

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA

**FISIOTERAPIA MOTORA: EFEITOS SOBRE A
MINERALIZAÇÃO ÓSSEA DE PREMATUROS**

CARINE MORAES VIGNOCHI

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil

2007

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA

FISIOTERAPIA MOTORA: EFEITOS SOBRE A MINERALIZAÇÃO ÓSSEA DE PREMATUROS

CARINE MORAES VIGNOCHI

Orientador: Ernani Miura

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

**Porto Alegre, Brasil
2007**

Ficha Catalográfica

V686e Vignochi, Carine Moraes
Fisioterapia motora : efeitos na mineralização óssea de prematuros / Carine Moraes Vignochi ; orient. Ernani Miura. – 2007.
73 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria. Porto Alegre, BR-RS, 2007.

1. Calcificação fisiológica 2. Prematuro 3. Recém-nascido 4. Fisioterapia I. Miura, Ernani II. Título.

NLM: WS 270

Agradecimentos

- À **Professora Carmem Pilla**, por toda a ajuda prestada para a realização dos exames laboratoriais envolvidos no presente estudo.
- Ao **Dr. Luis Henrique Canani**, pelos esclarecimentos relacionados aos exames de densitometria.
- À **equipe de médicos e enfermagem** do Serviço de Neonatologia do HCPA, em especial **Clarissa Gutierrez Gonçalves**.
- Às técnicas de radiologia que executaram os exames envolvidos no estudo aqui apresentado, **Karine Moreira** e **Marcia Carbonel**.
- À equipe de apoio do GPPG do HCPA, em especial, a **Marta Regina Dotto** e **Vânia Naomi Hirakata**.
- Aos meus professores **Luciano Rodrigues**, **Keila Moreira**, **Aline Rodrigues** e **Viviane Reck** pelos ensinamentos, confiança e oportunidades oferecidas.
- Ao meu sobrinho **Gabriel Viegas**, pela alegria e carinho que sempre me transmite.
- À minha **família**, pelo incentivo,
- Ao meu noivo **Omero Pereira da Costa Filho**, pela paciência, carinho e atenção durante esta jornada.
- Ao meu orientador, **Dr. Ernani Miura**, pela oportunidade, ensinamentos e confiança em meu trabalho.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 Doença Óssea de Prematuros	18
2.2 Mineralização Óssea: Embriologia	20
2.3 Alimentação do Prematuro e Efeitos Sobre o Metabolismo Ósseo	21
2.4 Outros Fatores Envolvidos na Mineralização Óssea	24
2.5 Medidas de Composição Corporal	27
2.6 Marcadores Bioquímicos de Metabolismo Ósseo	30
2.7 Atividade Física e Mineralização Óssea	31
3 OBJETIVOS	36
3.1 Objetivos Gerais	36
3.2 Objetivos Específicos	36
4 MATERIAL E MËTODO	38
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
6 ARTIGO ORIGINAL	51

Lista de Abreviaturas e Siglas

%	Percentual
±	Mais ou menos
<	Menor
ANOVA/ANCOVA	<i>Analysis of Variance/Análise de Covariância</i>
AO	Área óssea
CMO	Conteúdo mineral ósseo
DMO	Densidade mineral óssea
Ca	Cálcio
cm	Centímetro
CT	Comprimento total
CTIB	Comprimento tibial
DEXA	<i>Dual energy X-ray absorptiometry</i>
FAL	Fosfatase alcalina óssea específica
FIPE	Fundo de Incentivo à Pesquisa
g	Gramas
GC	Grupo controle
GF	Grupo fisioterapia
GO	Gordura corporal
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IC 95%	Intervalo de confiança
ICTP	Telopeptídeo C terminal Tipo I
IG	Idade gestacional
Kcal/kg/dia	Caloria/quilograma/dia
kg	Quilograma
mg	Miligramas
mg/cm	Miligramas/centímetro
mg/kg	Miligramas/quilograma
mg/l	Miligramas/litro
MM	Massa muscular
mrem	Millirem
n	Número
NPT	Nutrição parenteral total
OR	<i>Odds ratio</i>
P	Fósforo
pg/ml	Picogramas/mililitro

PICP	Peptídeo carboxiterminal procolágeno
PID	Piridinolina urinária
RNMBP	Recém nascido de muito baixo peso
PN	Peso de nascimento
PPG	Programa de Pós-Graduação
PTH	Hormônio paratireóideo
<i>r</i>	Coeficiente de correlação
RNMBP	Recém-nascidos de muito baixo peso
SOS	Ultra-sonografia quantitativa
SPA	<i>Single beam Photon Absorptiometry</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
vs	<i>versus</i>

Lista de Tabelas

Tabela 1	Caracterização da amostra e oferta de nutrientes.....	59
Tabela 2	Mudanças antropométrica durante o estudo.....	60
Tabela 3	Resultados das densitometrias ósseas (DEXA).....	61
Tabela 4	Correlações entre CMO, DMO e variáveis independentes	62
Tabela 5	Exames complementares: marcadores de metabolismo ósseo	65

Lista de Figuras

Figura 1	Correlação entre CMO e massa muscular.....	63
Figura 2	Correlação entre DMO e Massa muscular.....	64

RESUMO

Introdução: A doença óssea dos prematuros compreende distúrbios de mineralização óssea que variam desde um estado de hipomineralização até alterações mais intensas, caracterizando um quadro de raquitismo da prematuridade podendo levar a fraturas não traumáticas ao longo dos primeiros anos de vida. A frequência é de 50% em prematuros com peso abaixo de 1.000 g, seguida por uma frequência de 30% em prematuros nascidos com peso inferior a 1.500 g.

Objetivo: Avaliar o efeito de um protocolo de fisioterapia motora na mineralização óssea, ganho de peso e crescimento em prematuros com idade gestacional (IG) inferior 35 semanas.

Material e Métodos: Foi realizado um ensaio clínico controlado e randomizado com 15 pacientes no grupo controle (GC) e 14 no grupo fisioterapia (GF). Foram incluídos prematuros estáveis com IG inferior a 35 semanas. O GF, além da alimentação padrão, recebeu fisioterapia motora diária por 15 minutos ao dia até a alta. Um fisioterapeuta realizou o exercício que compreendeu movimentos de compressão, flexão e extensão contra a resistência passiva do bebê, e que consistiu em 10 flexões dos membros superiores e inferiores com compressão suave em cada articulação. As variáveis avaliadas foram medidas antropométricas e densitometria óssea de corpo total (DEXA) analisando o conteúdo mineral ósseo (CMO), densidade mineral óssea (DMO), massa muscular e gordura corporal no início e ao final do estudo. A análise estatística foi realizada por ANCOVA e testes de correlação.

Resultados: As características na admissão foram similares entre os grupos. A média de peso no GF foi $1326,3 \pm 259$ g e no GC foi $1342,4 \pm 226$ g; média de comprimento no GF $37,66 \pm 2,74$ cm e GC $38,54 \pm 1,98$ cm. A média de idade na admissão foi 22 ± 3 dias e a média de tempo em fisioterapia foi de 29 ± 3 dias.

O GF apresentou maior média de ganho de peso por dia superior ao GC: $27,43 \pm 2,43$ g contra $21,01 \pm 4,4$ g, $p < 0,001$. A média do ganho em comprimento (cm/sem) no GF foi $1,28 \pm 0,34$ cm contra $0,78 \pm 0,23$ cm no GC, $p < 0,001$. O ganho em CMO após os ajustes para tipo de leite e ganho de peso foi $434 \pm 247,55$ mg e GC $-8,18 \pm 11,37$ mg, $p < 0,001$. O ganho em DMO após os mesmos ajustes (mg/cm^2) foi no GF $8,37 \pm 5,63$ contra $-3,15 \pm 5,53$ no GC, $p < 0,001$. A média do ganho em massa muscular (MM) no GF foi $272,13$ g contra $109,10$ no GC, $p < 0,009$.

Não houve diferença no ganho de gordura corporal (gramas) entre os grupos ($p < 0,432$).

Conclusão: O grupo fisioterapia mostrou maior crescimento, ganho de peso, conteúdo mineral ósseo e massa muscular, sugerindo que o exercício no prematuro é um importante instrumento na mineralização óssea e na prevenção da osteopenia da prematuridade.

SUMMARY

Introduction: The disorders of the bone mineralization, osteopenia of prematurity, vary since an asymptomatic hypo-mineralization state until the rickets of the prematurity that can take non-traumatic fractures. The rate is 30% in very low birth weight (VLBW < 1,500 g) until 50% in extreme premature (< 1,000 g).

Objective: To study through a randomized and controlled evaluation the effect of a protocol of motor physiotherapy in the bone mineralization, gain of weight and growth in VLBW infants.

Material and Methods: A controlled clinical assay was carried through and randomization with 14 patients in physiotherapy group (PG) and 15 patients in control group (CG). All cases were stable and already they have reached 110 kcal/kg/day in enteral nutrition. The PG group, beyond the feeding standard, had received daily motor physiotherapy from 15 minutes daily until hospital discharge. The same physiotherapist carried out the exercises that understood movements of flexion and extension against passive resistance of the baby in a total of 10 flexions of the superior and inferior members with soft squeezing in each joint. The CG received the same feeding and routine care of the neonatal unit. We measured physical characteristics and bone mineralization through dual energy x-ray beam absorptiometry (DEXA) of total body analyzing the bone mineral content (BMC), bone mineral density (BMD), muscle mass and free-fat mass at the beginning and in the end of the study. The statistics analysis was carried through by ANCOVA and tests of correlation.

Results: The characteristics of the admission were similar in both groups. Mean of the weight in PG was 1326.3 ± 259 g and CG was 1342.4 ± 226 g; mean of the length was PG 37.66 ± 2.74 cm and CG 38.54 ± 1.98 cm. The average age of admission was 22 ± 3 days and the average of physical activities was 29 ± 3 days.

The PG, exactly after adjustments for confusion factors, presented mean gain of weight per day superior to the CG: PG 27.43 ± 2.43 g against CG 21.01 ± 4.4 g, $p < 0.001$. The mean gain in length (cm/week) was PG: 1.28 ± 0.34 cm against CG 0.78 ± 0.23 cm, $p < 0.001$. The gain in BMC was PG 434 ± 247.55 mg and CG -8.18 ± 11.37 mg, $p < 0.001$. The BMD (mg/cm^2) gain was PG 8.37 ± 5.63 against CG -3.15 ± 5.53 , $p < 0.001$. The mean of gain in muscle mass was PG 272.13 g against CG 109.10 , $p < 0.009$ and there was no difference in fat mass between the groups $p < 0.434$.

Conclusion: These results showed that the exercise in the premature infants produced more growth, more gain in weight, bone mineral content and bone strength, and gain in muscle mass, suggesting that the motor physiotherapy can contribute in bone mineralization and therefore in the prevention of the osteopenia of the prematurity.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Chama-se de osteopenia da prematuridade o processo de desmineralização óssea que ocorre no prematuro nas primeiras semanas de vida pós-natal. Sinais de raquitismo, tais como a displasia epifiseana e deformidades ósseas esqueléticas tornam-se clinicamente evidentes em torno de 2 a 4 meses de vida. A doença óssea metabólica ocorre em mais de 30% dos lactentes que pesam 1.500 g ou menos ao nascer, e em cerca de 50% daqueles que nascem com peso inferior a 1.000 g. Pode ocorrer, principalmente em recém-nascidos prematuros extremos e doentes, uma frequência de fraturas de até 70% (HELM & LONDIN, 1985; GREER & McCORMICK, 1986; KOO *et al.*, 1989; MORA *et al.*, 1994).

As alterações de desenvolvimento ósseo, em prematuros, produzem uma redução da velocidade de crescimento e também uma redução da altura, sendo mais frequentes a escoliose, o encurvamento das pernas e diferentes deformidades cranianas (KOO *et al.*, 1988; LUCAS *et al.*, 1992; JUSKELIEN *et al.*, 1996; LARSON & HENDERSON, 2000; TUBBS *et al.*, 2004). Estas alterações ocorrem principalmente devido ao limitado acréscimo intra-uterino na massa óssea (KOO *et al.*, 1989; RIGO *et al.*, 1998; LITMANOVITZ *et al.*, 2003).

Proporcionar nutrientes ósseos após o nascimento melhora a mineralização, entretanto esta não se iguala à adquirida no período intra-uterino (GREER & McCORMICK, 1986; HORSMAN *et al.*, 1989; PITTARD *et al.*, 1990). A mineralização óssea de prematuros não atinge níveis normais até o primeiro ano de vida, e pode continuar inadequada na infância, aumentando o risco de que estas crianças sofram fraturas e retardo no desenvolvimento (HELM & LONDIN, 1985; ABRAMS *et al.*, 1989).

Enquanto as forças mecânicas que atuam sobre os ossos estimulam a sua formação e crescimento, a inatividade predispõe à sua reabsorção (LARSON & HENDERSON, 2000; TUBBS *et al.*, 2004) Programas de atividade física têm sido demonstrados como fatores efetivos que reduzem, em adultos, o risco de fraturas por osteoporose e perda de massa óssea (HEINONEM *et al.*, 1996; KERR *et al.*, 2001; BONAIUTI *et al.*, 2002).

O mínimo possível de manuseio é freqüentemente adotado na rotina de tratamento para prematuros hospitalizados, com os objetivos de facilitar a estabilidade e minimizar o estresse. O resultado desta inatividade pode levar a uma inadequada estimulação do seu metabolismo ósseo. Estudos em crianças, adultos e experimentos com modelos animais evidenciam que programas de atividade física regular podem ser uma intervenção simples e que podem resultar em melhoras do conteúdo mineral ósseo (CMO) e do crescimento (RODRIGUEZ *et al.*, 1988; RODRIGUEZ *et al.*, 1992; KAKEBEEKE *et al.*, 1997; McINTYRE *et al.*, 1992; VICKERS *et al.*, 2004).

Os osteoblastos, que são as células responsáveis pela formação óssea, aumentam, *in vitro*, a sua atividade em resposta a sobrecarga mecânica (PIMAY *et al.*, 1987; MILLER, 2003). Outras pesquisas sugerem que a ausência de sobrecarga, como é visto em vôos espaciais e em pacientes acamados, aumenta a reabsorção óssea, a hipercalúria, e promove diminuição de massa óssea (MOYER-MILLEUR *et al.*, 1995; SPEEKER *et al.*, 1999).

