

Fatores de Risco e Avaliação do Crescimento de Crianças com Doença Metabólica Óssea da Prematuridade

Risk Factors and Growth Assessment of Children With Metabolic Bone Disease of Prematurity

Táise da Nóbrega Veras de Lima¹
Anna Christina do Nascimento Granjeiro Barreto²
Claudia Rodrigues Souza Maia³
Izabelle Patrício Melo de Pinho⁴
Nívia Maria Rodrigues Arrais⁵
Juliana Dantas de Araújo Santos Camargo⁶
Rafaella Nunes Torres⁷

RESUMO

Objetivos: Analisar fatores de risco para o desenvolvimento de doença metabólica óssea da prematuridade (DMOPT) e comparar o crescimento de recém-nascidos (RN) com DMOPT com o daqueles sem doença. **Metodologia:** Estudo longitudinal, observacional e prospectivo que envolveu 54 RN menores de 1500g ou com idade gestacional (IG) < 33 semanas, provenientes de UTI, acompanhados até oito meses corrigidos. Definiu-se DMOPT como dosagem de Fosfatase Alcalina (FA) > 800U/L e/ou fósforo sérico < 5,6, mg/dl. Avaliaram-se fatores de risco pré e pós-natais para desenvolvimento de DMOPT e suas medidas antropométricas. A análise estatística envolveu os testes *t-student*, Mann-Whitney, Levene, Qui-quadrado e teste exato de Fisher. O nível de significância foi de 5% nas análises. **Resultados:** A prevalência de DMOPT foi de 59,3%. A IG e o peso ao nascer foram inferiores entre pacientes com diagnóstico de DMOPT (29,5 ± 2,4 semanas/ 1.219 ± 321g). Houve associação estatisticamente significante entre o diagnóstico de DMOPT e sepse tardia, $p = 0,004$, e DMOPT e Displasia Broncopulmonar, $p = 0,010$. Durante avaliação antropométrica, não houve diferença significante. **Conclusão:** Os RN que desenvolveram DMOPT tinham menor IG e peso ao nascer, mas não houve comprometimento na avaliação antropométrica do seu crescimento até os oito meses corrigidos, na comparação entre os dois grupos.

DESCRIPTORIOS

Prematuridade, Recém-nascido de muito baixo peso, insuficiência do crescimento.

ABSTRACT

Objectives: To analyze risk factors for the development of Metabolic Bone Disease of Prematurity (MBDP) and to compare the growth of newborns (NBs) with MBDP with those without disease. **Method:** Longitudinal, observational and prospective study involving 54 NBs weighing less than 1500g or with gestational age (GA) < 33 weeks, from the ICU, with follow up to eight months corrected. DMOPT was defined as an alkaline phosphatase (AF) dosage > 800U / L and / or serum phosphorus < 5.6, mg / dl. Pre and postnatal risk factors for the development of MBDP and anthropometric measures were evaluated. The statistical analysis involved the *t-student*, Mann-Whitney, Levene, Chi-square and Fisher's exact tests. The level of significance was 5% in the analyzes. **Results:** The prevalence of MBDP was 59.3%. The GA and birth weight were lower among patients diagnosed with MBDP (29.5 ± 2.4 weeks / 1,219 ± 321g). There was a statistically significant association between the diagnosis of MBDP and late sepsis, $p = 0.004$, and DMOPT and Bronchopulmonary Dysplasia, $p = 0.010$. During anthropometric analysis, there was no significant difference. **Conclusions:** NBs who developed MBDP had lower GA and birth weight, but there was no impairment in the anthropometric assessment of their growth up to eight months corrected, in the comparison between the two groups.

DESCRIPTORS

Prematurity, Very low birth weight, Faltering growth.

¹ Médica pediatra e neonatologista da Maternidade Escola Januário Cicco (MEJC), UFRN. Título de especialista em Neonatologia. ORCID: 0000-0002-6792-5505

² Médica neonatologista da MEJC. Título de Especialista em Pediatria, Neonatologia e Terapia Intensiva Pediátrica. Mestre e Doutora em Ciências da Saúde pela UFRN. ORCID: 0000-0001-7319-5011

³ Professora do departamento de Pediatria da UFRN. Título de Especialista em Pediatria e Neonatologia. Mestre em Pediatria pela UNIFESP. Doutora em Ciências da Saúde pela UFRN. ORCID: 0000-0002-5176-0953

⁴ Médica pediatra e neonatologista pela MEJC, UFRN. Título de especialista em Neonatologia. ORCID: 0000-0001-7220-350X

⁵ Professora do Departamento de Pediatria da UFRN. Título de Especialista em Pediatra, Neonatologia e Terapia Intensiva Pediátrica. Mestre em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria pela UNIFESP. ORCID: 0000-0002-4919-311X

⁶ Analista em Estatística/EBSERH/MEJC. Mestre em Demografia/UFRN, Graduada em Estatística pela UFRN. ORCID: 0000-0001-8692-5706

