

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
FACULDADE DE MEDICINA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PEDIATRIA**

**A MEDIDA DA ATIVIDADE DA FOSFATASE ALCALINA  
NA DETECÇÃO DA DOENÇA ÓSSEA-METABÓLICA DA  
PREMATURIDADE E SUA RELAÇÃO COM A DIETA DO  
RECÉM-NASCIDO PREMATURO DE MUITO BAIXO PESO**

**Dissertação de Mestrado**

**Autor: Sandra Helena Machado Gonçalves  
Orientador: Prof. Dr. Clóvis Weissheimer**

---

**Eu sou um homem que, vagando  
a esmo,  
Sem de todo parar,  
Casualmente passa a vista por voses,  
E logo desvia o rosto,  
Deixando assim por conta de voses  
Conceituá-lo e prová-lo,  
a esperar de voses  
as coisas mais importantes**

**Walt Whitman**

**Dedico**

**À minha filha Luciana...**

**Agradecimento Especial**

**Ao Prof. Dr. Clóvis Weissheimer,  
pela orientação, paciência e  
estímulos recebidos.**

## **AGRADECIMENTOS**

Desejo expressar meus agradecimentos a todos que colaboraram para realização deste trabalho e, de modo particular:

- a meu pai que com seu exemplo me ensinou a ultrapassar os obstáculos;

- ao Dr. Érico Faustini, chefe da Enfermaria 34, da Irmandade Santa Casa de Misericórdia, pelo incentivo e amizade;

- aos médicos, enfermeiras e funcionários da Unidade de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo auxílio na coleta de dados;

- aos funcionários do Banco de Leite e Farmácia Industrial pela elaboração das dietas;

- à estatística Norma Martinez, pela paciência na análise estatística;

- à Profa. Maria Helena pela simpatia demonstrada na revisão do português;

- à farmacêutica Regina Aveiro pela preparação da fórmula de fósforo;

- ao bioquímico Gledison Gastaldo e demais funcionários do Laboratório de Bioquímica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que muito me auxiliaram na análise laboratorial;

- à Elsa pelo carinho e atenção nos cuidados com a Luciana;

- ao Eraldo pelo cuidado e presteza na elaboração gráfica deste trabalho;

- aos recém-nascidos e seus pais, que tornaram possível a realização deste estudo e pelos quais se procuram sempre novos conhecimentos e verdades.

## SUMÁRIO

### LISTA DE ABREVIATURAS.

### LISTA DE TABELAS.

### LISTA DE GRÁFICOS.

<b>RESUMO</b> .....	<b>XIII</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>XV</b>
<b>I. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>001</b>
<b>1.1. Aspectos da homeostase mineral no prematuro</b> .....	<b>002</b>
1.1.1. Cálcio.....	005
1.1.2. Fósforo.....	007
1.1.3. Vitamina D.....	009
<b>1.2. Papel da fosfatase alcalina na mineralização</b> .....	<b>010</b>
<b>1.3. Osteopenia da Prematuridade</b> .....	<b>011</b>
1.3.1. Conceito, Nomenclatura, Incidência.....	011
1.3.2. Etiologia.....	012
1.3.3. Diagnóstico.....	014
1.3.4. Prevenção e tratamento.....	019
1.3.5. Seqüelas.....	025
<b>II. OBJETIVOS</b> .....	<b>026</b>
<b>2.1. Objetivo genérico</b> .....	<b>026</b>
<b>2.2. Objetivos específicos</b> .....	<b>026</b>
<b>III. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>027</b>

<b>IV. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>029</b>
<b>4.1. Sede.....</b>	<b>029</b>
<b>4.2. População.....</b>	<b>029</b>
<b>4.3. Amostra.....</b>	<b>030</b>
4.3.1. Neonatos prematuros.....	030
4.3.2. Neonatos a termo.....	030
4.3.3. Delineamento do estudo.....	031
4.3.4. Critérios para seleção dos pacientes.....	031
4.3.5. Dietas utilizadas.....	036
4.3.6. Medidas Antropométricas.....	040
4.3.7. Análise laboratorial.....	041
4.3.8. Aferição dos dados clínicos.....	044
<b>4.4. Consentimento informado.....</b>	<b>046</b>
<b>4.5. Análise estatística.....</b>	<b>047</b>
<b>V. RESULTADOS .....</b>	<b>048</b>
<b>VI. DISCUSSÃO.....</b>	<b>070</b>
<b>6.1. Aspectos metodológicos.....</b>	<b>070</b>
6.1.1. Casuística.....	070
6.1.2. Técnica de amostragem.....	072
6.1.3. Dietas utilizadas.....	073
<b>6.2. Resultados.....</b>	<b>074</b>
6.2.1. Característica da população selecionada.....	074
6.2.2. Achados bioquímicos.....	078
6.2.3. Achados radiológicos.....	087
<b>VII - CONCLUSÕES.....</b>	<b>089</b>
<b>VIII- BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>092</b>
<b>ANEXOS.</b>	



## LISTA DE ABREVIATURAS

**AIG** - Adequados para a idade Gestacional

**Ca** - Cálcio

**CN** - Comprimento de nascimento

**DOMP** - Doença Óssea Metabólica de Prematuridade

**FA** - Fosfatase alcalina

**G1** - Grupo 1

**G2** - Grupo 2

**G3** - Grupo 3

**IG** - Idade gestacional

**LH** - Leite humano

**LHT** - Leite humano a termo

**LM** - Leite materno

**P** - Fósforo

**PC** - Perímetro cefálico

**PIG** - Pequeno para a idade gestacional

**PN** - Peso de nascimento

**PTH** - Paratormonio

**RNPMBPN** - Recém nascido prematuro de muito baixo peso ao nascer

**at alli - cols** - Colaboradores

## LISTA DE TABELAS

01 - Características clínicas dos neonatos incluídos no estudo .....	049
02 - Distribuição por sexo nos grupos.....	053
03 - Características alimentares dos RNPMBPN.....	055
04 - Peso médio dos neonatos prematuros nas diferentes idades .....	057
05 - Comprimento médio dos neonatos prematuros nas diferentes idades .....	058
06 - Cálcio Sérico (média e desvio padrão) .....	060
07 - Fósforo Sérico (média e desvio padrão) .....	061
08 - Fosfatase Alcalina (média e desvio padrão).....	064
09 - Características dos neonatos que receberam suplementação mineral por apresentarem FA superior a 300 UI .....	065
10 - Medidas bioquímicas dos neonatos que necessitaram de suplemento mineral por apresentarem FA superior a 300 UI.....	067
11 - Achados radiológicos dos neonatos que apresentaram FA superior a 300 UI.....	069
12- Permanência Hospitalar dos neonatos prematuros.....	076

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 01</b> - Distribuição dos neonatos segundo a idade gestacional e o grupo que pertencem .....	050
<b>Gráfico 02</b> - Distribuição dos neonatos segundo o peso e o grupo que pertencem .....	051
<b>Gráfico 03</b> - Distribuição do comprimento de nascimento dos neonatos em cada grupo.....	052
<b>Gráfico 04</b> - Peso médio dos neonatos prematuros nas diferentes idades .....	056
<b>Gráfico 05</b> - Comprimento médio dos neonatos prematuros nas diferentes idades .....	058
<b>Gráfico 06</b> - Cálcio Sérico.....	059
<b>Gráfico 07</b> - Fósforo Sérico.....	061
<b>Gráfico 08</b> - Comportamento da média da atividade da Fosfatase Alcalina nos neonatos do grupo 01.....	062
<b>Gráfico 09</b> - Comportamento da média da atividade da Fosfatase Alcalina nos neonatos do grupo 02 .....	063
<b>Gráfico 10</b> - Comportamento da média da atividade da Fosfatase Alcalina nos neonatos do grupo 03 .....	063
<b>Gráfico 11</b> - Comportamento da atividade da Fosfatase Alcalina nos 3 grupos de recém nascidos .....	064
<b>Gráfico 12</b> - O comportamento da atividade da Fosfatase Alcalina antes e após a suplementação mineral .....	068
<b>Gráfico 13</b> - Distribuição dos recém-nascidos segundo o peso e a idade gestacional na curva de crescimento intra-uterino de Battaglia e Lubcheco, 1967 .....	075

## RESUMO

A observação de que os RNPMBPN alimentados com leite materno ou fórmula láctea não específica para prematuros estão em risco de desenvolvimento de deficiência osteomineral estimulou-nos ao desenvolvimento desse estudo.