Recentemente, algumas pesquisas têm sugerido que exercícios passivos com compressões suaves realizadas por 5 minutos por dia por 4 semanas resultam em aumento na densidade mineral óssea em recém-nascidos prematuros (MOYER-MILLEUR *et al.*, 1995; MOYER-MILLEUR *et al.*, 2000; NEMET *et al.*, 2002; LITMANOVITZ *et al.*, 2003; ALY *et al.*, 2004; LITMANOVITZ *et al.*, 2004).

O diagnóstico de osteopenia é baseado em sinais clínicos, radiológicos e em medidas de marcadores bioquímicos, tais como os níveis séricos de fosfatase alcalina óssea e de

piridinolina urinária (LITMANOVITZ *et al.*, 2004). Estudos em prematuros têm tentado correlacionar o ganho de peso, de comprimento e na mineralização óssea com estes marcadores. Os resultados de tais estudos indicam que a fosfatase alcalina óssea apresenta boa correlação com a formação óssea, assim como a piridinolina se relaciona com a atividade osteoclástica, apresentando uma correlação negativa com ganho de peso. Estes estudos sugerem que estes exames são bons marcadores bioquímicos e que eles podem auxiliar no acompanhamento da mineralização em prematuros (CROFTON *et al.*, 1999).

Uma técnica mais recente, a da densitometria óssea por *dual X-ray absorptiometry* (DEXA) é, atualmente, o método mais preciso e acurado em uso para este tipo de estudo e avaliação, e tem sido empregado com sucesso em prematuros, tendo um coeficiente de variação inferior a 2,0%. Também é considerado como sendo o melhor método para determinar massa óssea em recém-nascidos (VENKATARAN & AHLUWALIA, 1992).

Com o grande crescimento dos cuidados neonatais, que pode ser observado nos anos mais recentes, e a conseqüente diminuição da mortalidade desta população, os fatores associados com a morbidade neonatal assumem uma grande importância clínica, e, entre eles, podem ser destacados o melhor diagnóstico, e também melhores tratamento e prevenção da osteopenia da prematuridade.

Portanto, o presente estudo tem o objetivo de avaliar os efeitos de um protocolo de fisioterapia motora passiva realizada 15 minutos por dia em prematuros hospitalizados para a promoção de ganho de peso, aumento da mineralização óssea e do crescimento linear nesta população de risco, através da análise de densitometria óssea por DEXA corporal total. Trata-se do primeiro estudo que avalia o efeito de 15 minutos de fisioterapia motora na mineralização óssea de prematuros hospitalizados.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doença Óssea de Prematuros

Nas três décadas mais recentes, houve um aumento da sobrevivência dos recém-nascidos prematuros de muito baixo peso (RNMBP), ou seja, com peso inferior a 1.500 g. Contudo, este fato também trouxe o aparecimento de novas doenças decorrentes da imaturidade, da dificuldade de nutrição, de efeitos colaterais de alguns dos medicamentos empregados e, enfim, decorrentes do crescimento fora do perfeito ambiente intra-uterino (GREER & McCORMOCK, 1986).

A doença óssea dos prematuros compreende diferentes níveis de distúrbio na mineralização óssea, que podem variar desde um estado de hipomineralização, definido como osteopenia da prematuridade, até alterações mais intensas, caracterizando um quadro de raquitismo da prematuridade, podendo levar a fraturas não-traumáticas ao longo dos primeiros anos de vida (GREER & MCCORMICK, 1986). Foi observada uma frequência desta doença em 50% de prematuros com peso abaixo de 1.000 g, seguida por uma frequência de 30% em prematuros nascidos com peso inferior a 1.500 g (RIGO *et al.*, 2000).

Prematuros podem desenvolver osteopenia quando a absorção de substrato for inadequada para a manutenção do desenvolvimento ósseo normal. Entretanto, este é apenas um dos fatores responsáveis pelo crescimento e desenvolvimento de ossos saudáveis. Outros fatores que podem influenciar no metabolismo ósseo incluem função endócrina, atividade física, infecções graves e condições maternas (BROWN *et al.*, 1990; PEREIRA, 1995).

A densidade óssea é responsável por 80% a 90% da variância na resistência óssea. (BONJOUR *et al.*, 1991) Esta evidência sugere que fraturas em crianças mais velhas ou em adultos resultam de baixa densidade óssea, e que estes eventos são raros quando a densidade mineral óssea (DMO) excede o chamado “nível de fratura” (WARDLAW, 1993). Um acréscimo de 5% em massa óssea pode resultar 40% na redução do risco de fraturas (JOHNSTON & SELMENDA, 1991).

O diagnóstico clínico desta patologia ocorre entre 2 e 4 meses, e caracteriza-se por sinais de raquitismo, com achatamento posterior do crânio, espessamento das junções condrocostais, alargamento das porções distais do rádio e do cúbito, aumento da fontanela anterior e das bossas frontais. As fraturas de costelas e de ossos longos incidem em 10% dos recém-nascidos prematuros de muito baixo peso. Acompanhando o quadro clínico, pode haver redução no crescimento (DABEZIES & WARREN, 1997). A média de idade do diagnóstico das fraturas, em uma série de prematuros, foi de 76 dias, incluindo fraturas de ossos longos, costelas e fraturas metafisárias (DABEZIES & WARREN, 1997).

Este quadro é caracterizado como raquitismo da prematuridade. Entretanto, o quadro mais freqüente é o de hipomineralização, que pode ser evidenciado ao raio X de ossos longos. Nesta fase, quando aparecem sinais radiológicos, já ocorreu redução da densidade óssea com perda de 40% dos minerais do osso. O diagnóstico radiológico é impreciso, e também depende da gravidade e da duração da deficiência de minerais. Avaliação mais precisa é efetuada ao determinar-se o CMO por densitometria óssea com o aparelho de absorção de um feixe simples de fótons, ou DEXA, quando são empregados dois feixes de energia (FAREK *et al.*, 2000). O método duplo é mais fidedigno para medir o CMO do corpo todo. Quanto ao quadro bioquímico, a dosagem sérica de cálcio pode apresentar níveis normais ou baixos, o fósforo sérico é baixo, e a atividade da fosfatase alcalina se eleva, bem como a osteocalcina (FAREK *et al.*, 2000).

O acréscimo de osso no desenvolvimento intra-uterino é maior do que o verificado no prematuro, já no ambiente extra-uterino. A densidade óssea de uma criança a termo de 40 semanas permanece maior do que a de um prematuro com 12 semanas de vida e idade gestacional (IG) de 28 semanas (GREER & McCORMICK, 1986). Tem sido assumido que esta diferença no acréscimo de osso no ambiente intra-uterino seja decorrente da maior disponibilidade sérica de cálcio (Ca) e de fósforo (P), que são minerais essenciais para a formação óssea (BISHOP, 1999).

2.2 Mineralização Óssea: Embriologia

O crescimento ósseo é um processo dinâmico, iniciado por um aumento na área da superfície óssea e completado pelo acréscimo de cristais de cálcio que formam a matriz óssea. Uma vez que a matriz é formada, são necessários mais dez dias para a sua mineralização (TERMINE & ROBEY, 1996).

Há um aumento exponencial da formação óssea durante o terceiro trimestre gestacional, onde aproximadamente 80% do osso fetal é produzido, com um significativo aumento nesta massa, desde as aproximadamente 5 g, durante a 24^a semana de gestação, para as aproximadamente 30 g, em 40 semanas (GREER & McCORMICK, 1986; RIGO *et al.*, 2000). Como consequência, prematuros nascidos com idades gestacionais entre 24 e 34 semanas ficarão privados do suprimento intra-uterino de cálcio, afetando tanto a mineralização óssea que ocorreria no restante do devido período intra-uterino quanto a que ocorre no período pós-natal (RIGO *et al.*, 2000).

Estimativas das necessidades de cálcio para prematuros são inferidas a partir da composição química de tecidos fetais, calculadas em várias idades gestacionais. Embora haja críticas a tais métodos, existe certa concordância em que os níveis de incorporação variam

desde 120 mg/kg/dia, com 26 semanas de idade gestacional, a 130-140 mg/kg/dia com 36 semanas, e 150-155 mg/kg/dia entre 36-38 semanas. O CMO e a área do osso (AO), medidos por DEXA, mostraram que ambas as medidas podem ser correlacionadas com o peso corporal, com o comprimento e com a idade gestacional (RIGO *et al.*, 2000). Para atingir esta grande demanda, há um transporte ativo transplacentário de Ca e de P da mãe para o feto (CARE, 2000).

Tem sido descrito que, para uma formação óssea extra-uterina adequada em RNMBP, são necessárias ofertas de Ca e de P similares às intra-uterinas. Entretanto, por meio de alimentação, é difícil viabilizar estes níveis, no ambiente extra-uterino, tal como é possível por via placentária (DEMARINI *et al.*, 1996).

Portanto, a causa da doença óssea do prematuro tem sido descrita como proveniente da inviabilidade de oferta destes nutrientes, associada a outros fatores, que incluem: doenças crônicas; hiperalimentação prolongada; displasia broncopulmonar; e uso de drogas hipercalcúricas, tal como o furosemide, que é empregado para a displasia broncopulmonar, e as metilxantinas, usadas para o tratamento de apnéia e de bradicardia (DEMARINI *et al.*, 1996).

2.3 Alimentação do Prematuro e Efeitos Sobre o Metabolismo Ósseo

Algumas publicações têm documentado mudanças na mineralização óssea, de acordo com níveis de nutrientes ofertados. Ca e P podem ser ministrados sob a forma de leite materno modificado com suplementos ou sob a forma de fórmulas nutricionais especiais para prematuros. Os minerais retidos pelo organismo são resultantes de um balanço entre o total ministrado, o total absorvido pelo intestino e a quantidade eliminada pelos rins e fezes (TRINDADE, 2005).

A absorção intestinal do Ca é feita tanto por meio de transporte ativo quanto por difusão facilitada. A absorção ativa é feita no jejuno, o segmento proximal do intestino delgado, sendo esta dependente de vitamina D. A média de absorção de Ca, em prematuros alimentados com fórmulas para pré-termo, varia entre 36% e 75% da quantidade total ingerida, de modo semelhante ao que é observado para o leite humano fortificado com cálcio (KOO & TSANG, 1993).

Quanto ao P, a absorção no intestino delgado ocorre por difusão simples, por difusão facilitada e por co-transporte sódio-fosfato. Também na absorção do fósforo há a influência da 1,25 dihidroxivitamina D e do hormônio paratireoideiano (PTH). Observa-se que a retenção de fósforo é elevada com o leite humano sem suplementos, por ocorrer baixa concentração de fósforo, chegando a 90% do ingerido (KOO & TSANG, 1993).

O cálcio apresenta maiores níveis de absorção sob a forma de cloreto, citrato ou carbonato, quando comparado ao cálcio sob a forma de fosfato. Observa-se que a quantidade e a qualidade da gordura também influenciam na absorção do cálcio, formando emulsões e reduzindo a sua absorção. No leite materno, a posição do radical palmitato no carbono 2 do triglicerídeo melhora a biodisponibilidade do cálcio (RIGO et al., 2000).

Meta-análises reunindo dados de pesquisas sobre leite humano relatam que o conteúdo de cálcio no colostro inicial é, em média, de 160 mg/l, passando, no terceiro dia, para 256 mg/l, e persistindo nestes valores até cerca de três meses, quando declina lentamente até 176 mg/l, ao redor de um ano. Também o conteúdo do leite materno de pré-termo não difere do leite materno de termo, tanto em relação ao cálcio quanto ao fósforo, no primeiro mês de vida. Estes dados indicam que o conteúdo mineral do leite humano, no volume possível de ser ministrado, é insuficiente para manter a mineralização pós-natal de prematuros de muito baixo peso em níveis comparáveis aos observados na fase intra-uterina. Para tanto, foram desenvolvidos suplementos nutricionais para o leite humano, com formulações variadas quanto ao conteúdo de

cálcio e fósforo, de proteínas e de outros minerais, bem como fórmulas para pré-termo que se propõem a ministrar quantidades elevadas de cálcio e fósforo, no sentido de melhorar a mineralização óssea desses pequenos prematuros (RIGO *et al.*, 2000).

Uma revisão sistemática sobre o efeito do leite materno fortificado com multicomponentes constatou que esta intervenção em RNMBP foi associada com aumento no crescimento linear, no perímetro cefálico e no ganho de peso (KUSCHEL & HARDING, 2004). Efeitos a curto prazo de ingestão deficiente de Ca e P, levando a um CMO reduzido por ocasião da alta, têm sido relatados por diversos autores. Segundo Rigo *et al.*, em 2000, a recuperação da mineralização pode ocorrer ao redor da 12^a semana pós-termo. Entretanto, estudos a longo prazo são escassos e difíceis de serem avaliados, em função dos diferentes protocolos de alimentação de prematuros. Foi realizado um estudo com sessenta e quatro prematuros com idades gestacionais inferiores a 32 semanas e, entre estes, 30 prematuros extremos (idade gestacional inferior a 28 semanas) que receberam, durante a internação, leite materno suplementado. Após a alta, foram amamentados com leite materno ou com fórmula-padrão. Quando atingiram entre 5,0 e 7,0 kg, o CMO da coluna lombar foi avaliado por DEXA. Por ocasião da alta, 70% destes haviam desenvolvido déficit do crescimento. Com o leite materno exclusivo, foi mantido o ganho de peso linear, porém, com risco aumentado (*OR* 7,0; *IC* 95% 1,2-41,7) de apresentar valores baixos de CMO. Como fator de risco para a hipomineralização, foi indicado o nível baixo de fósforo sérico, nas primeiras seis semanas pós-parto (KURL *et al.*, 2003).

A suplementação do leite humano com Ca e P levam ao aumento da quantidade de cálcio retido pelo prematuro. Entretanto, a análise do efeito desta suplementação sobre a estrutura óssea não tem mostrado resultados muito evidentes (KURL *et al.*, 2003).

As fórmulas de pré-termo, quando comparadas ao leite humano modificado com suplementos, produzem maior crescimento longitudinal; entretanto, a incorporação mineral é semelhante, apesar de menor do que a observada no período intra-uterino (RIGO *et al.*, 2000).

Deve-se procurar o que, freqüentemente não se consegue, atingir os limites superiores ao que acima já foi proposto. Dentre as inúmeras razões apontadas para essa inabilidade, destacam-se a necessidade de restrição de líquidos, a intolerância à infusão das soluções de glicose, e freqüentes períodos de limitação da ingestão de lipídeos, devido a preocupações com função respiratória, hiperbilirrubinemia e sepse. Também é comum que se atrase o início e que se aumente o tempo para atingir a alimentação enteral total. Adicionem-se a estes outros problemas, tais como a necessidade de infusão de líquidos não-nutricionais com as drogas (WILSON *et al.*, 1997).