⁷ Médica pediatra e neonatologista pela MEJC, UFRN. ORCID: 0000-0002-1696-3544

O nascimento prematuro é a principal causa de mortalidade infantil abaixo dos cinco anos de idade e corresponde a importante fator desencadeador de morbidade grave na infância.^{1,2} A falha no crescimento pode ser considerada uma das principais consequências deletérias da prematuridade e entre as doenças que podem contribuir para o crescimento insatisfatório dessa população, elenca-se a doença metabólica óssea da prematuridade (DMOPT)³. A DMOPT pode ser definida como uma desordem do metabolismo do cálcio e do fósforo que acomete especialmente os recém-nascidos (RN) de muito baixo peso ao nascer e se manifesta laboratorialmente entre quatro e oito semanas de vida extrauterina^{4,5}. Durante o período de internação hospitalar, pode levar à dependência da ventilação mecânica (devido à instabilidade da parede torácica), aumento do risco de miopia, maiores índices de insuficiência renal e desenvolvimento ósseo anormal. Está associada a maior prevalência de fraturas até os dois anos de idade e pode afetar a altura final do indivíduo, correlacionando-se ao maior risco de osteoporose na vida adulta.³⁻⁵

Estima-se que mais da metade dos recém-nascidos pré-termo abaixo de 1000 g ao nascimento e cerca de 23% dos recém-nascidos com peso ao nascer inferior a 1500 g desenvolverá DMOPT. Entre eles, aproximadamente 10-30% poderão apresentar fraturas.⁶ Isso porque o período de maior desenvolvimento do esqueleto humano é durante a vida fetal, fundamentalmente no final do terceiro trimestre, quando ocorre cerca de 80% da mineralização óssea através de transporte ativo transplacentário.⁶⁻⁸

A etiologia da DMOPT é complexa, com fatores de risco pré e pós-natais. Condições patológicas gestacionais que prejudicam a transferência de macro e micronutrientes por via transplacentária, como pré-eclâmpsia, corioamnionite e restrição de crescimento intrauterino se correlacionam a maiores índices da doença. Já os fatores pós-natais incluem: tempo prolongado de nutrição parenteral, atraso em iniciar dieta enteral, imobilização, presença de comorbidades (como displasia broncopulmonar, sepse e enterocolite necrosante) e uso de medicamentos como: diuréticos de alça, prostaglandinas, esteroides e xantinas, em geral, por redução das reservas minerais ou aumento da reabsorção óssea.⁸⁻¹⁰

Os achados clínicos da doença são pobres e tardios. Não há na literatura um consenso com relação a melhor triagem e prevenção da doença metabólica óssea.¹¹⁻¹³ Reconhecer os fatores de risco para DMOPT e acompanhar o crescimento dessas crianças é fundamental para prevenir complicações futuras. Por essa razão, o presente estudo teve como objetivo avaliar os principais fatores de risco pré e pós-natais relacionados ao desenvolvimento de DMOPT e comparar o crescimento de lactentes acometidos por DMOPT com o daqueles que não desenvolveram a doença.

METODOLOGIA

Estudo longitudinal, observacional e prospectivo, construído como um dos braços do trabalho “Repercussões clínicas da Prematuridade e do Muito Baixo Peso ao nascer nos primeiros 12 meses de Idade Corrigida”, com coleta de dados entre janeiro

de 2019 e março de 2020, desenvolvido na Maternidade Escola Januário Cicco (MEJC), hospital da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) e referência em gestação e parto de alto risco. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas do Hospital Universitário Onofre Lopes - UFRN, conforme certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE de número 11177019.7.0000.292).

Tratou-se de amostra de conveniência, que incluiu recém-nascidos internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), nascidos consecutivamente entre 01/01/19 e 30/06/2019, e que posteriormente foram acompanhados no ambulatório de seguimento de prematuros de alto risco da MEJC por oito meses corrigidos. Nesse período, dos 1789 nascidos vivos na MEJC, 29,84% foram prematuros, dos quais 82 pacientes tinham menos de 33 semanas de idade gestacional e/ou peso inferior a 1500 g. A amostra foi dividida em dois grupos: aqueles que desenvolveram DMOPT e aqueles que não desenvolveram a doença. Pela impossibilidade de cálculo do tamanho amostral, a magnitude do efeito e o poder dos resultados que apresentaram significância foram calculados a partir dos métodos de Cohen e do *software R* versão 3.5.3.

Os critérios de inclusão foram: recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1500 g e/ou idade gestacional abaixo de 33 semanas ao nascer (calculada pela ultrassonografia gestacional ou data da última menstruação ou pelo cálculo de idade gestacional pelo exame físico, através do método de Ballard), que apresentavam dados sobre dosagem de fosfatase alcalina

(FA) e fósforo sérico coletados entre três e quatro semanas de vida. Foram excluídos os portadores de malformações congênicas graves e/ou cromossomopatias, erros inatos do metabolismo, recém-nascidos provenientes de outros serviços com mais de 24h de vida e portadores de cardiopatias congênicas complexas ou outras doenças que sabidamente pudessem estar associada a déficits pondero-estaturais importantes desde o nascimento. Os critérios de exclusão também abrangeram os recém-nascidos que pesaram menos de 500g ao nascer e os que foram a óbito ainda durante a internação. Bem como, durante o seguimento, os lactentes que não apresentaram nenhuma dosagem de FA e fósforo sérico durante sua internação ou que perderam o acompanhamento ambulatorial após a alta hospitalar.