Nosso objetivo, foi o de verificar se a adição de Cálcio e Fósforo a dieta oferecida aos RNPMBPN interfere na concentração da FA, levando em conta seu envolvimento no metabolismo ósseo.

Foram selecionados 71 neonatos prematuros com PN inferior a 1500g de IG de inferior a 35 semanas divididos em 2 grupos. No G1 os neonatos (n=37) receberam leite-materno ou fórmula para lactentes a termo acrescido de sais de Ca e P; e no G2 (n=34), os neonatos receberam apenas leite materno ou a mesma fórmula. Paralelamente, selecionou-se um terceiro grupo de neonatos a termo AIG alimentados com LM ou fórmula.

Ao ingressar no estudo não houve diferenças significativas entre os grupos G1 e G2 com relação ao PN, PCN, CN, Sexo e IG. Os dois grupos receberam o mesmo volume de alimentação e taxas calórico-protéicas semelhantes.

Os RNPMBPN foram acompanhados com dosagens séricas quinzenais de Ca, P e FA até atingirem 2000g. Não houve diferença significativa na média do Ca sérico nos G1 e G2, mas em relação ao grupo 3 - a média do Ca sérico foi significativamente maior do que nos outros 2 grupos. Encontrou-se resultados semelhantes com relação ao P sérico. A média da concentração da FA entre G1 e G2 diferiu significativamente a partir da quarta semana de vida. A comparação das médias da concentração da FA, nas diversas idades, entre G1 e G3 não mostra diferença significativa; no entanto, há significância entre as médias de G2 e G3. Em sete neonatos de G2 - que alcançaram a concentração da FA 5 vezes o limite superior considerado como normal iniciou-se a suplementação de Ca e P. Em todos houve a diminuição da concentração da FA, com diferença estatisticamente significativa considerando-se o grupo.

Concluimos que a medida da concentração da FA é um método útil e eficiente para a monitorização da DOMP nos neonatos. Podemos concluir também, que o leite humano e/ou as fórmulas lácteas não específicas para RNPMBPN são inadequadas para a sua alimentação, tendo em vista o deficiente aporte de Ca e P, sendo necessária, a suplementação desses sais na tentativa de prevenir a DOMP.

## ABSTRACT

The observation that the VLBW infants fed with breast-milk or with a not specified cow milk-based formula for prematures suffer any risk of developing osteomineral deficiency encouraged us to work on this subject.

Our aim was to prove whether the addition of Calcium and Phosphor to the diet offered to VLBW infants interferes in the concentration of AP (phosphatase Alkaline), taking into account its involvement in the bone metabolism.

Seventy one (71) premature newborn with  $BW \geq 1500$  gr and  $GA \geq 35$  weeks were selected and divided into two groups. In G1 the fullterm newborn ( $n \pm 37$ ) received breast milk or a cow milk-based formula enriched by CA (calcium) and P (phosphorus) salts; and in G2 ( $n=34$ ) the newborn received only breast milk or the same formula. At the same time a third group of newborn was selected and fed, appropriate for the gestational age, with breast milk or formula.

In the beginning of this study there were no significant differences between G1 and G2 with relation to PN, PCN, CN, sex and gestational age. The two groups received same volume of nourishment and with similar caloric-proteic rates.

The VLBW infants were accompanied by weekly serial doses of CA, P and AP until reaching 2.000 gr. No significative difference in the average of CA serial in G1 and G2 appeared, but in relation to G3 the seral CA average was considerably higher than in the other 2 groups. Similar results were found with relation to P (phosphorus) serial. The concentration average of AP between G1 and G2 differed considerably from the fourth week of life on.

The comparison of the AP concentration-average does not show significative difference; however, there is a sigificance between the average of G2 and G3. To seven newborn of G2, who reached a FA concentration 5 times higher than the superior limit considered normal, an addition of CA and P was given. In all of them there was a decrease of the FA concentration with a significant statistically proved difference considering the group.

We concluded that the FA concentration rate is a useful and efficient method for the monitorization of the MBDP (Metabolic Bone Disease) of newborn. We may also conclude that human milk and/or non specific milk formula for VLBW infants are inadequate for their nourishment, due to the defficient amount of CA and P, a supplementation of these salts being therefore necessary in order to prevent Metabolic Bone Disease of Prematurity (MBDP).

## I - INTRODUÇÃO

O terceiro trimestre de gestação é caracterizado por intenso crescimento fetal. É durante esse período que o feto triplicará seu peso corporal. A composição corpórea sofre inúmeras alterações: o feto aumenta seu depósito de gordura, proteínas e minerais, enquanto diminui o conteúdo de água corporal. (28)

Nessa etapa da vida intra-uterina, há uma rápida mineralização óssea com depósito progressivo de cálcio e fósforo na matriz óssea. Assim, se o nascimento ocorrer antes de completado o terceiro trimestre de gestação, o neonato deixa de receber importante aporte mineral (cerca de 2/3). Ocorrem, como consequência, sérios prejuízos à sua ossificação.

Após a década de 1970, com a maior sobrevivência de prematuros de muito baixo peso ao nascimento (RNMBP) surgiu uma nova preocupação: a promoção do crescimento adequado a essas crianças. Desde a década passada, tem-se, como meta de regime alimentar ideal ao RNMBP, a provisão de aporte adequado de nutrientes em qualidade e quantidade, de modo que proporcionem um crescimento comparável ao que se teria intra-útero. Assim, atualmente, tem-se procurado qual a melhor dieta para fornecer ao neonato prematuro um adequado crescimento, provendo também suas necessidades minerais para a formação esquelética.

Nas duas últimas décadas, surgiram inúmeras publicações acerca da deficiência de ossificação ocorrida na prematuridade como um problema nutricional grave para os neonatos pré-termos, decorrente do insuficiente aporte mineral das dietas, resultando em quadros clínicos de leve



aporte mineral das dietas, resultando em quadros clínicos de leve hipomineralização até raquitismo franco, acompanhado de fraturas ósseas. (15,18,20,28,57).

### **1.1 - Aspectos da homeostase mineral no neonato prematuro**

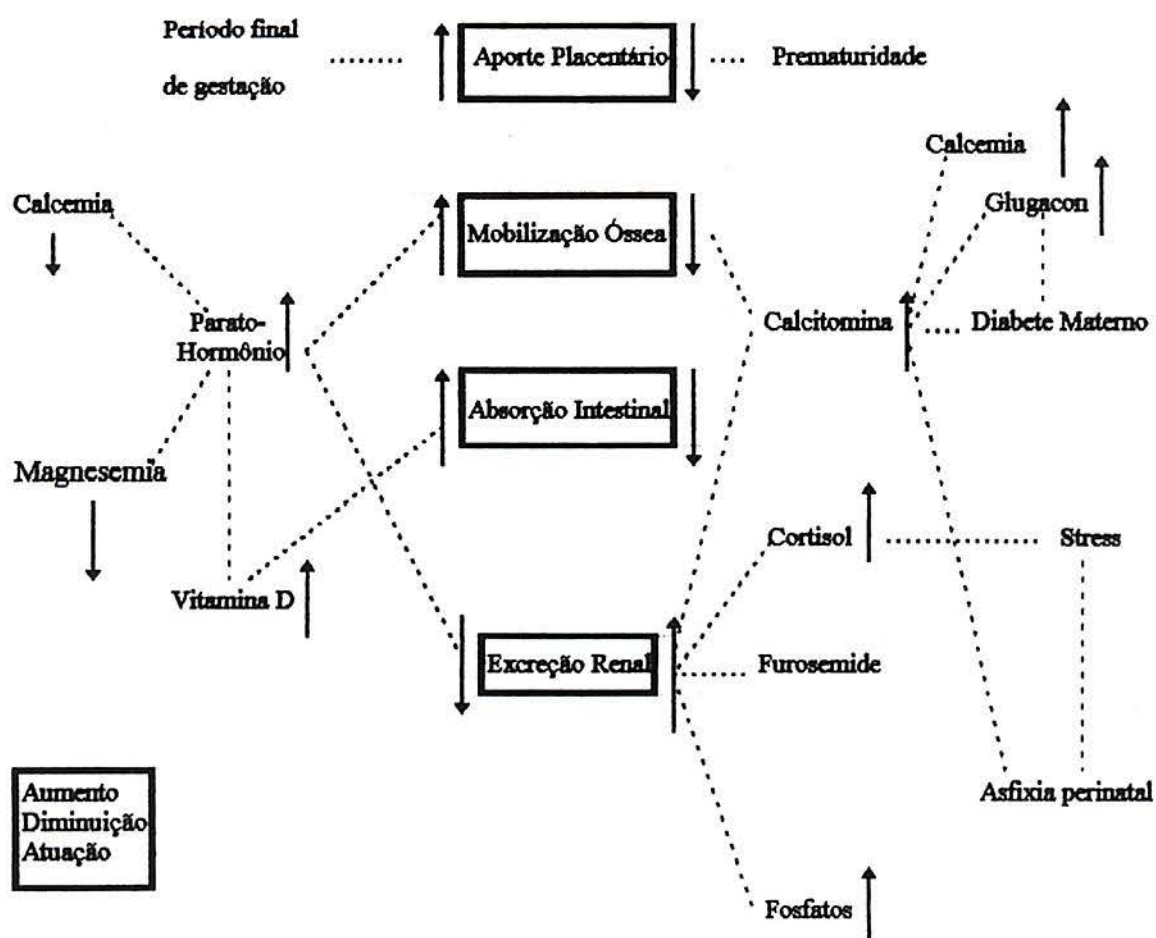
As estimativas da velocidade de retenção de mineral intra-uterino têm sido baseadas em análises bioquímicas de fetos mortos no terceiro trimestre de gestação e de recém nascidos que morreram logo após o nascimento. (28,96,98) Sparkers (96), recentemente, revisou os dados publicados e discutiu suas limitações. Embora a maioria desses dados não sejam ideais, tem fornecido subsídios para estimar-se as necessidades nutricionais ao crescimento ósseo do neonato prematuro.