A Academia Americana de Pediatria tem estabelecido que as necessidades nutricionais de prematuros devam ser equivalentes às intra-uterinas no terceiro trimestre. Porém, as intervenções nutricionais, apesar de promoverem um adequado ganho de peso, têm mostrado um mínimo efeito sobre a mineralização óssea de prematuros, conforme mostram os estudos de Greer & McCormick, 1986; Horsman *et al.*, 1989 e Pittard *et al.*, 1990.

2.4 Outros Fatores Envolvidos na Mineralização Óssea

Outros fatores que podem influenciar no metabolismo ósseo incluem função endócrina, atividade física, infecções graves, condições maternas (BROWN *et al.*, 1990; PEREIRA, 1995; RIGO *et al.*, 2001). Somadas a estes fatores, há evidências de que existe, em prematuros, um aumento na reabsorção óssea. Pesquisadores têm encontrado marcadores urinários de reabsorção óssea em maiores concentrações nos prematuros (MORA *et al.*, 1994; BEYERS *et al.*, 1994).

Frost, em 1996, propôs o modelo da “carga mecânica” para a formação óssea pós-natal, que associa a força mecânica sobre o osso como fator importante para o desenvolvimento da resistência óssea.

A CARGA causa uma força atuante sobre o osso, o que, por sua vez, é transmitido como um sinal para a ativação de osteoblastos e de osteoclastos. Esta força que pode ser um movimento, uma tensão (tendão/osso), uma compressão (longitudinal) ou ainda uma pressão ao redor do osso. Se um músculo específico for alongado em 1% do seu comprimento, será realizada uma tensão de mesmo valor sobre o osso. Se houver uma compressão sobre um osso, mesmo que muito pequena, este osso sofrerá uma carga proporcional à compressão. Qualquer força sempre causa uma carga, mesmo que muito pequena (FROST, 1996).

Há dois tipos de carga exercidas sobre o osso. A primeira é associada à carga direta ou ao impacto de outro objeto sobre o osso, tal como, por exemplo, o aumento da carga que os ossos das pernas sofrem ao correr, ou a resistência experimentada, na natação, pelo corpo ao se deslocar através da água. O segundo é associado com as movimentações ativa e passiva que os músculos promovem ao se movimentar. Esta ação dos músculos é pequena, mas esta carga contínua sobre os ossos é importante para a manutenção da densidade óssea (FROST, 1996).

Frost chamou este modelo de Paradigma de *Utah*, que inclui nutrição, hormônios, células e bioquímica, além dos fatores biomecânicos (FROST, 2001). Outros autores também têm demonstrado a importância das considerações biomecânicas sobre a saúde ou doença do esqueleto (JEE, 1989; RAUCH & SCHOENAU, 2001).

Ao mesmo tempo em que o modelamento ósseo inicia, também se inicia o movimento fetal, aproximadamente com 16 semanas de gestação. Sendo o modelamento ósseo altamente influenciado pela carga, no período fetal a carga é dada primariamente pelo movimento fetal. O movimento fetal leva ao estabelecimento de carga óssea por meio de três maneiras:

associado ao impacto das extremidades do feto contra a parede uterina; associado à resistência do líquido amniótico contra os movimentos; e associado ao desenvolvimento muscular normal e seus movimentos (MILLER, 2003).

Algumas pesquisas suportam que o movimento fetal pode contribuir para o desenvolvimento da resistência óssea. Rodrigues *et al.*, 1988, mostraram que crianças com doenças congênitas neuromusculares, com diminuição do movimento fetal e massa muscular fetal, tiveram osteopenia e redução de osso cortical de ossos longos, quando comparadas a um grupo controle. Esta observação sugere que há reduzida formação subperiosteal em crianças com doença neuromuscular pré-natal.

O mesmo grupo de pesquisadores descreveu um estudo experimental onde fetos animais foram farmacologicamente imobilizados com curare, aos 17 dias de gestação (o termo é aos 21 dias). Ao nascimento, estes ratos curarizados tiveram cordão umbilical mais curto e osteopenia, quando comparados aos animais-controle. Este estudo sugere que a diminuição de movimento fetal leva ao desenvolvimento de um cordão umbilical mais curto (RODRIGUES *et al.*, 1992).

O movimento fetal também promove crescimento muscular, o que contribui para a resistência óssea e influencia o modelamento ósseo (KAKEBEEKE *et al.*, 1997). Quando uma criança nasce muito prematura, ela é privada dos mecanismos intra-uterinos de carga óssea. Após o nascimento, prematuros extremos são hipotônicos e possuem pouca movimentação, quando comparados com recém-nascidos a termo (KAKEBEEKE *et al.*, 1997).

As fraturas de costelas associadas com prematuridade podem ter a mesma causa básica das fraturas que podem ocorrer em ossos longos. A carga óssea sobre as costelas provavelmente é proveniente do movimento fetal e de movimentos com os pés que o feto realiza, que transmitem força ao longo do seu corpo até as costelas, bem como de movimentos respiratórios ativos ou passivos que transmitem carga através da inspiração e expiração, além da ação dos músculos

inseridos nas costelas, que as tracionam na respiração ativa (MILLER, 2003). Rodriguez *et al.*, em 1988, encontraram medidas para o diâmetro do perióstio da quinta costela, em crianças com doença neuromuscular pré-natal, significativamente menores do que os de grupo controle, sugerindo que a sobrecarga óssea pré-natal influenciou a resistência das costelas.

Sabe-se que o movimento do feto, no terceiro trimestre intra-uterino, é superior ao movimento do recém-nascido, a termo ou pré-termo, no período pós-natal imediato. O desenvolvimento intra-uterino é o único ambiente perfeito para promover transmissão de carga óssea ao sistema músculo-esquelético fetal, associando o líquido amniótico com movimentos organizados e movimentos dos pés do feto contra a parede uterina. Este ambiente não pode ser reproduzido para a criança que nasce prematura, que assim perde o período crítico destes estímulos para a formação óssea intra-uterina, deixando de receber a associação entre os fatores bioquímicos e biomecânicos adequados (MILLER, 2003).

Estas observações podem ter importantes implicações terapêuticas no tratamento da doença óssea do prematuro. Além das quantidades adequadas de Ca e P inseridas na dieta, deve ser dada atenção ao fator “carga” a que estes prematuros são submetidos. Nestes pacientes, deve ser considerada a prescrição de exercícios passivos, com suaves compressões articulares. A considerável frequência de nefrocalcinose que é observada em RNMBP poderia ser diminuída com este tratamento. Esta medida terapêutica também poderia aumentar a formação óssea e, deste modo, permitir que seja diminuído o aporte de cálcio presente nos rins (ADAMS & ROWE, 1992).

2.5 Medidas de Composição Corporal

A inter-relação entre nutrição precoce, crescimento, desenvolvimento e estado de saúde têm sido bem descrita através do acompanhamento de prematuros durante o primeiro

ano de vida (BRUNSTON & BAYLEI, 1993). Com o aumento da importância das medidas de composição corporal, torna-se necessário entender as técnicas que podem ser utilizadas.

O DEXA é aceito como a técnica mais acurada para a avaliação da composição corporal em crianças. Esta técnica permite o acesso não-invasivo a ossos e tecidos moles, e através deles, permite acesso às necessidades nutricionais, havendo uma extensa literatura em crianças nos primeiros anos de vida (VENKATARAM & AHLUWALIA, 1992; KOO, 1995 *et al.*; KOO *et al.*, 1996; KOO *et al.*, 1998; KOO, 2000; KOO *et al.*, 2004). A densitometria requer uma mínima exposição à radiação (menos de 0,3 mrem) e é um procedimento rápido, variando de 10 segundos a 6 minutos, dependendo do modo empregado (KOO, 1996; KOO, 2000).

O perfeito conhecimento das técnicas é de grande importância para a interpretação das medidas em pequenos sujeitos, pois as interferências podem resultar em erros maiores, quando comparados às mesmas em pacientes adultos (KOO, 2000).

As medidas realizadas pelo DEXA são: AO - área óssea (cm²), CMO - conteúdo mineral ósseo (mg), DMO - densidade mineral óssea (mg/cm²), MM - massa magra ou massa muscular (g) e GO - gordura corporal (g).

Apesar de ser considerada a melhor dentre as técnicas atuais para a avaliação da composição corporal em pequenos pacientes, existem muitas questões decorrentes de dificuldades práticas associadas ao exame, entre elas o tipo do densitômetro, o modo de *scan* (*pencil* ou *fan beam*), o *software* utilizado, entre outros que podem influenciar na acurácia e precisão do exame (KOO *et al.*, 2004).

Diversos estudos de validação têm sido publicados nos anos mais recentes, comparando seus valores com a análise química de cadáveres. Estudos mostram um coeficiente de variação inferior a 2,5% para o CMO, e menor do que 1% para a massa magra e para a gordura corporal. A excelente precisão do DEXA foi demonstrada em diversos estudos, e é

bem aceita para humanos em crescimento (VENKATARAM & AHLUWALIA, 1992; PICAUD *et al.*, 1999). Os estudos de validação utilizando medidas em duplicata apresentaram bons valores de correlação (com $r = 0,98$ a $1,00$) (RIGO *et al.*, 1998; BRUNSTON, BAYLEI, 1993; PIELTAIN *et al.*, 2001; KOO *et al.*, 2002; KOO *et al.*, 2004). Deve ser lembrado que os estudos de validação devem ser específicos para cada tipo de aparelho e software utilizado (KOO *et al.*, 2004).

É teoricamente possível que a presença de acessórios possa aumentar o peso total e a massa magra. É importante pensar que, quanto mais roupas, fraldas, cobertores ou lençóis forem colocados, mais as medidas poderão ser afetadas. Torna-se de extrema importância documentar o tipo, peso e quantidade de acessórios para manter a validade destas medidas. Estudos demonstraram que o uso de coberta de algodão levou a um significativo aumento no peso total e o uso da coberta associado à fralda levou a maiores valores de peso total e de massa magra (com $p < 0,07$). Os demais parâmetros não apresentam alterações significativas (KOO *et al.*, 2004).

Estudos têm evidenciado que a movimentação do paciente é um fator que pode influenciar na verificação de massa óssea (RIGO *et al.*, 1998; PICAUD *et al.*, 1999; KOO *et al.*, 2004).

Há controvérsias na literatura, porém os dados mostram que não há diferenças significativas entre as versões do *software* usado em adultos. Outro fato a ser considerado é o de que, no estudo de Koo *et al.*, em 2004, houve significância estatística na predição dos valores obtidos através do *software* infantil, mostrando que, para este grupo, o *software* para adultos pode ser utilizado.

Há diversos estudos de validação da técnica com o modo *pencil beam* baseados no *software* para pequenos pacientes com peso inferior a 8 quilos, usando os dois sistemas de plataforma (de alumínio e revestida em espuma, com um padrão de calibração seguida de

análise química da carcaça de um modelo animal). Entretanto não há dados para validar o uso em sujeitos maiores. O modo *fan beam* foi recentemente validado para medidas de massa óssea e de composição corporal em pequenos pacientes (KOO, 2000; CHAUHAN *et al.*, 2003; KOO *et al.*, 2003). Este modo é mais rápido, quando comparado ao *pencil beam* (demorando apenas seis segundos, contra os dez minutos deste último modo) e fornece dados mais acurados.

Deve ser lembrado que o importante é manter a mesma técnica nos diferentes estudos, e principalmente em reavaliações. Também é muito importante que a mesma técnica seja sempre bem descrita, para o adequado entendimento das publicações (KOO *et al.*, 2004).

Inconsistências na técnica utilizada podem levar a uma discrepância entre os dados obtidos e à confusão na habilidade para interpretar a validade dos estudos. Torna-se cada vez mais importante a padronização da técnica e a documentação do procedimento exato, mantendo o mesmo protocolo nos diferentes estudos, para se reduzir as discrepâncias entre os dados neles obtidos e para facilitar a comparação entre estes estudos e seus achados e conclusões. Uma vez que múltiplas técnicas podem afetar as medidas do DEXA em pequenos pacientes, é crucial entender estes fatores e minimizar as interpretações inadequadas destes dados, para manter a validade do DEXA em crianças (KOO *et al.*, 2004).

2.6 Marcadores Bioquímicos de Metabolismo Ósseo

Tem sido considerado o uso de indicadores bioquímicos, tais como a fosfatase alcalina, para identificar prematuros com doença óssea metabólica (FAREK *et al.*, 2000).

Na prática clínica, tem sido empregado o aumento na fosfatase alcalina, com ponto de corte correspondente a cinco vezes o valor de referência para adultos normais. Entretanto, foram observadas conclusões conflitantes entre diferentes pesquisas relacionando a fosfatase alcalina com o CMO determinado por DEXA. Assim, alguns autores relatam uma fraca

associação da fosfatase e do fósforo sérico com o CMO, enquanto outros autores, como Farek *et al.*, em 2002, não observaram associação entre o CMO e a fosfatase alcalina ou o fósforo sérico em prematuros, por ocasião da idade correspondente ao termo. Observaram, entretanto, associação negativa significativa entre a fosfatase e o fósforo sérico quando avaliaram 127 prematuros com idades inferiores a 32 semanas de gestação. Empregaram DEXA de corpo inteiro e concluíram que, medidas de rotina de fosfatase alcalina e fósforo sérico não são úteis para prever a evolução da mineralização óssea em prematuros (FAREK *et al.*, 2000).

Beyers *et al.* (1994), notaram que prematuros que chegaram ao termo tiveram um significativo acréscimo na excreção urinária de cálcio (2,9 vezes), de fosfato (4,3 vezes) e de hidroxiprolina (3,7 vezes), quando comparados com os níveis detectados em bebês a termo.

Mora *et al.* (1994), verificaram que recém-nascidos prematuros tiveram níveis sanguíneos de telopeptídeos de colágeno tipo I mais altos do que bebês a termo.

Verificando osteocalcina e propeptídeo carboxiterminal procolágeno do tipo I (PICP) – que podem ser usados como indicadores bioquímicos de formação óssea – os mesmos investigadores encontraram níveis mais baixos nos prematuros (KOO *et al.*, 1998).

Outros pesquisadores encontraram uma maior excreção renal de cálcio e de fósforo nos prematuros (KARLEN *et al.*, 1985).