Foi definido como com DMOPT o paciente com dosagem de fosfatase alcalina superior a 800U/L e/ou fósforo sérico <5,6 mg/dl, aferidas com 30 dias de vida, segundo protocolo da instituição. Avaliaram-se os seguintes fatores de risco pré-natais e do parto: a realização de pré-natal, a presença de hipertensão e diabetes gestacional (segundo critérios do Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia de 2019 e Ministério da Saúde de 2017), a ocorrência de corioamnionite na gestação, uso de corticoide materno antenatal, uso materno de sulfato de magnésio, tipo de parto, sexo, índice de APGAR no 1º e 5º minutos de vida, necessidade de reanimação neonatal, peso e idade gestacional ao nascer.

Os fatores de risco pós-natais para doença metabólica óssea investigados foram: presença de displasia broncopulmonar aos 28 dias de vida (segundo a definição de

Bancalari)¹⁴, a ocorrência de sepse precoce e tardia definida pelos critérios da Anvisa¹⁵, ocorrência de enterocolite necrosante (definida pelos estágios de Bell), uso de corticoide pós-natal, presença de persistência do canal arterial após 72h de vida, tempo de nutrição parenteral e uso de diuréticos e xantinas.

As variáveis antropométricas analisadas foram: peso (g) ao nascer, peso (g), comprimento (cm) e perímetro cefálico (cm) entre 40 semanas e um mês de idade gestacional corrigida (IGC), entre quatro e cinco meses de IGC e entre seis e oito meses de idade corrigida. As medidas foram aferidas pela equipe de enfermagem do hospital, segundo metodologia proposta pelo Ministério da Saúde. Medidas antropométricas de peso (g), comprimento (cm) e perímetro cefálico (cm) foram classificadas pelas curvas do Projeto Intergrowth do nascimento a 64 semanas de idade corrigida.¹⁶ A partir de 64 semanas de IGC, utilizaram-se das curvas da OMS presentes na caderneta da Criança do Ministério da Saúde. Considerou-se “pequeno para idade gestacional” (PIG) o recém-nascido com peso abaixo do escore-Z -2 ao nascimento. Foram considerados lactentes de baixo peso e baixa estatura para IGC aqueles pacientes que apresentaram respectivamente peso e comprimento abaixo do escore-Z -2 na avaliação das curvas de Intergrowth de seguimento até 64 semanas ou da OMS/Ministério da Saúde, quando acima de 64 semanas.

Os dados obtidos foram analisados mediante processo sistematizado em base estatística de dados através do programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versão 22. O teste de normalidade

de Shapiro-Wilk foi aplicado visando verificar a aderência das variáveis contínuas à distribuição normal. A análise descritiva das variáveis que obtiveram aderência à distribuição normal foi realizada pela média e desvio-padrão (Média ± DP). Para as variáveis que não apresentaram distribuição normal, utilizou-se a mediana e os percentis 25 e 75. O teste *t de Student* para amostras independentes foi aplicado para as variáveis contínuas que apresentaram normalidade. A homogeneidade das variâncias foi verificada por meio do teste de Levene. Utilizou-se o teste não paramétrico de Mann–Whitney para comparar as diferenças entre as distribuições das variáveis que não apresentaram normalidade. Para as variáveis categóricas, a análise foi realizada por meio de frequências absolutas e relativas. O teste Qui-quadrado foi utilizado para analisar a associação entre as variáveis categóricas. Nas situações em que as células das tabelas apresentaram frequências esperadas inferiores a cinco, aplicou-se o teste exato de Fisher. O nível de significância de 5% foi adotado para todas as análises.

RESULTADOS

Durante o estudo, houve 82 admissões, na UTI neonatal da MEJC, de crianças nascidas entre 01/01/2019 e 30/06/2019, com menos de 33 semanas de idade gestacional e/ou peso inferior a 1500 g ao nascer. Destes, 28 pacientes (34,1%) foram excluídos desta análise por fazerem parte dos critérios de exclusão. A amostra do estudo incluiu 54 pacientes, dos quais 32 (59,3%) apresentaram diagnóstico de doença óssea da prematuridade.