A mineralização óssea do feto atinge seu pico - e o mantém - no terceiro trimestre de vida intra-uterina, com deposição de 80% do conteúdo mineral do neonato durante esse período. A deposição de cálcio atinge seu ápice a partir de 34 a 36 semanas de gestação, com quantidades de cerca de 120 a 150 mg/Kg/d e, nesse mesmo período, a deposição de fósforo alcança valores de 75 mg/kg/d. Esse aporte aumenta a quantidade de cálcio corporal total de cerca de 5g a 28g e o de fósforo de 2g a 16g ao final da gestação. (15,20) Portanto, o crescimento esquelético é dependente da transferência de minerais da mãe para o feto.(96)

Após a ligadura do cordão umbilical, a oferta de cálcio, fósforo e de outros nutrientes da mãe para o feto cessa abruptamente. Como resposta à queda do cálcio sérico, oferecido por via placentária, ocorre aumento da secreção de paratormônio (PTH) após o nascimento. **(Quadro 01)**

**QUADRO I - Inter-relação dos diversos fatores horizontais, iônicos, medicamentosos e circunstanciais que intervêm na regulação da homeostasia do cálcio.**

**Metabolismo do Cálcio**



Adaptado de: Bishop N. Bone disease un preterm infant. Archs Des Clued 64:1403, 1989

O paratormônio é secretado pelas glândulas paratireóides e atua, mobilizando cálcio e fósforo dos ossos para a corrente circulatória, reduzindo a excreção renal de cálcio e excretando ativamente o fósforo na urina. Outra

importante ação do PTH é o estímulo da síntese de calcitriol pelo rim, sendo esse um importante metabólito da vitamina D, que, a nível intestinal, promove absorção gastrointestinal de Ca e P. (15,29,100,105,106)

A vitamina D, produzida através da pele ou absorvida do trato digestivo, tem papel importante na homeostasia mineral através dos seus dois metabólitos ativos: o calcidiol (25 - hidroxicolecalciferol) e o calcitriol (1,25 deidrocolecalciferol). O principal deles, calcitriol, é produzido nas células dos túbulos renais produzido nas células dos túbulos renais proximais e sua produção é estimulada pelo PTH, pela hipocalcemia e pela deficiência de fosfato sérico.

Estudos comprovaram que a baixa concentração plasmática de Ca e P estimula a atividade da 1,25 (OH)<sub>2</sub> D com conseqüente liberação de Ca ósseo para o sangue e aumento da absorção intestinal de Ca e P.(48) O calcitriol exerce também influência direta e complexa sobre a mineralização óssea e promove o aumento da permeabilidade dos osteoblastos para o fluxo de Ca, com a ativação de uma bomba de cálcio. (15,37) ocorre, concomitantemente, aumento do PTH, ativando a formação de osteoclastos e aumentando a reabsorção óssea. Os osteoclastos, por sua vez, convertem-se em osteoblastos, que secretam grandes quantidades de fosfatase alcalina, quando estão em processo ativo de deposição na matriz óssea. (1,29,36,82)

Sedman (90) demonstrou que há um grande aumento de matrizes vesiculares - local onde é produzida a FA - em pacientes com raquitismo, reforçando o conceito de que o aumento da fosfatase alcalina no

plasma pode representar o “turn over” da matriz óssea em estados de deficiência de substrato mineral e/ou mesmo de vitamina D.

Se a provisão de substrato mineral (Ca e P) se mantém inadequada, haverá perda de substrato do osso para suplementar as necessidades de outros tecidos. Os resultados bioquímicos desses processos são interligados: reduzidas concentrações de fosfato na urina e no plasma precedem ao aumento da perda urinária de cálcio e, em casos extremos, ocorre a hipercalciúria.

O recém-nascido prematuro inicia a sua vida extra-uterina sem os estoques minerais adequados. Agrava a situação o fato de, muito freqüentemente haver dificuldades em satisfazer as necessidades desses minerais por deficiência no aporte, devido ao longo tempo em que podem permanecer sem ter condições de nutrição enteral pelas patologias agudas decorrentes da própria prematuridade, ou por receberem dietas com quantidades inadequadas de cálcio e fósforo.

### 1.1.1 - Cálcio

A absorção intestinal de cálcio é regulada por dois mecanismos: um ativo, que é dependente da vitamina D, e o outro por difusão passiva, no jejuno e íleo (28). Younoszsi (103) sugeriu que a difusão passiva seria o mecanismo dominante na absorção do cálcio no neonato, principalmente, no prematuro.

A absorção e retenção de cálcio no RNPMBPN está relacionada a proporção de Ca/P na dieta, ao tipo e quantidade de vitamina D recebida, à idade gestacional e à eficiência da absorção de gorduras.

Hillman e cols. (50), recentemente, relataram que a absorção de Ca varia entre 41 a 60% em neonatos prematuros que receberam fórmula láctea específica para neonatos a termo.

Estudos de balanço de nutrientes em prematuros alimentados com fórmulas para neonatos a termo demonstram que essas fórmulas não fornecem Ca e P na quantidade de agregação intra-uterina (90,97). O conteúdo de Ca dessas fórmulas varia de 38-51 mg/dl e o de fósforo de 19-39 mg/dl. A porcentagem média de absorção intestinal de Ca das mesmas tem atingido de 20 a 71%, correspondendo a uma retenção de 13-67 mg/kg/d. Fórmulas especiais para RNP - com aumento do conteúdo de CA e P com uma proporção Ca/P próxima de dois - tem demonstrado aumento da absorção intestinal de cálcio.(2)

Day e Cols. (26) relataram que os lactentes que receberam um suplemento de cálcio de 800 mg de lactato de Ca/kg/dia (147 mg/Ca elemento/Kg/d) absorveram cerca de 67% desse e apresentaram uma velocidade de agregação óssea semelhante à intra-uterina em torno das 5 semanas de idade pós-natal. Os neonatos não suplementados somente absorveram cerca de 40% de seu aporte de Ca.

A gordura pode também exercer um papel significativo na absorção intestinal de cálcio. A presença de triglicerídios de cadeia média, na dieta, pode melhorar a absorção de gorduras, e seu uso tem sido sugerido como uma forma de aumentar a absorção de cálcio intestinal em neonatos pré-termo.(28)

Tantibhdhyangkul e Hashin (48,37) demonstraram que a absorção intestinal de cálcio de uma fórmula láctea padrão foi significativamente aumentada com o acréscimo de TECEEME. A absorção total de gorduras cresceu com o aumento do TECEEME, e uma correlação positiva entre a absorção de Ca e gordura foi verificada.