Outro motivo que pode sugerir um aumento na reabsorção óssea, nos prematuros, está associado ao fato de que, apesar de as fórmulas nutricionais para prematuros terem um alto teor de cálcio e de fósforo, isto não leva a um aumento na sua densidade óssea. Isto pressupõe a idéia de que, se a doença óssea dos prematuros fosse causada isoladamente por deficiência de cálcio, não seriam encontrados estes achados bioquímicos (FAREK *et al.*, 2000).

2.7 Atividade Física e Mineralização Óssea

Resultados de estudos experimentais com ratos que foram submetidos a exercício por 13 semanas mostraram um balanço positivo de Ca e P, bem como um aumento de sua massa óssea, com excreção urinária de cálcio e fósforo semelhantes entre os grupos exercício e grupo controle. Esta diferença foi atribuída a uma melhor absorção intestinal de cálcio no grupo exercício (YEH *et al.*, 1989).

Recentemente, Specker *et al.*, em 1999 reportaram o efeito de um ano de exercícios no CMO de crianças, e verificaram que crianças randomizadas para o grupo exercício com baixa oferta de cálcio tiveram CMO mais baixo. Os autores concluíram que um programa de exercícios em crianças em fase de crescimento rápido pode levar a redução do acréscimo de osso se houver baixa oferta de nutrientes (SPEEKER *et al.*, 1999).

O primeiro estudo sobre efeito de atividade física em prematuros foi publicado em 1995 por Moyer-Milleur *et al.* Sabendo que prematuros hospitalizados possuem atividade física limitada – o que os predispõe a desmineralização e a risco aumentado de fraturas – estes autores propuseram uma forma para verificar o quanto um programa de atividade física pode promover aumentos no ritmo de mineralização óssea nesta população de alto risco. Foi realizado um ensaio clínico randomizado com prematuros de até 34 semanas de idade gestacional internados na UTI (Unidade de Terapia Intensiva) neonatal do Hospital Universitário de *Salt Lake City, em Utah*, nos EUA.

O programa de exercícios consistiu de cinco movimentos de flexão e extensão nas articulações de membros superiores e inferiores, cinco vezes por semana, durante quatro semanas, realizado por um fisioterapeuta especificamente treinado. Para avaliar as alterações decorrentes deste exercício sobre a mineralização, foram coletados dados antropométricos, de cálcio, de fósforo, de fosfatase alcalina, de PTH e de vitamina D, além de densitometria óssea

por *single beam photon absorptiometry* (SPA) no terço distal do rádio direito. Como ainda não havia pesquisas relacionadas, tratou-se de um estudo piloto.

Não foi encontrada diferença entre os grupos estudados, em relação às médias de calorias e nutrientes oferecidos. Também não houve diferença significativa em relação aos níveis séricos e urinários de cálcio, fósforo, vitamina D e PTH no decorrer do período, o que mostrou uniformidade entre estes grupos, que também foram estratificados por IG e por peso ao nascimento. O PTH mostrou uma correlação negativa com CMO no final do estudo ($r = 0,83$). A fosfatase alcalina teve valores mais altos no grupo controle, ao final do estudo (122 ± 29 vs 72 ± 21). Não houve diferenças entre os grupos no ganho em comprimento, porém houve uma média maior em ganho de peso por dia no grupo-exercício ($p < 0,01$). O percentual de ganho em CMO foi maior no grupo-exercício (34% vs - 11%). O ganho em DMO também foi superior no grupo-exercício (18% vs - 17%). Apesar de o tamanho da amostra ter sido pequeno, a partir destes resultados, os autores puderam sugerir que um programa de atividade física pode aumentar os efeitos de uma adequada nutrição em prematuros saudáveis, promovendo ganho em massa óssea similares aos ganhos intra-útero e diminuindo risco de osteopenia (MOYER-MILLEUR *et al.*, 1995).

O mesmo grupo de pesquisadores, em 2000, publicou os resultados de outra pesquisa, utilizando o mesmo delineamento de pesquisa e protocolo de exercícios, porém com maior número de participantes (16 em cada grupo). Foram incluídos marcadores de formação e de reabsorção óssea (PICP – marcador de formação e piridinolina urinária de reabsorção).

Foi utilizado nesta pesquisa o DEXA portátil que realiza a densitometria de segmentos (neste caso, do antebraço) à beira do leito (MOYER-MILLEUR *et al.*, 2000). Não houveram diferenças estatisticamente significativas nas características dos participantes do estudo entre os grupos. O grupo-exercício apresentou uma média maior de ganho de peso, quando comparado ao grupo controle ($p < 0,02$ – ANCOVA), mesmo não havendo diferença em relação à energia

ou aos nutrientes. O grupo-exercício apresentou maiores valores no ganho de comprimento, de AO, de CMO e de DMO. A alimentação por fórmula nutricional ou por leite materno modificado com fortificante foi considerada um importante cofator para a mudança do DMO, no decorrer do estudo ($p < 0,05$ – ANCOVA). Os ganhos em MM e em GO foram similares entre os grupos. Ao final do estudo, os níveis de PICP foram menores no grupo controle e mantiveram-se inalterados no grupo-exercício. Os níveis de piridinolina foram semelhantes entre os grupos, sugerindo uma frequência constante de reabsorção. Os autores concluíram que, em prematuros, um programa diário de exercícios promove maior ganho em peso corporal, no comprimento do antebraço, em AO, em CMO e em massa muscular (ambos de antebraço). Entretanto, concordam que ainda não há evidências de que a técnica do DEXA portátil de segmentos, apesar de ser conveniente por acessar massa óssea à beira do leito, possa prever com segurança a massa óssea corporal total em prematuros (MOYER-MILLEUR *et al.*, 2000).

Nemet *et al.*, em 2002, publicaram os resultados de uma pesquisa semelhante. Estes autores realizaram um ensaio clínico, randomizado e estratificado por idade gestacional e por peso de nascimento, com 24 prematuros, sendo 12 deles no grupo controle e outros 12 no grupo de intervenção. Utilizaram como protocolo de exercícios o mesmo proposto anteriormente por Moyer-Mileur, durante quatro semanas. Para avaliar a mineralização óssea, foram utilizadas medidas de marcadores bioquímicos ósseos específicos: Fosfatase alcalina óssea específica (FAL) e peptídeo procolágeno C terminal (PICP). A reabsorção foi avaliada por medida de telopeptídeo C terminal tipo I (ICTP). O grupo-exercício apresentou um significativo aumento no ganho de peso (767 ± 49 g vs 586 ± 24 g). Houve também um significativo aumento na FAL ($37,2 \pm 14,6\%$ vs $4,1 \pm 8,4\%$) nos grupos exercício e controle, respectivamente. O PICP foi mais elevado no grupo exercício ($34,6 \pm 18,9\%$ vs $5,4 \pm 9,1\%$), entretanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa. O exercício levou a uma

significante diminuição no ICTP. Os autores concluíram que um breve período de exercícios foi associado com evidência bioquímica de maior formação óssea em RNMBP.

Aly *et al.*, em 2004, compararam os efeitos do exercício quando associados à massagem, em um estudo prospectivo de duplo cego (com $n = 30$). PICP e piridinolina urinária (PID) foram usados como índices de formação e reabsorção, respectivamente. O PICP diminuiu no grupo controle ($p < 0,01$) e o PID aumentou nos dois grupos. Estes autores concluíram que este tratamento aumentou a formação (PICP), mas não afetou a reabsorção (PID), que aumentou em ambos os grupos no decorrer do período do estudo, possivelmente por uma contínua reabsorção e mobilização de cálcio.

Litmanovitz *et al.*, em 2003, realizaram estudo semelhante ao de Moyer-Milleur, porém com início do protocolo na primeira semana de vida e usando como instrumento a ultra-sonografia quantitativa (SOS) da tíbia, que mensura velocidade do som. A SOS diminuiu significativamente no grupo controle, durante o período de estudo, enquanto permaneceu estável no grupo-exercício. Estes autores concluíram que há redução importante da SOS nos prematuros no primeiro mês de vida pós-natal, e que um breve período diário de exercícios atenua esta perda, o que diminui o risco de osteopenia nesta população. Os autores acreditam que o ganho não foi similar ao estudo de Moyer-Milleur, quando avaliado pela utilização de outra técnica de mensuração. A SOS avalia a arquitetura óssea e a sua elasticidade, que podem ser inferiores ao CMO, no mesmo período. Os estudos aqui apresentados mostraram que 5 minutos de exercício diário em prematuros hospitalizados podem melhorar a mineralização óssea destes pacientes. Deve ser lembrado que se trata de pacientes muito frágeis, que exigem muitos cuidados ao manuseio. Um programa de exercício passivo para os mesmos deve ser conduzido por um fisioterapeuta com experiência e que tenha recebido treinamento adequado.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos Gerais

Avaliar o efeito de um protocolo de fisioterapia motora sobre a mineralização óssea, o ganho de peso e o crescimento em prematuros com IG inferior 35 semanas e peso de nascimento inferior a 1.800 g.

3.2 Objetivos Específicos

- 3.2.1 Avaliar as diferenças entre prematuros do grupo-intervenção e do grupo controle nas densitometrias ósseas com relação à densidade mineral (DMO), conteúdo mineral ósseo (CMO), área óssea (AO), massa muscular (MM) e gordura corporal (GO).
- 3.2.2 Verificar as diferenças antropométricas entre os grupos no decorrer do tratamento.

4 MATERIAL E MÉTODO

4 MATERIAL E MÉTODO

Foi realizado um ensaio clínico controlado e randomizado, estratificado por idade gestacional e por peso de nascimento, no período de junho a dezembro de 2006, na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão, quando recebendo alimentação enteral de em média 110 cal/kg ao dia, foram randomizados entre os grupos fisioterapia (GF) e controle (GC), por sorteio de envelopes fechados contendo o código de um dos grupos.

A amostra contou com 14 prematuros no GF e 15 no GC, totalizando 29 pacientes. Para detectar uma diferença cuja magnitude padronizada de efeito maior ou igual a 1, considerando um nível de significância de 0,05 e poder igual a 80%, chegou-se a um número de 16 pacientes por grupo. Ao completar 29 pacientes, o estudo foi interrompido por já haver uma diferença significativa no valor de CMO entre os grupos. A CMO foi a variável utilizada para estimar a amostra através da diferença do valor entre o grupos, considerando média de 10 mg/cm e desvio padrão de 10 mg/cm.

Crítérios de inclusão: prematuros internados na UTI, estáveis, tamanho adequado para idade gestacional, com evolução favorável; sem uso de oxigênio ou ventilação mecânica; em condições de receber uma dieta enteral com média calórica de 110 cal/kg/dia; e consentimento informado aprovado e assinado pelos pais.

Crítérios de exclusão: prematuros com diagnóstico de hemorragia periventricular grave (graus 3 e 4); sepse grave; e utilizando medicamentos (diuréticos e corticosteróides).

Protocolo de fisioterapia: Foram realizadas dez repetições de cada movimento nos punhos, cotovelos, ombros, tornozelos, joelhos e quadris. A seqüência foi feita lentamente e no sentido cefalo-caudal (com uma média de seis movimentos em um minuto) e na seqüência: braço direito, braço esquerdo, perna direita, perna esquerda e finalizando com movimentos simultâneos em ambas as pernas. Após estes, o fisioterapeuta realizou dez movimentos com suas mãos sobre o tórax do bebê, acompanhando os movimentos respiratórios, totalizando 15 minutos de intervenção. A fisioterapia foi realizada em decúbito lateral direito e esquerdo, e respeitando princípios de organização, a fim de provocar o mínimo possível de estresse ao paciente. O tratamento foi realizado sempre pelo mesmo fisioterapeuta, com, no mínimo, 30 minutos de intervalo após receber alimentação, cinco vezes por semana. Este protocolo foi interrompido quando o recém-nascido completou, em média, 2 kg de peso corporal (critério para a alta hospitalar). O GC recebeu cuidados de rotina da equipe de enfermagem, além de cuidados maternos diários, como colo ou carinho materno, porém sem movimentação e compressão articular padronizada. A alimentação utilizada foi leite materno fortificado ou fórmula nutricional (Pré-Nan[®]). O protocolo foi baseado nos estudos de Moyer-Mileur *et al.*, 2000, porém alterando o tempo de atendimento de 5 para 15 minutos ao dia.

Variáveis: Foram registrados peso, medidas de comprimento, dados nutricionais (Nutrição Parenteral Total - NPT, vitaminas, etc.), medicamentos, intercorrências, dia do início da alimentação enteral, presença materna ou não, desde o nascimento até a alta hospitalar. Durante o tratamento, foram monitorizados os sinais vitais. O peso corporal foi avaliado diariamente, no mesmo horário, com os pacientes despídos. As medidas de comprimento foram realizadas semanalmente e na alta hospitalar (sempre pelo mesmo profissional treinado, com um auxiliar, ambos desconhecendo a que grupo pertenciam os pacientes). A medida de comprimento total (CT) foi realizada com régua antropométrica horizontal e em duplicata,

sendo utilizada a média de ambas para a análise. Os pacientes foram mensurados em decúbito dorsal, com a cabeça fixada pelo auxiliar, joelhos estendidos e pés formando um ângulo de 90 graus, apoiados na base da régua, sempre despidos e apoiados sobre uma mesa rígida, protegida por lençol. O comprimento tibial (CTIB), em centímetros, foi mensurado com fita métrica inextensível, utilizando como limites o maléolo lateral e a prega de flexão do joelho direito (ROSEMBERG *et al.*, 1992). Para avaliar a mineralização óssea, foi utilizada densitometria óssea corporal total por DEXA, utilizando um equipamento de modelo *fan beam* 4500 A, da marca *HOLOGIC*[®], sendo realizado um exame na entrada no estudo, e outro antes da alta hospitalar. O exame foi realizado por um técnico que não tinha conhecimento sobre os dados da pesquisa. A análise foi automática e realizada pelo *software* do densitômetro. Este aparelho é calibrado diariamente, e o coeficiente de variação no serviço é inferior a 2%. Os pacientes foram posicionados em pronação, com membros inferiores em extensão e superiores em extensão e abdução (KOO *et al.*, 2004). Para manter a sua posição, eles foram levados ao exame alimentados, usando uma coberta de algodão envolvendo-os a partir da cintura. Fitas adesivas foram fixadas nas linhas do quadril e dos cotovelos para evitar movimentos. Foi delimitado um espaço de 60 cm de comprimento para todos os exames, para início do *scanning*, sendo o paciente colocado na linha média da mesa e com o topo da cabeça a 5 cm do início da mesa. O sistema de ar refrigerado foi desligado para aquecer a sala, antes e durante os exames.