Tabela 1. Distribuição dos neonatos por diagnóstico de doença metabólica óssea, segundo características pré-natais

Variáveis	N	Grupo		Total N (%)	P valor ^a
		com DMOPT N (%)	sem DMOPT N (%)		
Realização pré-natal	32	32 (59,3)	22 (40,7)	54 (100,0)	0,406
Sim		19 (100,0)	12 (92,3)	31 (96,9)	
Não		0 (0,0)	1 (7,7)	1 (3,1)	
Hipertensão gestacional	54				0,845
Sim		11 (34,4)	7 (31,8)	18 (33,3)	
Não		21 (65,6)	15 (68,2)	36 (66,7)	
Diabetes gestacional	54				0,425
Sim		3 (9,4)	4 (18,2)	7 (13,0)	
Não		29 (90,6)	18 (81,8)	47 (87,0)	
Corioamnionite	54				0,560
Sim		1 (3,1)	2 (9,1)	3 (5,6)	
Não		31 (96,9)	20 (90,9)	51 (94,4)	
Corticoide antenatal	50				0,262
Sim		21 (72,4)	18 (85,7)	39 (78,0)	
Não		8 (27,6)	3 (14,3)	11 (22,0)	
Sulfato de Magnésio,	52				0,279
Sim		8 (26,7)	9 (40,9)	17 (32,7)	
Não		22 (73,3)	13 (59,1)	35 (67,3)	

^aSignificância da diferença entre os grupos pelo teste t de Student (variáveis contínuas) ou teste Qui-quadrado de Pearson ou de Fisher (variáveis categóricas).

Os dados contínuos estão expressos em média e desvio-padrão.

Os dados categóricos estão expressos em frequência absoluta (n) e relativa (%).

Abreviações: DMOPT, doença metabólica da prematuridade; n, número; qtd, quantidade.

A seguir, as tabelas com os resultados encontrados durante este estudo.

A Tabela 1 demonstra que não houve associação estatisticamente significativa entre as características do pré-natal e o desenvolvimento de DMOPT. Considerando os dados do nascimento por diagnóstico de DMOPT, a média da idade gestacional ao nascer apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sendo inferior entre os pacientes que tiveram o diagnóstico de DMOPT ($29,5 \pm 2,4$ semanas) (Tabela 2). Como consequência, nascer com menos de 29 semanas, foi fator de risco para a DMOPT ($p=0,011$). De maneira semelhante, a média de peso ao nascer foi menor entre os pacientes com DMOPT. Pacientes com doença metabólica óssea tiveram média de peso de nascimento 1219 ± 321 g e pacientes sem a doença, 1548 ± 397 g, $p=0,002$. (Tabela 2).

Entre os fatores de risco pós-natais, houve associação estatisticamente significativa entre DMOPT e o diagnóstico de sepse tardia e displasia broncopulmonar com $p=0,004$ e $p=0,010$ respectivamente (Tabela 3).

Com relação ao diagnóstico, a média dos níveis de FA dos pacientes com DMOPT foi de 1139 ± 271 UI/L. (Tabela 4). Durante o seguimento ambulatorial, na avaliação antropométrica dos pacientes com e sem DMOPT, não houve diferença estatisticamente significativa no crescimento, seja para valores absolutos ou escore-Z de peso, estatura e perímetro cefálico (Tabela 4). Bem como, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação à dieta que foi oferecida entre 40 semanas e um mês de IGC ($p=0,302$) (Tabela 4).

Com relação à adesão ao tratamento, pacientes com doença metabólica óssea tiveram associação estatisticamente significativa entre o diagnóstico da doença e o uso de fosfato tricálcico no primeiro mês e entre quatro e cinco meses de IGC, com $p = 0,010$ e $p = 0,048$ respectivamente. A proporção de neonatos com DMOPT que utilizou fosfato tricálcico foi de 63,3% até o primeiro mês de IGC e 29,6% entre quatro e cinco meses de IGC. (Tabela 4).

DISCUSSÃO

A literatura mundial estima uma prevalência de DMOPT de 23% entre os recém-nascidos prematuros abaixo de 1500 g e 55% entre aqueles abaixo de 1000 g.¹⁷ Durante a nossa análise, foi encontrada uma alta prevalência de DMOPT, estimada em 59,3% da população abaixo de 1500 g. Isso pode ter sido consequência desta pesquisa ter se realizado em uma maternidade escola referência em alto risco, com alta prevalência de prematuros extremos (27,8% da amostra analisada). Bem como, por 94,4% das crianças do nosso estudo terem sido classificadas ao nascer como pequenas para idade gestacional (PIG), o que reflete uma elevada restrição de crescimento intra-uterino e altos índices de comorbidades maternas, com consequente prejuízo da passagem transplacentária de cálcio e fósforo durante o período fetal. De fato, em um estudo de base populacional desenvolvido na Suécia que analisou crianças nascidas entre 1997 e 2014, houve uma maior chance de desenvolver doença óssea entre prematuros, PIG, filhos de mães africanas.¹⁸

Para o diagnóstico dos pacientes com

Tabela 2. Características ao nascer por diagnóstico de DMOPT.