Segundo vários autores (6,41,60), a absorção e retenção de cálcio pode ser aumentada pela suplementação com vitamina D, até determinados limites. Em sua opinião, essa suplementação pode exercer um papel importante na absorção do cálcio durante as primeiras semanas da vida.

Einrenkranz e Cols (28) também demonstrou que a absorção intestinal de cálcio nos neonatos prematuros aumentou de 20 a 32% para 49% com um suplemento diário de vitamina D de 2000 UI/d, mas a absorção do fósforo não foi alterada.

Fatores iatrogênicos - tais como o uso excessivo de diuréticos, especialmente o furosemide, resultando em hipercalcúria - podem afetar significativamente a retenção de cálcio nos RNPMBPN. (15,17,28,97)

Assim, qualquer das situações que resulte em insuficiente aporte ou acentuada perda de cálcio aumentará o risco do lactente desenvolver osteopenia e raquitismo da prematuridade.

### 1.1.2 - Fósforo

O fósforo parece ser absorvido no jejuno e íleo proximal por uma combinação de sistemas ativo e passivo. A absorção desse íon é mais alta que a absorção de cálcio e pode alcançar até 100% em neonatos deficientes em fosfato ou naqueles "famintos" por fósforo, tais como

neonatos pré-termos alimentados com leite humano sem suplementação de fosfato. A hipofosfatemia pode ser um achado freqüente nesses neonatos prematuros e pode significar um sinal precoce de deficiência de mineralização óssea. (42,62,88).

A absorção intestinal de fósforo é afetada por alguns fatores: concentração de cálcio, idade pós-natal, idade gestacional, perda fecal de fósforo, concentração de magnésio e concentração da vitamina D. (28)

O rim exerce importante papel na homeostasia do fósforo por meio da reabsorção tubular. O PTH aumenta a excreção de fosfato por efeito direto nos túbulos renais (29,37).

A baixa concentração do fósforo plasmático aumenta a atividade da 1 alfa-hidroxilase renal, resultando em uma elevação da concentração da 1,25 (OH)<sub>2</sub>D sérica. A elevação da 1,25 (OH)<sub>2</sub>D estimula a liberação do cálcio ósseo e aumenta sua absorção intestinal, ocorrendo aumento do cálcio plasmático, que será eliminado pela urina, contribuindo para a doença metabólica óssea. (1,29,105,106)

Há pouca informação com relação ao papel da absorção de fósforo e magnésio na dieta, mas evidências indicam que o aumento do magnésio pode resultar em um decréscimo da absorção do fósforo.

A absorção do fósforo em RNPMBPN alimentados com leite de vaca pode ser superior a 90%; no entanto, sua excreção urinária também é alta, resultando numa retenção de cerca de 50 a 64 %. Neonatos, recebendo fórmulas específicas para lactentes pré-termo, com um alto aporte combinado de cálcio e fósforo, mostram uma média de retenção de fósforo

superior a 71%. RNPMBPN, recebendo dieta com leite humano com suplementação de Ca e P, apresentaram uma taxa de absorção e retenção de fósforo de cerca de 90%. (26)

Usando um suplemento protéico mineral ponderado para fortificar o LHP, Ehrenkranz e Cols. (27), recentemente, relataram que a média de absorção intestinal de cálcio e fósforo foi de 82 mg/kg/d (67%) e 59 mg/kg/d (82%) respectivamente, com a média de oferta de cálcio e fósforo de 123 mg/kg/d e 72 mg/kg/d.

### 1.1.3- Vitamina D

A vitamina D é transportada da mãe para o feto através da placenta. A 1,25 hidroxivitamina D parece atravessar a placenta livremente e demonstrou-se uma relação direta entre a 1,25 (OH) 2D materna e sua concentração no cordão umbilical. (28,37)

A maioria dos estudos tem observado um valor de 1,25(OH) 2D no feto de 20 a 30 % abaixo dos valores maternos. Tsang e cols. (100) relataram o aumento da dihidroxivitamina D com o aumento da idade gestacional, sugerindo uma produção fetal e placentária desse metabólito.

Após o nascimento, o neonato obtém vitamina D através de dois mecanismos: síntese cutânea e ingesta exógena. O calcitriol é metabolizado nas células dos túbulos renais proximais. Participa da homeostasia do cálcio, aumentando a absorção intestinal deste íon no intestino delgado proximal.

Está claramente definido que a prematuridade não é decorrente da deficiência osteopenia da vitamina D. (82) McIntosh e cols. (74)



relataram que entre 15 neonatos de peso de nascimento inferior a 1000g, que receberam suplementação elevada de vitamina D, oito desenvolveram raquitismo. Esses lactentes tinham ingestas de Ca e P significativamente inferiores aos dos lactentes que não manifestaram raquitismo.

Foi demonstrado que os neonatos pré-termos parecem ter capacidade para executar a hidroxilação da pré-vitamina D até 1,25 hidroxivitamina D; logo, não necessitariam de aumento da sua ingesta. Constatou-se também que os neonatos que receberam fórmulas específicas para prematuros, contendo concentrações elevadas de Ca e P, tem capacidade para absorver esses minerais em proporção igual à intra-uterina, sem uso de excessos de vitamina D.(41,51,73)

Sabe-se que a deficiência de vitamina D neonatal e o raquitismo congênito são extremamente raros e são vistos somente quando há uma avançada osteomalácia ou severa desnutrição materna com deficiência de vitamina D. Enfim, a maioria dos autores tem relatado que um aporte de 400 UI de vitamina D diária resulta em concentrações normais de calcitriol. (07,08,24,73,74)

## **1.2 - Papel da fosfatase alcalina na mineralização**

Durante o processo de formação ou remodelação óssea, os osteoblastos produzem colágeno através do estímulo de fatores humorais e locais. Os fatores humorais indicam o fornecimento e transporte dos minerais necessários aos locais adequados. Os principais minerais implicados na formação do osso são o cálcio e o fósforo. Já os fatores locais determinam

os pontos exatos de mineralização e assim promovem a calcificação dos tecidos.(48)

A atividade osteoblástica - elemento fundamental na formação óssea sobre o colágeno - pode ser avaliada pelo nível de **fosfatase alcalina** circulante.(16)

A presença da FA pode ser demonstrada histoquimicamente nas células osteoblásticas e há uma correlação entre a quantidade da enzima e o número dessas células nos ossos. A osteogênese e a FA tem sido associadas com base em que o fosfato inorgânico produzido pela ação da enzima em esters de ácido monofosfórico combina-se com íon cálcio, formando complexos orgânicos, precipitando-se em fosfato de cálcio, formando cristais nos sítios de ossificação. (15,16,31,48 ).

Os níveis de FA estão elevados durante o crescimento das crianças, após grandes fraturas ósseas e em quase toda a moléstia óssea que cause destruição do osso e que deva ser reparada por atividade osteoblástica.

### **1.3 - Osteopenia da Prematuridade**

#### **1.3.1 - Conceito, Nomenclatura e Incidência**

A Doença Óssea Metabólica da Prematuridade (DOMP) tem sido chamada de Raquitismo ou Osteopenia da Prematuridade. Raquitismo implica em doença com manifestações radiológicas demonstradas, desde rarefação até fraturas em ossos longos, enquanto a Osteopenia retrata hipomineralização óssea. Atualmente, tem se preferido o uso do termo

Doença Óssea Metabólica da Prematuridade, já que esse engloba a variedade de manifestações que podem estar envolvidas nessa patologia.

A incidência da DOMP varia de centro para centro e, também, de acordo com os critérios diagnósticos utilizados. Em nosso meio, ainda se desconhece a incidência da patologia.

A DOMP - diagnosticada mais freqüentemente - é a de forma mais severa em neonatos com peso de nascimento inferior a 1000g. Os fatores que influenciam sua ocorrência são idade gestacional, início da alimentação enteral, tempo de necessidade de nutrição parenteral, além das complicações perinatais. Em neonatos com idade gestacional inferior a 28 semanas e peso de nascimento menor do que 1000g, tem-se visto evidências radiológicas de raquitismo em 57% dos casos. (20,91,94)

Há vários relatos sobre a diminuição da mineralização óssea em torno dos 3 aos 6 meses de vida pós-natal em cerca de 30% dos neonatos com peso de nascimento inferior a 1500 g. (58,82,91,94).