Níveis séricos e urinários de cálcio e fósforo, bem como PTH foram coletados na rotina semanal do serviço. Para análise dos dados, foi realizado o teste *t de student* e *Analysis of Variance* (ANOVA/ANCOVA) para comparar as médias dos dois grupos em relação a características, alimentação, variáveis antropométricas e massa óssea. Testes de correlação foram feitos entre ganho de massa óssea e outras variáveis antropométricas e de composição

corporal, para avaliar se elas também interferem no ganho de massa e de densidade óssea. Foi utilizado, para análise destes dados, o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

O projeto foi aprovado pelo Grupo de Pesquisa e de Bioética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (número 05-520) e obteve financiamento pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) e Programa de Pós-Graduação em Pediatria (PPG-Pediatria). Todos os responsáveis pelos participantes do estudo assinaram o consentimento informado.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAMS, S.A.; SCHANDLER, R.J.; TSANG, R.C. Bone mineralization in former very low birth- weight infants fed either human milk or commercial formula: one-year follow-up observation. **J Pediatr**, v. 144, p. 1041-4, 1989.

ADAMS, N.D.; ROWE, J.C. Nephrocalcinosis. **Clin Perinatol**, v. 19, p. 179-95, 1992.

ALY, H.; MOUSTAFA, M.; 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 Perinatol**, v. 24, n. 5, p. 305-9, 2004.

BEYERS, N.; ALHEIT, B.; TALJAARD, J.F.; HALL, J.M.; HOUGH, S.F. High turnover osteopenia in preterm infants. **Bone**, v. 15, p. 5-13, 1994.

BISHOP N.J. Metabolic bone disease. In: RONNIE, J.M.; ROBERTSON, N.R.C. (eds.). **Textbook of neonatology**. 3rd ed. Churchill Livingstone, London, p. 1002-8, 1999.

BONAIUTI, D.; SHEA, B.; IOVINE, R.; NEGRINI, S.; ROBINSON, V.; KEMPER, H.C. *et al.* Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2, 2002.

BONJOUR, F.P.; THEINTZ, G.; BUCHS, B.; SLOSMAN, D.; RIZZOLI, R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 73, p. 555-8, 1991.

BROWN, K.H.; STALLIGS, R.Y.; KANASHIRO, H.C. Effects of common illnesses on infants energy intakes from breast milk and other foods during longitudinal community-based studies in Lima, Peru. **Am J Nutr**, v. 52, p. 1002-13, 1990.

BRUNSTON, J.; BAYLEI H.S. Validation and application of DEXA to measure bone mass and body composition in small infants. **Am J Clin Nutr**, v. 58, p. 839-45, 1993.

CARE AD. Unique aspects of calcium and vitamin D metabolism in the placenta and fetus. In, p. GLUCKMAN, P.D.; HEYMANN, M.A. (eds.). **Bone and cartilage**. Pediatrics and Perinatology, p. The Scientific Basis. Arnold, London, p. 540-2.

CHAUHAN, S.; KOO, W.W.K.; HAMMAMI, M.; HOCKMAN, E.M. Fan beam dual energy X-ray absorptiometry body composition measurements in piglets. **J Amer Coll Nutr**, v. 22, p. 408-14, 2003.

CROFTON, P.M.; SHRIVASTAVA, A.; WADE, J.; STHEPHEN, N.; KELNAR, C.; CHRISTOPHER, J.; ANDREW, J. *et al.* Bone and collagen markers in preterm infants, p. Relationship with growth bone mineral content over the first 10 weeks of life. **Pediatr Research**, v. 46, n. 5, p. 581, 1999.

DABEZIES E.J.; WARREN P.D. Fractures in very low birth weigh infants with rickets. **Clin Orthop**, v. 335, p. 233-9, 1997.

DEMARINI, S.; MIMOUNI, F.B.; TSANG R.C. , N. 1997). Disorders of calcium, phosphorus, and magnesium metabolism. In, p. FANAROFF, A.A.; MARTIN R.J. , n. eds.). **Neonatal-perinatal medicine**, p. Diseases of the fetus and infant. 6th ed. Mosby, St. Louis, 1996. 1473 p.

FAREK, J.; PETERSEN, S.; PEITERSEN, B.; MICHAELSEN, K.F. Diet and bone mineral content in term and preterm infants. **Pediatr Res**, v. 47, p. 148-56, 2000.

FROST, H.M. Perspectives, p. a proposed general model of the “mechanostat”, n. suggestions from a new paradigm). **Anat Rec**, v. 244, p. 139-47, 1996.

_____. From Wolff’s law to the Utah paradigm, p. Insights about bone physiology and its clinical applications. **Anat Rec**, v. 262, p. 398-419, 2001.

GREER, F.R; McCORMICK, A. Bone growth with low bone mineral content in very low birth weight preterm infant. **Pediatr Res**, v. 20, p. 925-8, 1986.

HEINONEM, A.; KANNUS, P.; SIEVANEN, H.; OJA, P.; PASANE, M.; RINNE, M. *et al.* Randomised controlled trial of effect of high-impact exercise on selected risk factors for osteoporotic fractures. **Lancet**, v. 348, p. 1343-7, 1996.

HELM, I.; LONDIN, L.A. Bone mineral content in preterm infants at age 4 to 16. **Acta Paediatr Scan**, v. 74, p. 264-7, 1985.

HORSMAN, A.; RYAN, S.W.; CONGDON, P.J.; TRUSCOTT, J.G.; SIMPSON, M. Bone mineral accretion rate and calcium intake in preterm infants. **Arch Dis Child**, v. 64, p. 910-8, 1989.

JEE, W.S.S. The skeletal tissues. In, p. WEISS L. , n. ed.). **Cell and tissue biology**, p. A textbook of histology. Urba and Schwartzberg, Baltimore, p. 211-59, 1989.

JOHNSTON, C.C.; SELMENDA, C.W. The relative importance of nutrition compared to genetic factors in the development of bone mass. In, p. BURCKHARDT, P.; HEANEY, R.P. , n. eds.). **Nutritional aspects of osteoporosis**. New York, p. Raven Press, 1991.

JUSKELIEN, V.; MAGNUS, P.; BAKKETEIG, L.S.; DAILIDIENE, N.; JURKUVENAS, V. Prevalence and risk factors for asymmetric posture in preschool children aged 6-7 years. **Int J Epidemiology**, v. 25, p. 1053-9, 1996.

KAKEBEEKE, T.J.; VON SIEBENTHAL, K.; LARGO, R.H. Differences in movement quality at term among preterm and term infants. **Biol Neonate**, v. 71, p. 367-78, 1997.

KARLEN, J.; APERIA, A.; ZETTERSTROM, R. Renal excretion of calcium and phosphate in preterm and term infants. **J Pediatr**, v. 106, p. 814-9, 1985.

KERR, D.; ACKLAND, T.; MASLEN, B.; MORTON, A.; PRINCE, R. Resistance training over 2 years increases bone mass in calcium-replete postmenopausal women. **J Bone Min Res**, v. 16, p. 175-81, 2001.

KOO, W.W.; SHERMAN, R.; SUCCOP, P.; OESTRECH, A.E.; TSANG, R.C.; KRUG-WISPE, S.K. *et al.* Sequential bone mineral content in small preterm infants with and without fractures and rickets. **J of Bone and Min Research**, v. 3, p. 193-7, 1988.

KOO, W.W.; SHERMAN, R.; SUCCOP, P.; HO, M.; BUCKLEY, D.; TSANG, R.C. Serum vitamin metabolites in very low birth-weight infants with and without rickets and fractures. **J Pediatr**, v. 114, p. 1017-21, 1989.

KOO, W.W.; TSANG, R.C. Calcium, magnesium, phosphorus and vitamin D. In, p. TSANG, R.C.; LUCAS, A.; UAUY, R.; ZLOTKIN, S. , n. eds.). **Nutrition needs of the preterm infant**. Scientific basis and practical guidelines. Baltimore, Williams & Wilkins, p. 135-55, 1993.

KOO, W.W.K.; MASON, L.R.; WALTHERS, J. Validation of accuracy and precision of dual energy radiograph absorptiometry for infants. **J Bone Miner Res**, v. 10, p. 1111-5, 1995.

KOO, W.W.K.; WALTERS, A.J.; BUSH, A.J.; CHESNEY, R.W.; CARLSON, S.E. Dual energy X-ray absorptiometry studies of bone mineral status in newborn infants. **J Bone Miner Res**, v. 11, p. 997-1002, 1996.

KOO, W.W.K.; BUSH, A.J.; WALTERS, J.; CARLSON, S.E. Postnatal development of bone mineral status during infancy. **J Amer Coll Nutr**, v. 17;65-70, 1998.

KOO, W.W.K. Body composition measurements during infancy. **Ann NY Acad Sci**, p. 383-92, 2000.

KOO, W.W.K.; HAMMAMI, M.; HOCKMAN, E.M. Use of fan beam dual energy X-ray absorptiometry to measure body composition of piglets. **J Nutr**, v. 132, p. 1380-3, 2002.

_____. Interchangeability of pencil - and fan - beam dual energy X-ray absorptiometry measurements in small subjects. **Amer J Clin Nutr**, v. 78, p. 236-40, 2003.

KOO, W.K.; HOCKMAN, E.M.; HAMMAMI, M. Dual energy X-Ray absorptiometry measurements in small subjects, p. Conditions affecting clinical measurements. **J Am Coll Nutr**, v. 23, n. 3, p. 212-9, 2004.

KURL, S.; HEINONEN, K.; LAUSIMIES, E. Pre-and post-discharge feeding of very preterm infants, p. impact on growth and bone mineralization. **Clin Physiol Func Imagin**, v. 23, p. 182-7, 2003.

KUSCHEL, C.A.; HARDING, J.E. Multicomponent fortified human milk or promoting growth in preterm infants. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 1, p. CD000343, 2004.

LARSON, C.M.; HENDERSON, R.C. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. **J Pediatr Orthop**, v. 20, p. 71-4; 2000.

LITMANOVITZ, I.; DOLFIN, T.; FRIEDLAND, ARNON, S.; REGEV, R, SHAINKIN, K.R. *et al.* Early physical activity prevents decrease of bone strength on very low birth weight infants. **Pediatrics**, v. 112, p. 15-9, 2003.

LITMANOVITZ, I.; DOLFIN, T.; REGEV, R. Bone turnover markers and bone strength during the first weeks of life in very low birth weight premature infants. **J Perinatal Med**, v. 32, n. 1, p. 58-61, 2004.

LUCAS, A.; MORLEY, R.; COLE, T.J.; LISTER, G.; LEESON-PAYNE, C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. **Lancet**, v. 339, p. 261-4, 1992.

MCINTYRE, L.; SPECKER, B.L.; HUDSON, P. Effect of exercise on bone mineral content in infants 1 to 15 months of age. **Pediatr Res**, v. 31, p. 97-108, 1992.

MILLER, M. The bone disease of preterm birth, p. A biomechanical perspective. **Pediatr Research**, v. 53, n. 1, p. 10-5, 2003.

MORA, S.; WEBER, G.; BELLINI, A.; BIANCHI, C.; CHIUMELLO, G. Bone modeling alteration in preterm infants. **Arch Pediatr Adolesc Med**, v. 148, p. 1215-7, 1994.

MOYER-MILEUR, L.; LUETKEMEIER, M.; BOOMER, L.; CHAN, G.M. Effect of physical activity on bone mineralization in premature infants. **J Pediatr**, v. 1127, p. 620-5, 1995.

MOYER-MILEUR, L.; BRUNSTETTER, V.; MCNAUGHT, T.P.; GIL, G.; CHAN, G.M. Daily physical activity program increases bone mineralization and growth in preterm very low birth weight infants. **Pediatrics**, v. 106, p. 1088-92, 2000.

NEMET, T.; DOLFIN, I.; LITMANOWITZ, R.; SHAINKIN-KESTENBAUM, M.; LIS, E. Evidence for exercise induced bone formation in premature infants. **Int J Sports Med**, v. 23, p. 82-5, 2002.

PEREIRA, G.R. Nutritional Care in extreme premature infant. **Clin Perinatol**, v. 22, p. 61-5, 1995.

PICAUD, J.C.; NYAMUGABO, K.; BRAILLON, P.; LAPILLONNE, A.; CLARIS, O.; DELMAS, P. *et al.* Dual-energy X-ray absorptiometry in small subjects, p. Influence of dual-energy X-ray equipment on assessment of mineralization and body composition in newborn piglets. **Pediatr Res**, v. 4, p. 772-7, 1999.

PIELTAIN, C.; DECURTIS, M.; GERARD, P.; RIGO, J. Weight gain composition in preterm infants with dual energy X-ray absorptiometry. **Pediatrics**, v. 9, p. 801-7, 2001.

PIMAY, F.; BODEAX, M.; CRIELAARD, J.M. Bone mineral content and physical activity. **Int J Sports Med**, v. 8, p. 331-5, 1987.

PITTARD, W.B.; GEDDES, K.M.; SUTHERLAND, S.E. Longitudinal changes in bone mineral content of term and premature infants. **Am J Dis Child**, v. 144, p. 36-40, 1990.

RAUCH, F.; SCHOENAU, E. The developing bone, p. slave or master of its cells and molecules? **Pediatr Res**, v. 50, p. 309-14, 2001.

RIGO, J.; NYAMUGABO, K.; PICAUD, J.C.; GERARD, P.; PIELTAIN, C.; DECURTIS, M. Reference values of body composition obtained by dual energy x-ray absorptiometry in preterm and term neonates. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 27, p. 184-90, 1998.

RIGO, J.; DE CURTIS, M.; PIELTAIN, C.; PICAUD, J.C.; SALLE, B.L.; SENTERRE, J. Bone mineral metabolism in the micropremie. **Clin Perinatol**, v. 27, p. 147-70, 2000.

RIGO, J.; CURTIS, M.; PIELTAIN, C. Nutritional assessment in preterm infants with special reference to body composition. **Semin Neonatol**, v. 6, p. 383-91, 2001.

RODRIGUEZ, J.I.; PALACIOS, J.; GARCIA-ALIX, A.; PASTOR, I.; PANIAGUA, R. Effects of immobilization on fetal bone development. A morphometric study in newborns with congenital neuromuscular diseases with intrauterine onset. **Calcif Tissue Int**, v. 43, p. 335-9, 1988.

RODRIGUEZ, J.I.; PALACIOS, J.; RUIZ, A.; SANCHEZ, M.; ALVAREZ, I.; DEMIGUEL, E. Morphological changes in long bone development in fetal akinesia deformation sequence, p. an experimental study in curarized rat fetuses. **Teratology**, v. 45, p. 213-21, 1992.