Variáveis	N	Grupo		Total	P valor ^a
		com DMOPT N (%)	sem DMOPT N (%)		
Sexo	54				0,215
Masculino		12 (37,5)	12 (54,5)	24 (44,4)	
Feminino		20 (62,5)	10 (45,5)	30 (55,6)	
Idade gest. ao nascer, semanas	54	29,5 ± 2,4	30,9 ± 1,4	30,1 ± 2,2	0,015
Idade gest. ao nascer,	54				0,011
Até 28 semanas e 6 dias		13 (40,6)	2 (9,1)	15 (27,8)	
Maior ou igual a 29 semanas		19 (59,4)	20 (90,9)	39 (72,2)	
Peso ao nascer, g.	54	1.219 ± 321	1.548 ± 397	1.353 ± 386	0,002
Peso ao nascer	54				0,215
Até 999g		7 (21,9)	2 (9,1)	9 (16,7)	
Maior ou igual a 1.000g		25 (78,1)	20 (90,9)	45 (83,3)	
PIG n	54				0,262
Sim		29 (90,6)	22 (100,0)	51 (94,4)	
Não		3 (9,4)	0 (0,0)	3 (5,6)	
Tipo de parto	54				0,983
Cesárea		19 (59,4)	13 (59,1)	32 (59,3)	
Vaginal		13 (40,6)	9 (40,9)	22 (40,7)	
Reanimação ao nascer	45				0,082
Sim		19 (70,4)	8 (44,4)	27 (60,0)	
Não		8 (29,6)	10 (55,6)	18 (40,0)	
Apgar no 1º minuto	54				0,743
Menor que 7 pontos		16 (50,0)	10 (45,5)	26 (48,1)	
Maior ou igual a 7 pontos		16 (50,0)	12 (54,5)	28 (51,9)	
Apgar no 5º minuto	54				1,000
Menor que 7 pontos		5 (15,6)	3 (13,6)	8 (14,8)	
Maior ou igual a 7 pontos		27 (84,4)	19 (86,4)	46 (85,2)	

^aSignificância da diferença entre os grupos pelo teste t de Student ou U de Mann-Whitney (variáveis contínuas) ou teste Qui-quadrado de Pearson ou de Fisher (variáveis categóricas).

Os dados contínuos estão expressos em média e desvio-padrão ou em mediana e percentis 25 e 75.

Os dados categóricos estão expressos em frequência absoluta (n) e relativa (%).

Valores em negrito indicam significância em $p < 0,05$.

Abreviações: DMOPT: doença metabólica da prematuridade; n: número; gest: gestacional g: gramas; cm: centímetros; PIG: pequeno para idade gestacional.

Tabela 3. Distribuição dos neonatos por diagnóstico de doença metabólica óssea, segundo características pós-natais

Variáveis	n	Grupo		Total	P valor ^a
		com DMOPT N (%)	sem DMOPT N (%)		
Corticoide pós-natal	54				0,137
Sim		4 (12,5)	0 (0,0)	4 (7,4)	
Não		28 (87,5)	22 (100,0)	50 (92,6)	
Sepse precoce	40				0,457
Sim		6 (28,6)	3 (15,8)	9 (22,5)	
Não		15 (71,4)	16 (84,2)	31 (77,5)	
Sepse tardia	52				0,004
Sim		19 (63,3)	5 (22,7)	24 (46,2)	
Não		11 (36,7)	17 (77,3)	28 (53,8)	
Persistência do canal arterial	54				0,122
Sim		7 (21,9)	1 (4,5)	8 (14,8)	
Não		25 (78,1)	21 (95,5)	46 (85,2)	
Enterocolite necrosante	54				0,508
Sim		2 (6,2)	0 (0,0)	2 (3,7)	
Não		30 (93,8)	22 (100,0)	52 (96,3)	
Displasia broncopulmonar	54				0,010
Sim		11 (34,4)	1 (4,5)	12 (22,2)	
Não		21 (65,6)	21 (95,5)	42 (77,8)	
Uso de xantina	54				0,322
Sim		28 (87,5)	17 (77,3)	45 (83,3)	
Não		4 (12,5)	5 (22,7)	9 (16,7)	
Uso de diuréticos	53				0,102
Sim		9 (28,1)	2 (9,5)	11 (20,8)	
Não		23 (71,9)	19 (90,5)	42 (79,2)	
Nutrição parenteral, dias	51	9 (0 – 16)	6 (0 – 15)	8 (0 – 16)	0,282

^aSignificância da diferença entre os grupos pelo teste t de Student ou U de Mann-Whitney (variáveis contínuas) ou teste Qui-quadrado de Pearson ou de Fisher (variáveis categóricas).

Os dados contínuos estão expressos em média e desvio-padrão ou em mediana e percentis 25 e 75.

Os dados categóricos estão expressos em frequência absoluta (n) e relativa (%).

Valores em negrito indicam significância em $p < 0,05$.

Abreviações: DMOPT: doença metabólica da prematuridade; n: número.

Tabela 4. Avaliação laboratorial, antropométrica e alimentar dos neonatos por diagnóstico de DMOPT durante seguimento ambulatorial.