Fraturas de ossos longos ou costelas, freqüentemente, são vistos como achados ocasionais. Existe alto risco para o desenvolvimento de raquitismo em neonatos de muito baixo peso, cronicamente doentes, portadores de doença pulmonar crônica, requerendo fisioterapia respiratória ou que são sujeitos a maiores procedimentos invasivos. (19,82)

### 1.3.2 - Etiologia

A Doença Óssea Metabólica da Prematuridade tem uma etiologia multifatorial, que pode ser resumida da forma que segue.

### 1.3.2.1 - Deficiência de substrato

O neonato prematuro ao nascer apresenta baixos estoques minerais. Esses neonatos, que não recebem suplemento mineral via dieta, podem suprir apenas uma fração das quantidades de cálcio e fósforo que seriam retidas pelo feto durante o terceiro trimestre de gestação.

Estudos demonstram que a deficiência de fósforo é o fator mais importante envolvido na DOMP. Quando há privação dietética de fósforo, ocorre hipofosfatemia. A baixa concentração de fósforo aumenta a atividade da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , liberando cálcio ósseo e estimulando a absorção intestinal do íon. No RNPMBPN, o aumento de cálcio absorvido pelo intestino ou mobilizado pelo osso não poderá ser reutilizado para mineralização óssea e induz a que o excesso de cálcio filtrado seja excretado na urina. (18,28,82).

Os fatos acima sugerem que neonatos alimentados com quantidades inadequadas de Ca e P tem sua ossificação prejudicada.

### 1.3.2.2 - Deficiência de vitamina D

Está claro que a DOMP é uma entidade distinta da deficiência da vitamina D, pois não pode ser prevenida por aumentos na concentração de vitamina D, tão elevados quanto 2000 UI / dia (100).

### 1.3.2.3 - Alumínio

Sabe-se que o alumínio constitui-se um potente inibidor da mineralização óssea. Estudos tem demonstrado que esse elemento pode estar

presente como contaminante nas nutrições parenterais, interagindo com os demais fatores na ocorrência da osteopenia da prematuridade. (90)

#### 1.3.2.4 - Imobilidade

A imobilidade também pode causar perda de massa óssea; portanto, os períodos prolongados de sedação e paralisia a que são submetidos os neonatos durante a ventilação mecânica podem predispor a osteopenia. (15)

#### 1.3.3 - Diagnóstico

A DOMP pode ser diagnosticada por intermédio de métodos laboratoriais; bioquímicas e radiológicos, alguns de difícil realização em nosso meio, outros, facilmente disponíveis.

##### 1.3.3.1 - Marcadores bioquímicos

A definição de valores bioquímicos no RNPMBPN é complicada pelo fato de que os teores bioquímicos no sangue podem variar com a idade gestacional, com os regimes alimentares e com o método laboratorial utilizado.

As análises bioquímicas revelam que há decréscimo do conteúdo mineral acompanhado de concentrações séricas normais de Ca e Mg e concentrações séricas de P no limite inferior da normalidade.

A concentração plasmática de Ca e P decresce gradualmente durante a primeira semana de vida pós-natal. Em neonatos depletados, o resultado da perda urinária de minerais e uma oferta pobre de Ca e P

poderá promover o desenvolvimento de evidências bioquímicas e radiológicas de DOMP.(82)

A medida da concentração da FA tem sido utilizada como marcador bioquímico para o diagnóstico da osteopenia da prematuridade e preconizada por alguns autores como método de escolha para "screening" dos neonatos em risco de desenvolvimento de osteopenia. (40,63) A enzima está localizada na membrana do osteoblasto, que é derivada da matriz vesicular. A mineralização ocorre quando as membranas vesiculares e os osteoblastos são rompidos e é, nesse estágio, que há a liberação da fosfatase alcalina para a circulação.

Se há deficiência de substrato mineral, um aumento adaptativo na síntese da fosfatase alcalina ocorre, resultando em aumento da sua atividade no plasma, a despeito da reduzida mineralização. (40,72,74). Em neonatos, se a concentração da fosfatase alcalina está muito elevada, sabe-se que essa é predominantemente de origem óssea, mostrando osteopenia. Normalmente a proporção de FA óssea/FA hepática é de 85% / 15%. (31)

Glass (39), estudando 51 neonatos em seqüência encontrou uma correlação significativa entre os achados radiológicos e o pico da atividade da FA.

A FA aumenta fisiologicamente nas primeiras três semanas de vida e atinge um platô entre a quinta e a sexta semana. Aumentos, após esses períodos, são vistos principalmente em neonatos com baixo aporte mineral e concentrações séricas de P nos limites inferiores. O pico da atividade da FA pode ocorrer perto do que seria a idade a termo e pode representar a

atividade osteoblástica aumentada associada a mineralização óssea e a uma necessidade maior de substrato mineral e de vitamina D. (15,64,104).

Lucas (71,72), em um estudo multicêntrico, concluiu que, quando alta, a concentração da FA é um poderoso “screening” neonatal para detectar precocemente a Doença Óssea Metabólica do Prematuro. Segundo esses estudos, quando a concentração de FA no recém-nascido atinge 5 vezes o valor normal para o adulto, o risco de desenvolvimento de osteopenia e conseqüente déficit de crescimento a longo prazo é real.

Em outro estudo, Kovar (64) sugeriu que, quando a fosfatase alcalina atinge valores 6 vezes o limite superior para o adulto, há alto índice de suspeita de alterações radiológicas.

As medidas das concentrações de paratormônio, vitamina D e seus metabólitos e calcitonina são pouco úteis, já que sofrem poucas alterações na DOMP. (15,20,28)

Assim, as dosagens de Ca e P no sangue e na urina e a medida da atividade da FA podem fazer o diagnóstico bioquímico de Osteopenia da Prematuridade.

#### 1.3.3.2 - Marcadores radiológicos

Os métodos radiológicos usados na investigação da DOMP são o estudo radiológico simples dos ossos longos e a fotoabsortometria.

A ocorrência de achados radiológicos anormais é o fato mais tardio na DOMP. Quando esses ocorrem, estará estabelecido o diagnóstico

de raquitismo. As modificações radiológicas são observadas geralmente após a sexta semana de vida, mas a interpretação desses achados é muito subjetiva. Tem sido proposta a seguinte classificação radiológica para a Doença Óssea Metabólica da Prematuridade. (15,28,36,58)

GRAU	0	- Osso normal
GRAU	I	- Apenas rarefação óssea
GRAU	II	- Alterações metafisárias com neoformação óssea subperiosteal (franjeamento, formação em cálice);
GRAU	III	- Alterações acima, acompanhadas de fraturas.

Os achados de rosário raquítico, craniotabes e fraturas patológicas, geralmente, são encontrados após o segundo ou terceiro mês de vida pós-natal. (66,80,94).

O estudo radiológico para avaliação da mineralização óssea é relativamente simples; no entanto, é de difícil quantificação. McIntosh e cols. (74), utilizando a classificação de **KOO** consideraram como raquitismo apenas os graus II e III, isto é, os achados radiológicos mais severos.

O uso da fotoabsortometria, hoje, proporciona uma alternativa não invasiva para avaliar a mineralização óssea.

Constitui um método rápido e acurado para comparar a velocidade de mineralização do osso entre lactentes submetidos a diversos regimes alimentares e para observar a habilidade das dietas em fornecer uma mineralização óssea semelhante à intra-uterina. (28,43,52).



A fotoabsortometria foi introduzida como medida da mineralização óssea a partir de 1976. As curvas de conteúdo ósseo mineral e de idade gestacional têm sido desenvolvidas a partir de medidas realizadas na junção entre os dois terços proximal e um terço distal do rádio. (42,44) A fotoabsortometria tem se mostrado um excelente método para avaliação seqüencial das mudanças no conteúdo ósseo mineral nesse local específico.

Steichen e cols (97) demonstraram que neonatos prematuros com idade gestacional entre 28 a 35 semanas que receberam uma fórmula experimental, contendo altos níveis de Ca (126mg/dl) e P (63 mg/dl) e vitamina D (1000 UI/dl), apresentavam conteúdo ósseo mineral significativamente mais elevado que os neonatos que receberam uma fórmula com 51 mgCa/dl, 31 mg de P/dl e 400 UI de vitamina D/dl.