ROSEMBERG, S.N.; VERZO, B.; ENGSTRON, J.L. Reliability of length measurements for preterm infants. **Neonatal Network**, v. 11, p. 23-7, 1992.

SPEEKER, B.L.; MULLIGAN, L.; HO, M. Longitudinal study of calcium intake, physical activity and bone mineral content in infants 6-18 months of age. **J Bone Miner Res**, v. 14, n. suppl 4, p. 569-76, 1999.

TERMINE, J.D.; ROBEY, P.G. Bone matrix proteins and the mineralization process. In, p. FAVUS, M.J. , n. ed.). **Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism**. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, , p. 24-8, 1996.

TRINDADE, E.P.C. Importância dos minerais na alimentação do pré-termo extremo. **J Pediat**, v. 81, n. 1, p. 46-51, 2005.

TUBBS, R.S.; WEBB, D.; ABDULLATIF, H.; CONKLIN, M.; DOYLE, S.; OAKES, W.J. Posterior cranial fossa volume in patients with rickets, p. insights into the increased occurrence of Chiari I malformation in metabolic bone disease. **Neurosurgery**, v. 55, p. 380-3, 2004.

VENKATARAN, P.; AHLUWALIA, B. Total bone mineral content and body composition by X-ray densitometry in newborns. **Pediatrics**, v. 90, n. 5, p. 767-70, 1992.

VICKERS, A.; OHLSSON, A.; LACY, J.B.; HORSLEY, A. Massage for promoting growth and development of preterm and/or low birth-weight infants. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2004, Issue 2.

WARDLAW, G.M. Putting osteoporosis in perspective. **J Am Diet Assoc**, v. 93, p. 1000-6, 1993.

WILSON, D.C.; CAIRNS, P.; HALLIDAY, H.L.; REID, M.; MCCLURE, G.; DODGE, J.A. Randomized controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. **Arch Dis Chil**, v. 77, p. 4-11, 1997.

YEH, J.K.; ALOIA, J.F.; YASUMURA, S. Effect of physical activity on calcium and phosphorus metabolism in the rat. **Am J Physiol**, v. 256, p. E1-6, 1989.

6 ARTIGO ORIGINAL

**A FISIOTERAPIA MOTORA PASSIVA PROMOVE AUMENTO DA
MINERALIZAÇÃO ÓSSEA EM PREMATUROS**

A FISIOTERAPIA MOTORA PASSIVA PROMOVE AUMENTO DA MINERALIZAÇÃO ÓSSEA EM PREMATUROS

Carine Moraes Vignochi¹

Ernani Miura²

¹ Fisioterapeuta, Mestranda em Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

² Doutor em Pediatria, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre e
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Endereço para correspondência:

Carine Moraes Vignochi

Av. Rubem Berta, 1690

CEP: 93218-350

Sapucaia do Sul – RS

Telefone: XX (51) 3451 6539

e-mail: carinemv@yahoo.com.br

Resumo

Introdução: A doença óssea dos prematuros compreende distúrbios de mineralização óssea que variam desde um estado de hipomineralização até alterações mais intensas, caracterizando um quadro de raquitismo da prematuridade, que pode levar as fraturas não-traumáticas ao longo dos primeiros anos de vida. Esta patologia ocorre com uma frequência de 50% em prematuros com peso abaixo de 1.000 g, seguida por uma frequência de 30% em prematuros nascidos com peso inferior a 1.500 g.

Objetivo: Avaliar o efeito de um protocolo de fisioterapia motora sobre a mineralização óssea, ganho de peso e crescimento em prematuros com idade gestacional (IG) inferior a 35 semanas.

Material e Métodos: Foi realizado um ensaio clínico controlado e randomizado com 15 pacientes no grupo-controle (GC), e com outros 14 no grupo-fisioterapia (GF). Foram incluídos prematuros estáveis com IG inferior a 35 semanas com alimentação enteral com uma taxa calórica de 110 kcal/kg/dia. O GF, além da alimentação padrão, recebeu fisioterapia motora diária, por 15 minutos ao dia, até a data de sua alta hospitalar. Um fisioterapeuta realizou o exercício que compreendeu movimentos de compressão, flexão e extensão contra a resistência passiva do bebê, e que consistiu em 10 flexões dos membros superiores e inferiores com compressão suave em cada articulação. As variáveis avaliadas foram medidas antropométricas e densitometria óssea de corpo total *dual energy X-Ray absorptiometry* (DEXA), analisando o conteúdo mineral ósseo (CMO), a densidade mineral óssea (DMO), a massa muscular e a gordura corporal no início e no final do estudo. A análise estatística foi realizada por ANCOVA e testes de correlação.

Resultados: As características na admissão foram similares entre os grupos. A média de peso, no GF, foi de $1326,3 \pm 259$ g, e, no GC, foi de $1342,4 \pm 226$ g; a média de comprimento, no GF, foi de $37,66 \pm 2,74$ cm, e, no GC, foi de $38,54 \pm 1,98$ cm. A média de idade na admissão foi 22 ± 3 dias e a média de tempo em fisioterapia foi de 29 ± 3 dias.

O GF apresentou maior média de ganho de peso por dia, o que foi superior à do GC: de $27,43 \pm 2,43$ g contra $21,01 \pm 4,4$ g, com $p < 0,001$. A média do ganho em comprimento (cm/sem), no GF, foi $1,28 \pm 0,34$ cm, contra $0,78 \pm 0,23$ cm no GC, com $p < 0,001$. O ganho em CMO, após os ajustes para tipo de leite e ganho de peso, para o GF, foi de $434 \pm 247,55$ mg, e para o GC, de $- 8,18 \pm 11,37$ mg, com $p < 0,001$. O ganho em DMO (em mg/cm^2), após os mesmos ajustes, no GF, foi de $8,37 \pm 5,63$, contra $- 3,15 \pm 5,53$ no GC, com $p < 0,001$. A média do ganho em massa muscular (MM) no GF foi de $272,13$ g, contra $109,10$ no GC, com $p < 0,009$.

Não houve diferença no ganho de gordura corporal (em g) entre os grupos (com $p < 0,432$).

Conclusão: O grupo fisioterapia mostrou maior crescimento, ganho de peso, conteúdo mineral ósseo e massa muscular, sugerindo que 15 minutos de fisioterapia passiva ao dia em prematuros é um importante instrumento para o favorecimento da mineralização óssea e para a prevenção da osteopenia da prematuridade.

Palavras-chave: osteopenia, prematuridade, fisioterapia, DEXA.

INTRODUÇÃO

A doença óssea metabólica ou osteopenia da prematuridade ocorre em mais de 30% dos lactentes pesando 1.500 g ou menos ao nascer e em 50% daqueles que nascem com peso inferior a 1.000 g. Os clássicos de sinais de raquitismo, tais como displasia epifiseana e deformidades ósseas esqueléticas, tornam-se clinicamente evidentes em torno de dois a quatro meses de vida. Adicionalmente, pode ocorrer, principalmente em prematuros extremos e doentes, uma frequência de fraturas de até 70%.^{1, 2, 3, 4}

A redução da movimentação corporal em recém-nascidos prematuros pode levar a alterações no seu desenvolvimento ósseo e no seu crescimento, tal como pode ser visto em crianças, adultos acamados, além de estudos com modelos animais.^{5, 6, 7} Estas alterações no desenvolvimento ósseo produzem redução da velocidade de crescimento e redução da altura, sendo mais frequentes a escoliose, o encurvamento das pernas e deformidades cranianas.^{8, 9, 10, 11, 12}

Pesquisadores acrescentam que a ausência de sobrecarga, como é visto em vãos espaciais e em pacientes acamados, aumenta a reabsorção óssea, a hipercalúria e promove diminuição de massa óssea.^{13, 14, 15, 16, 17}

Recentemente, alguns pesquisadores têm sugerido que 5 minutos ao dia de exercícios passivos com compressões suaves resultam em aumento de densidade mineral óssea em prematuros de muito baixo peso.^{18, 19, 20, 21}

Foi realizado o presente ensaio clínico, prospectivo, randomizado por idade gestacional e peso de nascimento e controlado, com o objetivo de avaliar os efeitos de um protocolo de fisioterapia motora de 15 minutos ao dia sobre a mineralização óssea em prematuros de muito baixo peso.

MATERIAL E MÉTODO

Foi realizado um ensaio clínico controlado e randomizado, estratificado por idade gestacional e por peso de nascimento, no período de junho a dezembro de 2006, na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão, após o início da alimentação enteral mínima de 110 kcal/kg/dia, foram randomizados entre os grupos fisioterapia (GF) e controle (GC), por sorteio de envelopes fechados contendo o código de um dos grupos.

A amostra contou com 14 prematuros no GF e 15 no GC, totalizando 29 pacientes. Para detectar uma diferença cuja magnitude padronizada de efeito maior ou igual a 1, considerando um nível de significância de 0,05 e poder igual a 80%, chegou-se a um número de 16 pacientes por grupo. Ao completar 29 pacientes, o estudo foi interrompido por já haver uma diferença significativa no valor de CMO entre os grupos. A CMO foi a variável utilizada para estimar a amostra através da diferença do valor entre o grupos, considerando média de 10 mg/cm e desvio padrão de 10 mg/cm .(Moyer-Milleur, 2000)

Crítérios de inclusão: prematuros internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), estáveis, com tamanho adequado para a idade gestacional, com evolução favorável; sem uso de oxigênio ou ventilação mecânica; tolerando alimentação enteral com média calórica mínima de 110 cal/kg/dia; e consentimento informado aprovado e assinado pelos pais.

Critérios de exclusão: prematuros com diagnóstico de hemorragia periventricular grave (graus 3 e 4); sepse grave; e utilizando medicamentos (diuréticos e corticosteróides).

Protocolo de fisioterapia: Foram realizadas dez repetições de cada movimento nos punhos, cotovelos, ombros, tornozelos, joelhos e quadris. A seqüência foi feita lentamente e no sentido cefalo-caudal (com uma média de seis movimentos em um minuto) e na seqüência: braço direito, braço esquerdo, perna direita, perna esquerda e finalizando com movimentos simultâneos em ambas as pernas. Após estes, o fisioterapeuta realizou dez movimentos com suas mãos sobre o tórax do bebê, acompanhando os movimentos respiratórios, totalizando 15 minutos de intervenção. A fisioterapia foi realizada em decúbito lateral direito e esquerdo, e respeitando princípios de organização, a fim de provocar o mínimo possível de estresse ao paciente. O tratamento foi realizado sempre pelo mesmo fisioterapeuta, com, no mínimo, 30 minutos de intervalo após receber alimentação, cinco vezes por semana. Este protocolo foi interrompido quando o recém-nascido completou, em média, 2 kg de peso corporal (critério para a alta hospitalar). O GC recebeu cuidados de rotina da equipe de enfermagem, além de cuidados maternos diários, como colo ou carinho materno, porém sem movimentação e compressão articular padronizada. A alimentação utilizada foi leite materno fortificado ou fórmula nutricional (Pré-Nan[®]). O protocolo de fisioterapia foi baseado nos estudos de Moyer- Milleur, 2000. Entretanto aumentamos o tempo de fisioterapia de 5 para 15 minutos ao dia e utilizamos DEXA de corpo total como método de avaliação de massa óssea.

Variáveis: Foram registrados peso, medidas de comprimento, dados nutricionais (nutrição parenteral total - NPT, vitaminas, etc.), medicamentos, intercorrências, dia do início da alimentação enteral, presença materna ou não, desde o nascimento até a alta hospitalar. Durante o tratamento, foram monitorizados os sinais vitais. O peso corporal foi avaliado

diariamente, no mesmo horário. As medidas de comprimento foram realizadas semanalmente e na alta hospitalar. A medida de comprimento total (CT) foi realizada com régua antropométrica horizontal e em duplicata, sendo utilizada a média de ambas para a análise. Os pacientes foram mensurados em decúbito dorsal, com a cabeça fixada pelo auxiliar, joelhos estendidos e pés formando um ângulo de 90 graus, apoiados na base da régua, sempre despidos e apoiados sobre uma mesa rígida, protegida por lençol. O comprimento tibial (CTIB), em centímetros, foi mensurado com fita métrica inextensível, utilizando como limites o maléolo lateral e a prega de flexão do joelho direito.²²

Para avaliar a mineralização óssea, foi utilizada densitometria óssea corporal total por DEXA, utilizando um equipamento de modelo *fam beam 4500 A*, da marca *HOLOGIC*[®], sendo realizado um exame na entrada no estudo, e outro antes da alta hospitalar. O exame foi realizado por um técnico que não tinha conhecimento sobre os dados da pesquisa. A análise foi automática e realizada pelo *software* do densitômetro. Este aparelho é calibrado diariamente, e o coeficiente de variação no serviço é inferior a 2%. Os pacientes foram posicionados em pronação, com membros inferiores em extensão e superiores em extensão e abdução.²³ Para manter a sua posição, eles foram levados ao exame alimentados, usando uma cobertura de algodão envolvendo-os a partir da cintura. Fitas adesivas foram fixadas nas linhas do quadril e dos cotovelos para evitar movimentos. Foi delimitado um espaço de 60 cm de comprimento para todos os exames, para início do *scanning*, sendo o paciente colocado na linha média da mesa e com o topo da cabeça a 5 cm do início da mesa. O sistema de ar refrigerado foi desligado para aquecer a sala, antes e durante os exames.

Níveis séricos e urinários de cálcio e fósforo foram coletados na rotina semanal do serviço.

Para análise dos dados, foram realizados o teste *t de student* e *Analysis of Variance* (ANOVA/ANCOVA) para comparar as médias dos dois grupos em relação a características, alimentação, variáveis antropométricas e massa óssea. Testes de correlação foram feitos entre ganho de massa óssea e outras variáveis antropométricas e de composição corporal, para avaliar se elas também interferem no ganho de massa e de densidade óssea. Foi utilizado, para análise destes dados, o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS). O projeto foi aprovado pelo Grupo de Pesquisa e de Bioética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (número 05-520) e obteve financiamento pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) e Programa de Pós-Graduação em Pediatria (PPG-Pediatria). Todos os responsáveis pelos participantes do estudo assinaram o consentimento informado.