	Entre 40 semanas e 1 mês de IGC		Entre o 4° e 5° mês de IGC		Entre o 6° e 8° mês de IGC		p ^a
	com DMOPT	sem DMOPT	com DMOPT	sem DMOPT	com DMOPT	sem DMOPT	
Dosagem de fosfatase alcalina (média e DP)	1.139 ± 271	606 ± 130	<0,01				
Dosagem de Cálcio Sérico (média e DP)	10,5 ± 0,8	10,3 ± 0,8	0,497	10,5 ± 0,6	10,4 ± 1,0	0,617	10,5 ± 0,4
Dosagem de Fósforo Sérico (média e DP)	6,5 ± 1,8	6,3 ± 1,8	0,710	6,1 ± 0,9	5,6 ± 1,7	0,565	5,8 ± 1,5
Uso de fosfato tricálcico, n (%)	19 (63,3)	6 (27,3)	0,010	8 (29,6)	1 (5,6)	0,048	3 (12,0)
Peso, g.	3.425 (2.885 – 3.985)	3.360 (2.756 – 4.536)	0,829	5.996 ± 937	6.369 ± 1.147	0,238	7.041 ± 1.070
Score – Z peso < -2, n (%)	9 (30,0)	7 (31,8)	0,888	4 (14,8)	3 (16,7)	1,000	3 (20,0)
Valor de escore- Z peso	-1,57 ± 1,45	-1,19 ± 1,50	0,374	-0,94 ± 1,02	-0,71 ± 1,13	0,486	-0,96 ± 1,24
Estatura, cm	50,33 ± 2,84	50,93 ± 3,83	0,541	60,14 ± 2,48	61,31 ± 3,82	0,219	64,66 ± 2,27
Score – Z estatura < -2, n (%)	13 (44,8)	9 (40,9)	0,780	5 (18,5)	5 (27,8)	0,464	4 (28,6)
Valor de escore – Z estatura	-1,93 ± 1,55	-1,56 ± 1,56	0,407	-1,39 ± 1,08	-1,13 ± 1,48	0,526	-1,34 ± 1,14
Perímetro cefálico, cm	35,98 ± 1,98	36,33 ± 2,14	0,550	40,66 ± 2,15	41,33 ± 2,26	0,325	42,1 ± 1,86
Score – Z PC < -2, n (%)	7 (24,1)	3 (13,6)	0,350	5 (18,5)	2 (11,1)	0,684	1 (6,7)
Valor de escore- Z PC	-0,59 ± 2,08	-0,19 ± 1,67	0,465	-0,60 ± 1,68	-0,29 ± 1,62	0,543	-0,76 ± 1,39
Tipo de dieta, n (%)			0,302				
Leite materno exclusivo	10 (33,3)	11 (50,0)					
Fórmula de partida adequada	4 (13,3)	4 (18,2)					
Leite Materno + fórmula	16 (53,3)	7 (31,8)					

^aSignificância da diferença entre os grupos pelo teste t de Student ou U de Mann-Whitney (variáveis contínuas) ou teste Qui-quadrado de Pearson ou de Fisher (variáveis categóricas). Os dados contínuos estão expressos em média e desvio-padrão ou em mediana e percentis 25 e 75. Os dados categóricos estão expressos em frequência absoluta (n) e relativa (%). Valores em negrito indicam significância em p < 0,05. Abreviações: DMOPT: Doença Metabólica Óssea da Prematuridade; n: número; g: gramas; cm: centímetros; PC: perímetro cefálico.

DMOPT, durante nosso estudo, utilizamos as dosagens séricas de fosfatase alcalina e fósforo sérico. Segundo dados do estudo CALIPER (Iniciativa Laboratorial Canadense em Intervalos de Referência em Pediatria), que envolveu mais de 12.000 crianças, a fosfatase alcalina é considerada normal para recém-nascidos acima de 15 dias de vida, quando se encontra no intervalo de referência de 134-518 UI/L.¹⁹ Apesar disso, não existe um consenso sobre qual valor de FA é diagnóstico para DMOPT, existindo uma tendência em considerar DMOPT a dosagem sérica de FA acima 800-1000 UI/L.²⁰ Em nosso estudo, a média do resultado da FA entre os pacientes com DMOPT foi superior a 1000 UI/L na ocasião do diagnóstico (1.139 ± 271 UI/L).

Quanto aos fatores de risco analisados, não encontramos diferença significativa entre os grupos quanto à realização de pré-natal, gestantes acometidas por hipertensão ou diabetes gestacional, corioamnionite materna, uso de corticoide antenatal e uso de sulfato de magnésio 24 horas antes do parto, seja para controle de pré-eclâmpsia materna e/ou neuroproteção pós-natal. Embora alguns estudos recentes demonstrem uma tendência à associação do uso prolongado do sulfato de magnésio antenatal como agente tocolítico (superior a cinco dias) e a desmineralização óssea no neonato.²¹