Vários autores apresentam conclusões semelhantes, usando esse método, ou seja, os latentes que receberam fórmulas dietéticas com elevado conteúdo de P e Ca demonstraram mineralização com velocidade aproximada à intra-uterina. (22, 42, 50, 67). A fotoabsortometria, no entanto, ainda está restrita a alguns centros selecionados.

É interessante notar que o pico da atividade da FA raramente ocorre no mesmo momento da evidência radiológica de rearranjo ósseo ou da intensidade da mineralização óssea medida por fotoabsortometria. Assim, é importante uma reflexão acerca das propriedades intrínsecas de cada método diagnóstico: a atividade da FA é uma medida da atividade óssea - possivelmente da cristalização mineral - a fotoabsortometria fornece uma estimativa da quantidade de mineral existente no osso, e o estudo radiológico mostra as anormalidades na remodelagem resultante de uma inadequada provisão de substrato.(15)

### 1.3.3.3 - Exame físico

O exame físico do lactente com Doença Óssea Metabólica da Prematuridade resulta, em geral, negativo. Raramente são observadas evidências clínicas de raquitismo, isto é, craniotabes, rosário raquítico ou alargamento das epífises.

### 1.3.4 - Prevenção e tratamento

Em 1974, Shaw (93), estudando a alimentação dos neonatos prematuros, descreveu vários desafios que os neonatologistas precisariam ultrapassar a fim de promover um crescimento ótimo para esses neonatos. Nessa mesma época, deu-se muita ênfase à superioridade da amamentação ao seio para os recém-nascidos, além de suas vantagens como fonte de nutrição para o prematuro.

Em 1978, Forbes (34) alertou para o fato de que o leite humano não preenchia as necessidades minerais do lactente pré-termo, concluindo que esses prematuros apresentariam um déficit de mineralização, caso o crescimento pós-natal continuasse com velocidade semelhante ao intra-uterino.

A partir dos relatos de Rowe (18), em 1979, foram apresentados inúmeros casos de deficiência mineral em neonatos prematuros de muito baixo peso ao nascer alimentados com leite humano. Esses neonatos apresentavam baixos níveis de fosfato sérico, aumento da atividade da fosfatase alcalina e evidências radiológicas de doença óssea.

A composição do leite humano proveniente de Banco de Leite é semelhante ao leite humano maduro, contendo cerca de 30 mg/dl de Ca e 14 mg/dl de P. A porcentagem média de absorção intestinal de Ca é cerca de 46 a 70 % e a de P é de 90 %.

Uma série de estudos (42,67,80,82,84) revelou que o leite humano obtido de mães que tiveram parto prematuro contém adequadas concentrações de proteínas, sódio, cloro e potássio, fornecendo níveis comparáveis aos intra-uterinos, mas as concentrações de gordura, cálcio e fósforo podem ser muito variáveis e diminuídas em relação às necessidades do neonato nessa fase de sua vida

O leite humano prematuro fornece cerca de 51 a 68 mg/Kg/d de Ca e 21 a 28mg/kg/d de P, enquanto as necessidades do neonato são de 120 mg/kg/d de cálcio e 60 a 75 mg/kg/d de fósforo; portanto, o neonato pré-termo alimentado exclusivamente com leite humano não suplementado corre sérios riscos de desenvolver hipomineralização óssea.

Os RNPMBPN alimentados com fórmulas lácteas para recém-nascidos a termo também apresentam déficit de aporte mineral, desenvolvendo evidências de osteopenia, já que a concentração de Ca e P existente nessas fórmulas é insuficiente para proporcionar uma mineralização adequada aos ossos em crescimento no RNPMBPN.

Laing e cols. (67), em um estudo com RNPMBPN alimentados com fórmula láctea padronizada não específica para pré-termos, demonstraram evidências radiológicas de desmineralização e elevação dos níveis de FA nesses neonatos. Outros autores (76,97) também

demonstraram decréscimo do conteúdo ósseo mineral quando os neonatos prematuros foram alimentados com fórmulas para lactentes a termo em estudos semelhantes.

Uma situação que coloca o neonato prematuro em risco adicional para o desenvolvimento de DOMP é a necessidade de nutrição parenteral prolongada, devido a complicações surgidas no início de sua vida pós-natal, impedindo-os de receber alimentação enteral. Os problemas surgem porque não há ainda uma concordância a respeito das necessidades exatas de cálcio e fósforo a serem recebidas por via intravenosa encontrando-se enorme variação no conteúdo utilizado desses minerais. Foi relatado, recentemente (97) que soluções de nutrição parenteral que contenham 60 mg/dl de Ca e 47 mg/dl de P fornecem concentrações suficientes para o metabolismo mineral dos prematuros com peso inferior a 1500g ao nascimento.

Nas soluções de nutrição parenteral total, se o Ca e o P são administrados em grandes concentrações, o cálcio orgânico e os sais de fosfato formam complexos insolúveis. (36,61,82) Em geral, as soluções de nutrição parenteral, contendo 60 mg/dl de cálcio e 45 mg/dl de fósforo, podem manter a homeostasia mineral na maioria dos pré-termos, não significando com isso que não desenvolverão DOMP a longo prazo.

Em suma, os neonatos prematuros de muito baixo peso ao nascer, recebendo LHP ou LHT não suplementado, fórmulas padronizadas não específicas para prematuros ou em nutrição parenteral prolongada, tem alto risco de desenvolverem Osteopenia ou Raquitismo da Prematuridade.

O Comitê de Nutrição da Academia Americana de Pediatria (07,08) preconiza que o prematuro tenha um índice de crescimento

aproximado àquele que teria intra-útero, embora a velocidade ideal de mineralização óssea pós-natal em RNPMBPN ainda não esteja claramente estabelecida. Os resultados dos vários estudos de balanço de nutrientes demonstraram que as fórmulas para neonatos a termo e lactentes, o leite humano da mãe de prematuros não fortificados ou o leite humano de Banco de Leite não suplementado não fornecem ao neonato prematuro o ainda não esteja vários estudos de Ca e P necessários para o seu crescimento. O consumo de tais dietas predispõe esses neonatos, precocemente, a anormalidades bioquímicas, tais como deficiência de P e primeiros hipercalcúria, que denotam desmineralização óssea. (03,21,22,38,48)

O tratamento da DOMP deve visar, preferencialmente, a prevenção. Já que o raquitismo, quando estabelecido, pode resultar em fraturas, comprometimento respiratório o até mesmo déficit de crescimento. Para que esse objetivo seja cumprido, é preciso encontrar o aporte de Ca e P em quantidades suficientes que possa levar a mineralização óssea extra-uterina a aproximar-se daquela intra-uterina.

Como já foi relatado, a necessidade de Ca deveria estar entre 120 a 140mg / kg / d e de P entre 60 a 75 mg / kg / d. Se assumirmos que 65 % do Ca e 80 % do P são retidos, teoricamente um mínimo aporte recomendado de Ca e P seria de 250 mg / Kg / d e de 90 mg / Kg / d respectivamente.

Muitos estudos tem demonstrado, no entanto, que o LHP e fórmulas padronizadas suplementadas com Ca e P ou as fórmulas específicas para prematuros fornecem adequada retenção de Ca e P, mesmo com ofertas menores do que as acima (aproximadamente 130mg Ca e 75 mg P), em

velocidades aproximadas as de sua agregação intra-uterina e previnem a desmineralização óssea. (06, 40, 50).

Na tentativa de obter-se a melhor associação, tem sido estudadas múltiplas intervenções, para verificar-se o efeito da modificação do leite humano prematuro em várias combinações minerais:

- adição de fósforo somente;
- associação de sais de cálcio e fósforo;
- associação de sais de cálcio e fósforo com altas doses de vitamina D;
- adição de TECEEME.

Vários investigadores tem demonstrado que a suplementação de fósforo sem cálcio ou de cálcio sem fósforo não previne a Osteopenia. Se o P é utilizado isoladamente, esse pode resultar em hiperfosfatemia com conseqüente hipocalcemia, estimulando a produção de PTH, aumentando a reabsorção óssea e piorando a mineralização. (47,86,97)

Shenai (95), utilizando uma fórmula modificada, demonstrou, por meio de estudos metabólicos, que o P e o Ca podem ser retidos nas mesmas taxas de acréscimo intra-uterino. Greer e cols. (56), aproveitando-se da fotoabsortometria, demonstraram que o conteúdo ósseo mineral do lactente alimentado com uma fórmula específica para prematuros aproximava-se estreitamente do conteúdo mineral intra-uterino.