RESULTADOS

Dados demográficos: No início do estudo, os grupos tiveram características semelhantes. O peso médio ao nascimento (PN), foi de $1326,3 \pm 259$ g no GF, e, no CG, foi de $1342,4 \pm 226$ g. O comprimento corporal total, no GF, foi de $37,66 \pm 2,74$ cm, e, no GC, foi de $38,54 \pm 1,98$ cm. O número de dias de vida no GF, na entrada do estudo, foi de 22 ± 3 dias, e, no GC, foi de 29 ± 3 dias. Ambos os grupos também foram semelhantes em etnia, gênero, dias em ventilação mecânica, idade gestacional corrigida na entrada, Apgar 1 e 5 (Tabela 1).

Tabela 1 - Caracterização da amostra e oferta de nutrientes

Variáveis	Grupos		p [†]
	Fisioterapia (n = 15)	Controle (n = 14)	
Idade gestacional (semanas)	30,87 ± 1,41	30,71 ± 1,59	0,786
Peso de nascimento (g)	1326,33 ± 250,2	1341,43 ± 226,4	0,866
Dias em estudo	24,73 ± 2,19	25,57 ± 3,03	0,398
Gênero			
F	8	9	0,825
M	7	5	
Ventilação Mecânica (dias)	4,53 ± 5,25	3,14 ± 4,02	0,505
IG corrigida na entrada	33,85 ± 0,62	33,74 ± 0,65	0,663
Alimentação			
Leite Materno Fortificado	2	3	0,470
Fórmula nutricional	5	2	
Misto	8	9	
Energia (kcal/kg/dia)			
Do nascim. à entrada	83,40 ± 6,74	83,21 ± 6,96	0,942
Durante o estudo	118,87 ± 3,02	121,08 ± 3,18	0,06
Proteína (g/kg/dia)	3,22 ± 0,17	3,24 ± 0,17	0,743
Cálcio (mg/kg/dia)	162,09 ± 5,24	164,51 ± 6,26	0,272
Fósforo (mg/kg/dia)	85,40 ± 1,35	85,71 ± 1,49	0,558
Vitamina D (UI/dia)	310,66 ± 10,33	310,00 ± 10,38	0,864
Dias sob NPT	5,00 ± 1,15	4,50 ± 1,22	0,561

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão. † = Não significativo para todas as comparações.

Oferta de nutrientes: Não foram constatadas diferenças no tipo de alimentação ou de quantidades calóricas entre os grupos. No GC, 21,4% dos pacientes receberam leite materno com fortificante; outros 14,3% receberam fórmula nutricional para prematuros, e os 64,3% restantes receberam uma combinação entre ambos. No GF, as proporções foram de 13,3% para leite materno com fortificante, 33,3% para fórmula e 53,3% para dieta mista. As médias de oferta de proteína, cálcio, fósforo e vitamina D foram semelhantes para ambos os grupos, e foram mantidas dentro dos valores recomendados para prematuros. Os dias de uso de NPT também foram semelhantes entre os grupos (Tabela 1).

Alterações antropométricas: No período anterior à entrada no estudo, as médias de ganho de peso foram semelhantes. Não houve diferença entre os grupos em relação ao peso de nascimento. Porém, o peso, na entrada no estudo, apresentou valores maiores para os pacientes do GC, quando comparados aos do GF (com valores de $1373 \pm 93,84$ g vs $1462 \pm 90,57$ g). O ganho de peso diário, após os ajustes para o tipo de leite, foi superior, no GF, de $27,43 \pm 2,43$ g, contra os $21,01 \pm 4,4$ g, no GC ($p < 0,001$). O ganho em comprimento também foi maior no GF, com $2,8 \pm 0,34$ cm/sem, contra $0,78 \pm 0,23$ cm/sem no GC ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Mudanças antropométricas durante o estudo

Variáveis	Grupo		p
	Fisioterapia (n = 15)	Controle (n = 14)	
Ganho de peso (g/d)			
Do nascimento à entrada	$9,33 \pm 4,57$	$9,64 \pm 4,99$	0,863
Durante o tratamento	$27,43 \pm 3,73$	$21,01 \pm 4,4$	0,001
Peso de nascimento (g)	$1326,33 \pm 250,2$	$1341,43 \pm 226,4$	0,866
Peso na entrada (g)	$1373 \pm 93,84$	$1462 \pm 90,57$	0,014
Perímetro cefálico inicial	$28,11 \pm 1,26$	$27,9 \pm 1,22$	0,421
Perímetro cefálico final	$30,6 \pm 1,0$	$30,9 \pm 0,9$	0,390
Comprimento ao nascimento (cm)	$37,66 \pm 2,74$	$38,54 \pm 1,98$	0,340
Ganho de comprimento (cm/semana)	$1,28 \pm 0,34$	$0,78 \pm 0,23$	0,001
Ganho de comprimento tibial (cm/semana)	$0,16 \pm 0,4$	$0,10 \pm 0,3$	0,02

Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão.

DEXA: Encontram-se, na Tabela 3, os resultados referentes às densitometrias ósseas (DEXA) e seus valores ajustados, utilizando como covariante o tipo de leite (ANCOVA).

Tabela 3 - Resultados das densitometrias ósseas (DEXA)

Variáveis	Grupo		p	Diferença entre médias
	Fisioterapia (n = 15)	Controle (n = 14)		
CMO (mg)				
Entrada	253,47 ± 175,04	306,57 ± 177,81	0,425	53,10
Final	687,47 ± 262,32	298,39 ± 167,51	0,001	389,07
Ganho	434,00 ± 247,55	-8,18 ± 111,37	0,001	442,18
*Ganho: médias corrigidas	348,25 ± 59,55	29,142 ± 61,20	0,005	
*Interação grupo - tipo de leite			0,247	
DMO (mg/cm²)				
Entrada	25,51 ± 5,66	25,93 ± 6,05	0,519	1,42
Final	32,87 ± 5,70	22,77 ± 7,43	0,001	10,10
Ganho	8,37 ± 5,63	- 3,15 ± 5,53	0,001	11,52
*Ganho: médias corrigidas	7,31 ± 1,86	- 3,41 ± 1,91	0,001	
*Interação grupo - tipo de leite			0,743	
AO (cm²)				
Entrada	9,79 ± 4,86	11,55 ± 5,19	0,356	1,75
Final	21,13 ± 6,07	13,07 ± 4,76	0,002	7,06
Ganho	10,34 ± 5,55	1,52 ± 1,92	0,001	8,81
Gordura (g)				
Entrada	151,69 ± 32,29	207,72 ± 52,57	0,002	56,05
Final	207,72 ± 61,28	297,61 ± 51,45	0,072	39,62
Ganho	106,29 ± 55,43	89,88 ± 55,32	0,432	16,41
Massa muscular (g)				
Entrada	877,10 ± 36,22	1033,03 ± 42,01	0,002	155,93
Final	1148,23 ± 54,91	1142,13 ± 39,13	0,071	6,10
Ganho	271,13 ± 21,44	109,10 ± 12,33	0,009	162,03

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão.

* ANCOVA

Em relação ao CMO e DMO, o GF apresentou ganho no decorrer do estudo enquanto o GC apresentou perda destes valores no mesmo período e com mesmas ofertas nutricionais.

Tabela 4 - Correlação Linear entre CMO, DMO e variáveis independentes

	DMO (r)	CMO (r)
Peso de nascimento	- 0,08	0,03
Idade gestacional	- 0,02	0,06
Dias ventilação mecânica	0,29	0,18
Dias sob NPT	0,27	0,17
Dias de vida	0,04	- 0,01
Idade gestacional corrigida	0,09	0,09
Calorias	- 0,12	- 0,03
Cálcio	- 0,08	- 0,09
Fósforo	0,02	- 0,04
Vitamina D	- 0,06	0,05
Ganho de peso pré-tratamento	0,06	- 0,09
kcal pré-tratamento	0,18	0,04
Cálcio urinário	- 0,01	0,22
PTH	- 0,17	- 0,23
Ganho de Peso	0,400*	0,59**

* $p = 0,032$; ** $p = 0,001$

A média do ganho em CMO, no GF, foi de $434 \pm 247,55$ mg, e, no CG, foi negativo, de $- 8,18 \pm 11,37$ mg ($p < 0,001$).

A média do ganho em MM, no GF, foi de $272,13$ g, e, no GC, foi de $109,10$ g ($p < 0,009$). Não houve diferenças no ganho em gordura corporal (GO), ($p < 0,434$).

A Área óssea do GC foi maior na entrada comparada ao GF, apesar de não haver significância estatística. Ao término do estudo o GF apresentou maior ganho em área óssea ($p < 0,001$)

Controlando os seguintes fatores: o tipo de leite utilizado e o *catch up* de crescimento (ANCOVA) o CMO e DMO, permaneceram mais elevados em relação ao grupo controle ($p < 0,001$ para DMO e $p = 0,05$ para CMO).

Houve uma correlação positiva entre o ganho em CMO e o ganho de peso ($p < 0,001$) e entre ganho em CMO e ganho de MM ($p < 0,002$) (Figuras 1 e 2).

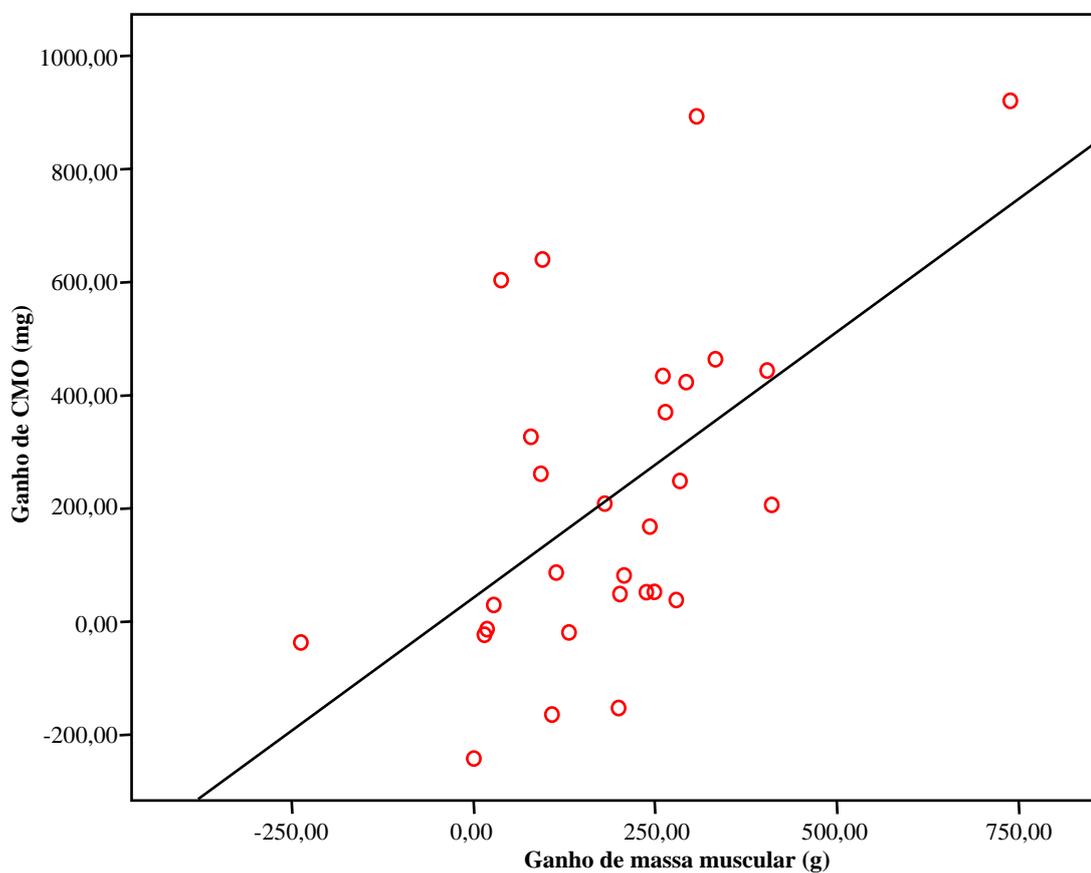


Figura 1 - Correlação entre CMO e massa muscular

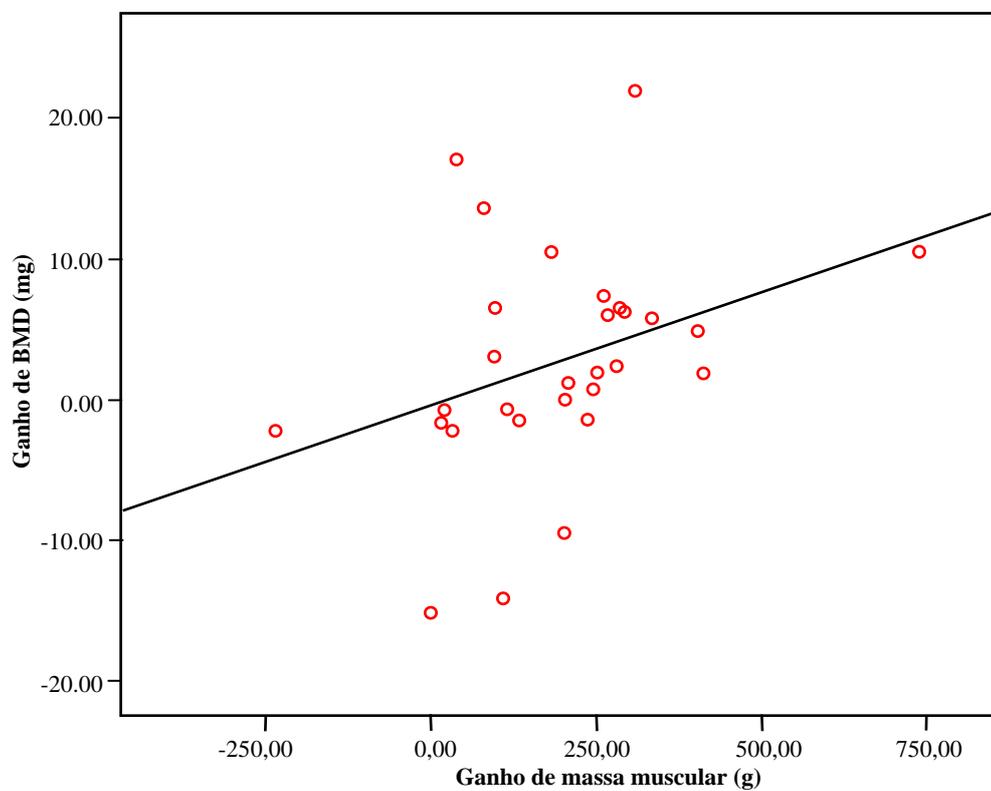


Figura 2 - Correlação entre DMO e massa muscular

A análise dos níveis séricos e urinários de cálcio e fósforo foram semelhantes no decorrer do estudo, bem como níveis de hormônio paratireoidiano (PTH) (Tabela 5).