Com relação aos dados do parto, a idade gestacional e o peso ao nascer foram significativamente menores entre os pacientes com DMOPT ($29,5 \pm 2,4$ semanas e 1219 ± 321 g). Quanto mais imatura e menor a criança ao nascimento, menor o tempo para a passagem de nutrientes por via transplacentária e maior a chance de necessidade de tempo prolongado de suporte intensivo, havendo maior exposição

aos fatores de risco pós-natais associados à DMOPT na infância. Em uma coorte desenvolvida em 2009 com 113 recém-nascidos, existiu uma relação inversamente significativa entre o peso ao nascer, a idade gestacional e a fosfatase alcalina. Em comparações emparelhadas, a FA de bebês com PN <600 g (957 ± 346 UI / L, n = 20) e bebês com PN entre 600-800 g (808 ± 323 UI / L, n = 43) foram ambas significativamente maiores do que a FA de bebês com PN entre 800-1000 g (615 ± 252 UI / L, n = 50), p <0,01.²⁰

Em nosso estudo, os recém-nascidos que apresentaram sepse tardia e displasia broncopulmonar tiveram maiores chances de desenvolver DMOPT. Dados semelhantes foram encontrados por Quintal et al em 2014, considerando sepse com hemocultura positiva, enterocolite necrosante com tratamento clínico e displasia broncopulmonar como fatores de risco pós-natais encontrados com maior frequência entre os recém-nascidos prematuros com DMOPT.²²

Além dos próprios fatores inflamatórios que prejudicam a absorção de nutrientes e favorecem à reabsorção óssea, a intolerância alimentar que frequentemente se acompanha dos quadros infecciosos, durante o período neonatal, diminui o aporte oferecido de proteínas, cálcio e fósforo. Adicionalmente, a restrição hídrica e o uso de diuréticos com efeito hipercalcúrico frequentemente empregados durante o tratamento da displasia broncopulmonar, também parecem estar associados à ocorrência de DMOPT.²³

Nesta análise, não houve diferença significativa no crescimento, comparando medidas antropométricas e escores de perímetro cefálico, comprimento e peso, durante o seguimento clínico dos pacientes

com e sem DMOPT até os 6-8 meses de IGC. Dado que vai de encontro ao estudo desenvolvido por Rover et al em 2016, que mostrou que a DMOPT esteve associada ao aumento do risco em mais de dez vezes em se obter escores menores do que -2 em todos os parâmetros antropométricos até os três meses de idade corrigida e ao aumento do risco em quatro vezes de apresentar baixo peso até os seis meses de IGC.²⁴ Adicionalmente, nossos resultados também diferiram dos encontrados por Costa et al, em 2019, cuja avaliação do crescimento de crianças com e sem DMOPT durante os 12 primeiros meses de vida mostrou menores escore- Z para peso e comprimento no grupo acometido pela DMOPT (peso: $-1,29 \pm 1,0$ vs $-1,37 \pm 0,92$; comprimento: $-1,30 \pm 2,32$ vs $-1,69 \pm 2,48$).²⁵

O fato de não termos encontrado diferença no crescimento de crianças com e sem DMOPT pode refletir as limitações deste estudo, essencialmente nosso pequeno tamanho amostral, reflexo das perdas no seguimento clínico entre os pacientes durante o ano de 2020, quando houve suspensão das atividades do ambulatório de prematuros pelo início da pandemia de COVID-19. De fato, nossa pequena amostra dificultou o controle por análise estatística multivariada que poderia identificar os possíveis fatores independentes associados. Existindo uma tendência, em nosso trabalho, a menor estatura no grupo com DMOPT entre seis e oito meses de idade corrigida, porém sem nível de significância ($64,66 \pm 2,27$ cm vs $66,19 \pm 3,56$ p= 0,106).

Outrossim, é importante que se ressalte também o aleitamento materno como ferramenta notável para o crescimento do paciente de muito baixo peso, especialmente daqueles com DMOPT. Em nosso estudo, 33,3% dos pacientes com DMOPT mantiveram aleitamento materno exclusivo no final do primeiro mês de idade gestacional corrigida. E 53,3% dos pacientes fizeram uso de aleitamento materno misto, totalizando 86,6% de aderência ao aleitamento materno na nossa população. Taxas favoráveis que certamente podem ter contribuído para a recuperação do crescimento no grupo com doença óssea.

CONCLUSÃO

Em conclusão, os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de DMOPT encontrados neste estudo foram menores peso e idade gestacional ao nascer, bem como acometimento pós-natal por sepse tardia e displasia broncopulmonar. Embora tenha existido uma tendência a menor estatura entre os pacientes com DMOPT, não houve diferença significativa do crescimento entre os dois grupos. Isto posto, há uma necessidade iminente de novos estudos sobre DMOPT com populações mais robustas e por período de seguimento clínico mais longo para que se possa, de fato, diminuir a morbidade relacionada à prematuridade a longo prazo, essencialmente a que se relaciona à falha do crescimento.

REFERÊNCIAS

1. Lee AC, Blencowe H, Lawn JE. Small babies, big numbers: global estimates of preterm birth. *The Lancet Global Health*. 2019; 7(1): e2-e3.
2. Lofti A, Shiasi K, Amini R, et al. Comparing the effects of two feeding methods on metabolic bone disease in newborns with very low birth weights. *Global Journal of Health Science*. 2016; 8(1): 249-254.