Quando se opta pela utilização de leite materno ou somente se tem a disponibilidade de fórmulas lácteas próprias para neonatos a termo,

nosso caso no momento desse estudo, recomenda-se a suplementação de Ca e P.

A suplementação de sais de Ca e P, muitas vezes, torna-se difícil pela formação de cristais insolúveis quando esses íons são associados. Grandes quantidades de Ca e P podem ser adicionadas desde que cuidados sejam tomados quanto ao risco de precipitação. No entanto, mesmo ocorrendo algum grau de precipitação, estudos de balanços indicam que há uma boa retenção e absorção das soluções contendo Ca e P. (88.95)

A idade ideal em que a suplementação deveria ser iniciada ainda não está claramente definida. É razoável iniciar-se a suplementação de sais de Ca e P quando a alimentação enteral dos neonatos prematuros atingir ao menos 100 cal/dia. Recomenda-se também aumentar a suplementação gradativamente dentro de uma semana até os níveis sugeridos.(97)

Na prática clínica, os lactentes que necessitarão de suplementação serão aqueles com IG menor do que 35 semanas e PN inferior a 1500 g. Green e Tsang (58) sugeriram que o mínimo de aporte de Ca e P recomendado para os lactentes prematuros seria de aproximadamente 95 mg /Kg / dia e 55 mg / Kg /dia respectivamente, além de um fornecimento mínimo de 400 UI / dia de vitamina D.

O tratamento deve ser monitorizado semanalmente para evitar-se distúrbios nas concentrações de Ca e P sérico.

Recomenda-se a suplementação até que o neonato atinja a idade a termo ou peso de 2000 g.

### 1.3.5 - Seqüelas

A maioria dos neonatos com evidências bioquímicas e radiológicas de DOMP tem poucas complicações.

A ocorrência de fraturas em membros pode ser a causa de dor, perda de movimentos e deformidades. As fraturas de costelas podem exacerbar os problemas respiratórios.

Lucas (72), em um estudo com 857 prematuros que apresentaram níveis elevados de fosfatase alcalina no período neonatal, observou déficit de crescimento linear aos 9 e 18 meses. Em outro estudo, foi relatada diminuição do conteúdo mineral, através da fotoabsortometria, em crianças de 4 a 16 anos que foram neonatos prematuros.



## **II - OBJETIVOS**

### **2.1 - Objetivo principal**

Estudar o comportamento da fosfatase alcalina em neonatos prematuros de muito baixo peso, utilizando ou não suplementação de cálcio e fósforo em sua dieta.

### **2.2 - Objetivos secundários**

a) Verificar se a alimentação com leite materno ou fórmula láctea para neonatos a termo oferece ao RNPMBP as quantidades de cálcio e fósforo para as suas necessidades;

b) Verificar se o aporte insuficiente de sais de cálcio e fósforo pode levar à Doença Óssea Metabólica da Prematuridade (DOMP);

c) Verificar se a medida da concentração do FA é um método útil na detecção da DOMP;

d) Verificar se a suplementação de sais de cálcio e fósforo à dieta oferecida ao RNPMBP pode prevenir a DOMP.

### III - JUSTIFICATIVA

Nascem no Brasil, anualmente, cerca de 2.800.000 crianças e pouco se sabe sobre a porcentagem de neonatos prematuros dessa população.

Sabe-se que a incidência de neonatos de baixo peso, isto é, recém-nascidos com peso inferior a 2500g, calculado por amostragem, é de aproximadamente 10%. Podemos, assim, inferir que a taxa de prematuridade em nosso estado seria de pouco menos de 10%. Por razões sócio-econômicas, essa taxa certamente será maior fora da Região Sul. Os RNPMBM são avaliados em 1 a 2%.

Na ocasião em que propomos esse estudo, não estavam disponíveis, em nosso meio, as fórmulas específicas para alimentação dos neonatos prematuros, assim como fortificantes para o leite materno. Embora já possamos contar com essas fórmulas nos grandes centros, acreditamos, que em muitos locais do interior do Rio Grande do Sul ou mesmo em outros centros menores do Brasil, não haja ainda essa disponibilidade.

As soluções propostas para a adição à dieta podem perfeita e facilmente ser preparadas nos hospitais que disponham de farmácia de manipulação em qualquer ponto do país. O manejo das soluções pode ser feito pelo próprio pessoal de enfermagem e podem ser acrescentadas ao leite materno ou a qualquer outro tipo de dieta rotineiramente usa nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal.

Consideramos que o nosso estudo, por atingir uma taxa significativa de indivíduos, é de importância relevante tanto do ponto de vista social como econômico para a comunidade.

## **IV - MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 - Sede**

Esse estudo foi realizado na Unidade de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O Hospital de Clínicas de Porto Alegre é o Hospital Escola da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. A Unidade de Neonatologia atende cerca de 3000 nascimentos por ano com incidência aproximada de 10% de nascimentos prematuros e recebe neonatos prematuros que necessitam de cuidados intensivos neonatais, oriundos de outros hospitais da grande Porto Alegre e do interior do estado.

Essa Unidade tem capacidade para 56 leitos, divididos da seguinte forma:

- 31 leitos para UTI Neonatal;
- 15 leitos de cuidados intermediários onde permanecem os neonatos prematuros já em fase de ganho ponderal ou recém-nascidos a termo em fase de convalescença;
- 10 leitos para admissão dos neonatos sadios nas primeiras horas de vida.

### **4.2 - População**

#### **4.2.1 - Neonatos prematuros**

A população atingida pelo estudo foi a de neonatos prematuros de muito baixo peso ao nascer, isto é, neonatos com peso de nascimento inferior a 1500g, internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e que apresentaram boa evolução nos primeiros dias de vida pós-natal. A amostra

foi selecionada a partir dos neonatos que sobreviveram na primeira semana de vida e que não tinham impedimentos para iniciar a alimentação enteral.

#### 4.2.2 - Neonatos a termo

Paralelamente, uma população de neonatos a termo sadios e adequados para a idade gestacional nascidos na Maternidade do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foi acompanhada.

### 4.3 - Amostra

#### 4.3.1 - Neonatos prematuros

A amostra dos neonatos prematuros foi selecionada a partir dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período compreendido entre primeiro de março de 1990 a trinta e um de agosto de 1991. Essa amostra foi obtida a partir dos neonatos que sobreviveram na primeira semana de vida pós-natal e que obedeceram aos critérios de elegibilidade para inclusão no estudo.

#### 4.3.2 - Neonatos a termo

Os neonatos a termo foram selecionados a partir dos recém-nascidos oriundos da sala de admissão do Serviço de Neonatologia e que, em suas primeiras 48 horas de vida, já estavam em Alojamento Conjunto com suas mães. Esse grupo foi acompanhado posteriormente no Ambulatório de Pediatria até os 90 dias de vida. A finalidade de estabelecimento de uma

amostra de neonatos a termo foi armazenar subsídios para eventuais comparações.

#### 4.3.3 - Delineamento do estudo (Anexo 01)

Foi proposto um estudo clínico randomizado, em que foi estabelecido um grupo experimental e um grupo controle. Os pacientes que obedeciam aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos eram incluídos no estudo e automaticamente sorteados para um dos dois grupos:

**GRUPO 1 - GRUPO EXPERIMENTAL** que recebia a dieta rotineiramente utilizada na Unidade, acrescida de suplementação de Ca e P.

**GRUPO 2 - GRUPO CONTROLE** que recebia apenas a dieta de rotina da Unidade.

Paralelamente foram selecionados neonatos a termo cujo grupo servia para comparações eventuais entre os Grupos 1 e 2.

#### 4.3.4 - Seleção de pacientes

##### 4.3.4.1 - Neonatos prematuros

Os critérios utilizados para seleção dos neonatos prematuros são apresentados a seguir.

## CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

### a) Idade gestacional

A idade gestacional foi determinada segundo os critérios do Método de Capurro, ou, quando a mesma era inferior a 32 semanas, era confirmada pelo Método de Ballard. Foram incluídos os neonatos com idade gestacional inferior a 35 semanas.