Tabela 5 - Exames complementares: marcadores de metabolismo ósseo

Variáveis	Grupo		p [†]
	Fisioterapia (n = 15)	Controle (n = 14)	
Cálcio sérico (mg/dl)			
Inicial	8,95 ± 0,58	8,92 ± 0,67	0,892
Final	8,74 ± 0,53	8,93 ± 0,43	0,306
Cálcio urinário (mg/dl)			
Inicial	0,29 ± 0,02	0,30 ± 0,018	0,955
Final	0,30 ± 0,009	0,31 ± 0,007	0,428
Fósforo sérico (mg/dl)			
Inicial	6,72 ± 0,9	6,72 ± 0,9	0,626
Final	6,87 ± 0,6	6,88 ± 0,6	0,982
Fósforo Urinário (mg/dl)			
Inicial	0,41 ± 0,039	0,42 ± 0,374	0,617
Final	0,40 ± 0,083	0,41 ± 0,009	0,337
PTH (pg/ml)			
Inicial	24,24 ± 2,79	25,53 ± 3,52	0,280
Final	24,91 ± 2,56	24,77 ± 4,03	0,920

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão.

[†] = Não significativo para todas as comparações.

Observamos que o tratamento fisioterapêutico não provocou efeitos indesejáveis como dor ou alterações nos sinais vitais.

DISCUSSÃO

Não há relatos na literatura específica relacionada ao tema sobre a utilização da DEXA corporal total analisando os efeitos da fisioterapia sobre a mineralização óssea de prematuros. Entretanto alguns pesquisadores têm demonstrado através de outros instrumentos de avaliação

que cinco minutos diários de exercício passivo nas primeiras semanas de vida promovem maior mineralização óssea em RNMBP.^{17, 18, 19, 20, 21, 24, 25}

Sabe-se que quando ocorre uma deficiente mineralização óssea, aumenta-se o risco de fraturas não-traumáticas.^{8, 11} Foi descrito que uma adição de 5% no CMO pode resultar em uma redução de 40% na redução do risco de fraturas.²⁶

O presente estudo demonstrou claramente que uma fisioterapia motora específica, aplicada diariamente, durante 15 minutos e por um período de quatro semanas, produziu uma melhora significativa no ganho de peso, no comprimento corporal, nos valores de CMO, DMO, MM e de BA, quando comparado aos do GC, que não receberam a fisioterapia motora.

Observamos que a fisioterapia motora mantém a mineralização óssea, enquanto que a limitação de movimentos contém o processo de formação óssea, além de promover maior reabsorção. Os grupos foram acompanhados no decorrer do período do estudo com medidas de níveis séricos e urinários de Ca e P. No presente estudo os valores de Ca e P urinários no final do período de 4 semanas foram maiores no GC, apesar de não ter apresentado diferença estatisticamente significativa. Estes achados, sugerem um equilíbrio entre a ingestão e a absorção destes minerais.^{25, 26, 27, 28 29, 30} Beyers *et al.* (1994), notaram que prematuros que chegaram ao termo tiveram um significativo acréscimo na excreção urinária de cálcio (2,9 vezes), de fósforo (4,3 vezes) quando comparados com os níveis detectados em bebês a termo.²⁹

As técnicas de avaliação de mineralização óssea utilizadas em estudos prévios foram a ultra-sonografia quantitativa e a DEXA portátil, ambos de sítios ósseos específicos, e não de corpo total. O emprego de tais técnicas não é referendado através de estudos de validação de sua confiabilidade para prever massa óssea total de prematuros.³¹ O único instrumento que possui estudos de validação que sugerem sua precisão e acurácia é o DEXA de corpo total, em especial com o modelo *fam beam*, 4500 A da HOLOGIC[®], que foi utilizado no presente estudo, seguindo as recomendações de outros estudos de validação.^{23, 32,33, 34, 35}

Poderia ser feita uma pergunta provavelmente pertinente: quando iniciar a fisioterapia motora? Um estudo recente mostrou que o início de um protocolo de fisioterapia entre a primeira e segunda semana de vida não produziu melhora de mineralização óssea.²⁰ Entretanto, aqueles que tiveram início entre quatro e cinco semanas de vida, após o início de nutrição enteral média de 110 kcal/kg/dia, obtiveram resultados semelhantes aos aqui relatados.^{18, 19}

Uma meta-análise feita a partir de outros estudos demonstrou efeitos positivos da atividade física diária sobre o ganho de peso, com uma média de ganho de 2,77 g/kg/dia (com um IC de 95%, entre 1,62 e 3,93 g) durante o período do estudo. Entretanto foi verificado que os efeitos observados no ganho de peso na mineralização óssea de prematuros ainda são limitados ao primeiro mês de vida, e que os estudos apresentam procedimentos metodológicos diferentes, demonstrando grau de evidência fraca.^{27, 28}

Em virtude de o ganho de peso ter apresentado valores maiores no GF, no presente estudo foi realizado um tratamento estatístico considerando o ganho de peso como covariante, para verificar o quanto o ganho de peso é resultado de ganho de massa óssea ou de um *catch up* de crescimento. Os fatores prévios, tais como peso de nascimento, condições prévias, IG, ganho de peso anterior não apresentaram correlação com o CMO ou com o DMO, e foram semelhantes entre os grupos, sugerindo que o CMO e DMO não foram influenciados por estes fatores, mas sim pela intervenção fisioterapêutica .

Encontramos correlações positivas entre o ganho de CMO e o ganho de MM ($r = 0,556$ e $p < 0,002$); ganho de DMO e MM ($r = 0,349$ e $p = 0,06$); ganho de CMO e ganho de peso ($r = 0,59$ e $p < 0,001$) e ganho de DMO e ganho de peso ($r = 0,40$ e $p = 0,032$). Da mesma forma, o ganho de peso pode ser correlacionado com o ganho em MM ($r = 0,536$ e $p < 0,001$), porém não com o ganho de gordura corporal ($p = 0,23$ e $p = 0,238$), o que pode sugerir que o fator responsável pelo maior ganho de peso corporal, no GF, esteja relacionado ao ganho em massa óssea e MM.

Em relação ao crescimento linear, o grupo-intervenção apresentou maior crescimento em relação aos pacientes do GC, tanto no comprimento total quanto no segmentar. A metanálise realizada em 2007 por Shulzke *et al* mostrou resultados heterogêneos.²⁸ Os autores do presente estudo acreditam que os resultados sobre crescimento linear tenham se mostrado heterogêneos entre os estudos, em função das dificuldades inerentes à realização das medidas nesta população. Para minimizar estes erros, foram utilizados valores de segmentos, cegamento dos examinadores, e duplicidade de medidas, tanto em medidas segmentares quanto no comprimento total.

Os níveis ideais de estimulação ao desenvolvimento ósseo de prematuros ainda precisam ser determinados. No estudo aqui relatado, foram realizados 15 minutos ao dia desta estimulação. Nos estudos prévios, haviam sido realizados em torno de cinco minutos.^{17, 18, 19, 20, 21} Os resultados aqui demonstrados apresentaram maiores valores de CMO e DMO do que os obtidos nos estudos prévios, o que sugere que 15 minutos ao dia podem ser mais adequados do que cinco minutos de estimulação diária.

Na amostra aqui analisada, não foram registrados efeitos indesejáveis como sinais de dor ou alterações nos sinais vitais. Os estudos prévios não apresentaram dados sobre estes parâmetros.

CONCLUSÃO

A fisioterapia motora passiva realizada 15 minutos ao dia em recém-nascidos prematuros permitiu maior ganho de peso, comprimento, CMO, DMO e massa muscular, contribuindo de forma decisiva na prevenção da osteopenia da prematuridade.

Da mesma forma que os efeitos a curto prazo deste tratamento foram favoráveis e seguros, parece ser indicada, em estudos futuros, a necessidade de observar a longo prazo os efeitos deste tipo de tratamento sobre o crescimento e o desenvolvimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greer FR, McCormick. Bone growth with low bone mineral content in very low birth weight preterm infant. *Pediatr Res.* 1986;**20**:925-8.
2. Helm I, Londin, LA. Bone mineral content in preterm infants at age 4 to 16. *Acta Paediatr Scan.* 1985;**74**:264-7.
3. Koo WW, Sherman R, Succop P, Ho M, Buckley D, Tsang RC. Serum vitamin metabolites in very low birth-weight infants with and without rickets and fractures. *J Pediatr.* 1989;**114**:1017-21.
4. Mora S, Weber G, Bellini A, Bianchi C, Chiumello G. Bone modeling alteration in preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994;**148**:1215-7.
5. Rodriguez JI, Palacios J, Garcia-Alix A, Pastor I, Paniagua R. Effects of immobilization on fetal bone development. A morphometric study in newborns with congenital neuromuscular diseases with intrauterine onset. *Calcif Tissue Int.* 1988;**43**:335-9.
6. Rodriguez JI, Palacios J, Ruiz A, Sanchez M, Alvarez I, Demiguel E. Morphological changes in long bone development in fetal akinesia deformation sequence: an experimental study in curarized rat fetuses. *Teratology.* 1992;**45**:213-21.
7. Kakebeeke TJ, Von Siebenthal K, Largo RH. Differences in movement quality at term among preterm and term infants. *Biol Neonate.* 1997;**71**:367-78.
8. Koo WW, Sherman R, Succop P, Oestrech AE, Tsang RC, Krug-Wispe SK *et al.* Sequential bone mineral content in small preterm infants with and without fractures and rickets. *J of Bone and Min Research.* 1988;**3**:193-7.
9. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet.* 1992;**339**:261-4.

10. Juskeliene V, Magnus P, Bakketeig LS, Dailidienė N, Jurkuvenas V. Prevalence and risk factors for asymmetric posture in preschool children aged 6-7 years. *Int J Epidemiology*. 1996;25:1053-9.
11. Larson CM, Henderson RC. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop*. 2000;20:71-4.
12. Tubbs RS, Webb D, Abdullatif H, Conklin M, Doyle S, Oakes WJ. Posterior cranial fossa volume in patients with rickets: insights into the increased occurrence of Chiari I malformation in metabolic bone disease. *Neurosurgery*. 2004;55:380-3.
13. McIntyre L, Specker BL, Hudson P. Effect of exercise on bone mineral content in infants 1 to 15 months of age. *Pediatr Res*. 1992;31:97-108.
14. Pimay F, Bodeax M, Crielaard JM. Bone mineral content and physical activity. *Int J Sports Med*. 1987;8:331-5.
15. Miller, M. The bone disease of preterm birth: A biomechanical perspective. *Pediatr Research*. 2003;53(1):10-5
16. Specker BL, Mulligan L, Ho M. Longitudinal study of calcium intake, physical activity and bone mineral content in infants 6-18 months of age. *J Bone Miner Res*. 1999; 14(suppl 4):569-76.
17. Moyer-Mileur L, Luetkemeier M, Boomer L, Chan GM. Effect of physical activity on bone mineralization in premature infants. *J Pediatr*. 1995;1127:620-5.
18. Moyer-Mileur L, Brunstetter V, McNaught TP, Gil G, Chan GM. Daily physical activity program increases bone mineralization and growth in preterm very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2000;106:1088-92.
19. Nemet T, Dörfel I, Litmanowitz R, Shainkin-Kestenbaum M, Lis E. Evidence for exercise induced bone formation in premature infants. *Int J Sports Med*. 2002;23:82-5.

20. Litmanovitz I, Dolfín T, Regev R. Bone turnover markers and bone strength during the first weeks of life in very low birth weight premature infants. *J Perinatal Med.* 2004;**32**(1):58-61.
21. Aly H, Moustafa M, Hassanein SM, Massaro AN, Amer HA, Patel K. Physical activity combined with massage improves bone mineralization in premature infants: A randomized trial. *Journal of Perinatol.* 2004;**24**(5):305-9.
22. Rosemberg SN, Verzo B, Engstrom JL. Reliability of length measurements for preterm infants. *Neonatal Network.* 1992;11:23-7.
23. Koo WK, Hockman EM, Hammami M. Dual energy X-Ray absorptiometry measurements in small subjects: Conditions affecting clinical measurements. *J Am Coll Nutr.* 2004;**23**(3):212-9.
24. Litmanovitz I, Dolfín T, Regev R. Bone turnover markers and bone strength during the first weeks of life in very low birth weight premature infants. *J Perinat Med* 2004;**32**:58-61.
25. Yeh JK, Aloia JF, Yasumura S. Effect of physical activity on calcium and phosphorus metabolism in the rat. *Am J Physiol.* 1989;**256**:E1-6.
26. Johnston CC, Selmdenda CW. The relative importance of nutrition compared to genetic factors in the development of bone mass. In: Burckhardt P, Heaney RP (eds.). *Nutritional aspects of osteoporosis.* New York: Raven Press, 1991.
27. Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk or promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD000343.
28. Schulzke SM, Trachel D, Patole SK. Physical activity programs for promoting bone mineralization and growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;**18**(2):CD005587.

29. Beyers N, Alheit B, Taljaard JF, Hall JM, Hough SF. High turnover osteopenia in preterm infants. *Bone*. 1994;**15**:5-13.
30. Karlen J, Aperia A, Zetterstrom R. Renal excretion of calcium and phosphate in preterm and term infants. *J Pediatr*. 1985;**106**:814-9.
31. Koo WWK, Walters AJ, Bush AJ, Chesney RW, Carlson SE. Dual energy X-ray absorptiometry studies of bone mineral status in newborn infants. *J Bone Miner Res*. 1996;**11**:997-1002.
32. Koo WWK, Hammami M, Hockman EM. Use of fan beam dual energy X-ray absorptiometry to measure body composition of piglets. *J Nutr*. 2002;**132**:1380-3.
33. Rigo J, Nyamugabo K, Picaud JC, Gerard P, Pieltain C, Decurtis M. Reference values of body composition obtained by dual energy x-ray absorptiometry in preterm and term neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;**27**:184-90.
34. Rigo J, De Curtis M, Pieltain C, Picaud JC, Salle BL, Senterre J. Bone mineral metabolism in the micropremie. *Clin Perinatol*. 2000;**27**:147-70.
35. Picaud JC, Nyamugabo K, Braillon P, Lapillonne A, Claris O, Delmas P *et al*. Dual-energy X-ray absorptiometry in small subjects: Influence of dual-energy X-ray equipment on assessment of mineralization and body composition in newborn piglets. *Pediatr Res*. 1999;**4**:772-7.