3. Rover MSM, Vieira CS, Silveira RC et al. Risk factors associated with growth failure in the follow-up of very low birth weight newborns. *J Pediatr.* 2016; 92(3):307-313.
4. Chen W, Yang C, Chen H, et al. Risk factors analysis and prevention of metabolic bone disease of prematurity. *Medicine.* 2018; 97(42):1-5.
5. Faienza MF, D'Amato E, Natale MP, et al. Metabolic bone disease of prematurity: diagnosis and management. *Front. Pediatr.* 2019; 7(143): 1-8.
6. Ebtihal A, Rockman-Greenber C, Moffatt M, et al. Caffeine is a risk factor for osteopenia of prematurity in preterm infants: a cohort study. *BMC Pediatrics.* 2018; 18(9):1-7.
7. Ramón AM, Espuelas CF, Calmarza PC, et al. Factores de riesgo y marcadores bioquímicos de la enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro. *Rev Chil Pediatr.* 2017; 88(4):487-494.
8. Tong L, Gopal-Kothandapani JS, Offiah AC. Feasibility of quantitative ultrasonography for the detection of metabolic bone disease in preterm infants — systematic review. *Pediatric Radiology.* 2018; 48:1537–1549.
9. Celis MPC, Nannig PM. Hipofosfemia em recém nascidos prematuros: um trastorno bimodal. *Rev Chil Pediatr.* 2018; 89(1):10-17.
10. Orth LE, O'Mara KL. Impact of early versus late diuretic exposure on metabolic bone disease and growth in premature neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2018; 23(1): 26-33.
11. Schulzke SM, Kaempfen S, Trachsel D, Patole SK. Physical activity programs for promoting bone mineralization and growth in preterm infants. *Cochrane Data base of Systematic Reviews.* 2014; 4:1-42.
12. Figueras-Aloy J, Alvarez-Dominguez E, Perez-Fernandez JM, et al. Metabolic bone disease and bone mineral density in very preterm infants. *J Pediatr.* 2014; 164: 499-504.
13. Körmann MN, Christmann V, Gradussen CJW, et al. Growth and bone mineralization of very preterm infants at term corrected age in relation to different nutritional intakes in the early postnatal. *Period Nutrients.* 2017; 9 (1318):1-17.
14. Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol.* 2003; 8:63-71.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios diagnósticos de infecção associada à assistência à saúde - neonatologia. Brasília, 2017. 2^a ed.
16. Villar J, Ismail LC, Victora CG, et al. For the international fetal and newborn growth consortium for the 21st century (Intergrowth-21st). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study from the Intergrowth-21st Project. *Lancet* 2014; 384: 857–68.
17. Nehra D, Carlson SJ, Fallon EM, Kalish B, Potemkin AK, Gura KM, Simpser E, Compher C, Puder M. American society for parenteral and enteral nutrition. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for metabolic bone disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013; 37(5):570-98.
18. Högberg U, Winbo J, Fellman V. Population-based register study of children born in Sweden from 1997 to 2014 showed an increase in rickets during infancy. *Acta Paediatr.* 2019;108(11):2034-2040.
19. AdeliK , Higgins V, Trajcevski K, White-Al Habeeb N. The Canadian laboratory initiative on pediatric reference intervals: A CALIPER white paper. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2017;54(6):358-413.
20. Mitchell SM, Rogers SP, Hicks PD, Hawthorne KM, Parker BR, Abrams SA. High frequencies of elevated alkaline phosphatase activity and rickets exist in extremely low birth weight infants despite current nutritional support. *BMC Pediatr.* 2009; 29:9:47.
21. Yokoyama K, Takahashi N, Yada Y, Koike Y, Kawamata R, Uehara R, Kono Y, Honma Y, Momoi MY. Prolonged maternal magnesium administration and bone metabolism in neonates. *Early Hum Dev.* 2010;86(3):187-91.
22. Quintal VS, Diniz EM, Caparbo VF, Pereira RM. Bone densitometry by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) in preterm newborns compared with full-term peers in the first six months of life. *J Pediatr.* 2014; 90:556-62..
23. Hicks PD, Rogers SP, Hawthorne KM, Chen Z, Abrams SA. Calcium absorption in very low birth weight infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2011;158(6):885-890.
24. Rover MM, Viera CS, Silveira RC, Guimarães AT, Grassioli S. Risk factors associated with growth failure in the follow-up of very low birth weight newborns. *J Pediatr.* 2016; 92:307–13.
25. Costa R, Franco C, Santos N. et al. Doença metabólica ósea da prematuridade em recém-Nascidos de muito baixo peso: estudo observacional retrospectivo. *Acta Med Port.* 2019, 32(7–8):536–541.

CORRESPONDÊNCIA

Taise da Nóbrega Veras de Lima
 Rua Niquelandia, 135 – Condomínio Sunset Boulevard, casa D-18. Bairro Pitimbu. Natal/ RN. CEP: 59068-820
 Endereço eletrônico: taisenobrega@gmail.com