **Rev Soc Bras Fonoaudiol**, v. 14, n. 1, p. 98-105, 2009.
- 77.YOSHIDA, Tomohiko; STERN, Paula H. How vitamin D works on bone. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v. 41, n. 3, p. 557-569, 2012.