### b) Peso de nascimento

Foram incluídos no estudo apenas os neonatos com peso de nascimento inferior a 1500g, de acordo com a definição de neonato de muito baixo peso ao nascer.

### c) Regime alimentar

Os pacientes, para serem incluídos no estudo, deveriam estar recebendo ração alimentar por via enteral, de pelo menos 100 ml/kg/dia antes de completar 14 dias de vida.

## CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

a) Doença renal, cardiopatia congênita, doença metabólica ou genética e hepatopatia.

Foram excluídos os pacientes que apresentaram diagnóstico de qualquer uma das patologias acima, em qualquer época de sua internação.

#### b) Displasia Broncopulmonar

Os pacientes que, ao longo de sua internação, apresentaram diagnóstico de Displasia Broncopulmonar foram excluídos pelo uso crônico de diurético, restrição hídrica, corticoterapia e velocidade de crescimento diminuída.

#### c) Uso crônico de diurético

Foram excluídos todos os neonatos que, em algum momento de sua internação, necessitaram usar diurético (furosemide) por tempo superior a sete dias.

#### d) Nutrição parenteral prolongada

Os neonatos prematuros de muito baixo peso que necessitaram permanecer em Nutrição Parenteral por mais do que 14 dias não foram incluídos no estudo, já que ainda não são bem estabelecidas as necessidades minerais a serem infundidas por Nutrição Parenteral.

#### 4.3.4.2 - Neonatos a termo

Os critérios que foram utilizados na seleção dos neonatos a termo estão relacionados abaixo.



## CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

### a) Idade gestacional superior a 38 semanas

Para a inclusão no estudo, consideramos neonato a termo o que apresentasse idade gestacional entre 38-41 semanas, sendo essa confirmada pelos dados maternos e pelo exame clínico segundo o Método de Capurro.

### b) Neonatos adequados para a idade gestacional

Os neonatos foram classificados como adequados para a idade gestacional segundo a curva de crescimento intra-uterino proposta por Battaglia e Lubchenco.

### c) Exame clínico normal

Foi definido como recém-nascido normal aquele que apresentou exame clínico adequado, realizado pelo pediatra nas primeiras seis horas de vida e que não apresentou intercorrências durante a sua estadia no hospital.

## CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

### a) Presença de icterícia

Foram excluídos todos os neonatos que, em algum tempo do acompanhamento, apresentaram icterícia.

#### b) Presença de patologia crônica

Todos pacientes que, durante os primeiros noventa dias de vida, apresentaram qualquer tipo de patologia crônica (cardiopatía congênita, doença metabólica, doença renal) foram excluídos da pesquisa.

#### c) Falha de crescimento pondero estatural

O crescimento dos neonatos foi acompanhado por curva de crescimento de Marcondes. Aqueles que apresentaram déficit de crescimento em algum momento do acompanhamento foram excluídos do estudo.

#### 4.3.4.3 - Técnica de amostragem

Estabeleceu-se a seguinte sistemática no processo de divisão dos grupos (vide anexo): todo o paciente que obedecia aos critérios de seleção era acompanhado até o décimo dia de vida pós-natal, quando então era sorteado para um dos dois grupos a seguir:

GRUPO 1 - Neonatos alimentados com leite humano e/ou fórmula padronizada para lactentes a termo acrescidos de solução de Ca e P.

GRUPO 2 - Neonatos alimentados com leite humano e/ou fórmula padronizada para lactentes a termo.

Esses neonatos foram acompanhados com dosagens quinzenais de fosfatase alcalina, cálcio e fósforo e medidas de peso, comprimento e perímetro cefálico até completaram 2000g ou receberem alta hospitalar.

Paralelamente, foi acompanhado um grupo de neonatos a termo que foram submetidos às mesmas determinações laboratoriais do grupo 1 e 2, a nível ambulatorial. Essas dosagens e avaliação clínica (peso, comprimento e perímetro cefálico) foram realizadas com 48 horas, 30 e 60 dias de vida.

#### 4.3.5 - Dietas utilizadas

##### 4.3.5.1 - Leite humano de Banco de Leite

A coleta do leite humano obedeceu aos padrões técnicos e a rotina estabelecida pelo Banco de Leite Humano do HCPA.

O leite humano utilizado foi obtido da própria mãe a cada neonato prematuro, por sucção mecânica, com ajuda dos técnicos do serviço. O material utilizado no procedimento era sempre cuidadosamente esterilizado. Após, o leite era preparado para armazenamento e resfriamento até sua utilização. Sempre houve o cuidado para que o recém-nascido somente recebesse leite de sua própria mãe.

O leite humano apresenta uma concentração de Cálcio de 35 mg/dl e Fósforo de 15 mg/dl. (ver quadro 02)

QUADRO 02 - Constituição do leite materno e fórmula láctea para neonatos a termo

	Leite Materno	Fórmula
Kcal / 30ml	20-22	20
Proteínas (g / dl)	1,1	1,5
Gordura (g / dl)	4,5	3,6
Carboidratos (g / dl)	7,1	7,2
<b>Cálcio</b> (mg / dl)	33	51
<b>Fósforo</b> (mg / dl)	15	39
Na (mEq / dl)	0,8	0,8
K (mEq / dl)	1,4	1,9
Cl (mEq / dl)	1,1	1,3
Vit. A (UI)	250	203
Vit. D (UI)	2,2	4,1
Vit. E (UI)	0,18	2,0
Osmolaridade (mOsmol/kg)	290-300	300

#### 4.3.5.2 - Fórmula padronizada para lactentes a termo - NANON (Nestlé)

A fórmula padronizada para lactentes a termo era rotineiramente utilizada para alimentação dos neonatos internados na UTI Neo na diluição de 13,2%. Essa diluição é obtida, pesando-se previamente 4,4 g de pó e diluindo-o em 30 ml de água morna previamente esterilizada. Esse procedimento era realizado no lactário do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A composição de cálcio e fósforo da fórmula (por decilitro) após diluída, é a seguinte : **Cálcio**, 54 e **fósforo**, 31mg. (ver quadro 02)

#### 4.3.5.3 - Soluções de adição

##### **a) Solução de cálcio**

Foi utilizado, para suplementação de Ca, o gluconato de cálcio a 10 %, cuja apresentação é em ampolas contendo 10 ml de solução. Sabe-se que, em 1 ml de gluconato de cálcio, nessa apresentação, tem-se 9 mg de Ca elemento.

##### **b) Solução de fósforo**

Para a suplementação de fósforo, era preparada uma fórmula na Farmácia Industrial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre:

<b>Fosfato monopotássico</b>	<b>- 800 mg</b>
<b>Fosfato dissódico</b>	<b>- 200 mg</b>
<b>Água Destilada</b>	<b>- 25 mg</b>

Essa fórmula vinha preparada em frascos que deveriam ser conservados em geladeira. Cada 1 ml desta solução continha 9 mg do elemento P.

##### **c) Técnica de Adição**

A solução de adição foi prescrita juntamente com a dieta utilizada pelo paciente que poderia ser Leite Materno ou Fórmula Láctea.

A dieta a ser recebida pelo neonato era preparada no lactário e, no momento de utilização da mesma, era acrescida a solução de adição pela auxiliar responsável pelo paciente.

A solução de Ca e P era medida com seringa descartável e, após, injetada vagarosamente dentro da mamadeira. Essa, então, era agitada para que não houvesse precipitação dos sais de cálcio ou fósforo nas paredes da mamadeira. A oferta do Ca e do P a dieta foi realizada da seguinte forma:

- em 9 mamadeiras, era adicionada 1 ml/kg de solução de cálcio por mamadeira.

- em 3 mamadeiras alternadas, era adicionada 1 ml/kg de solução de fósforo por mamadeira.

Para evitar-se precipitação dos sais de cálcio e fósforo e aumento das osmolaridades, nunca se misturou as duas soluções em uma mesma mamadeira.

#### **d) Vitaminas e ferro**

Todos os neonatos receberam suplementação vitamínica diária após o décimo dia de vida, conforme rotina do Serviço de Neonatologia do HCPA:

VITAMINA A - 1000 UI

VITAMINA C - 50 mg

VITAMINA D - 400 UI

A partir da oitava semana de vida, foi iniciada a suplementação de ferro em todas as crianças, através da solução de sulfato ferroso, contendo 25 mg de ferro/ml, dando-se 2 mg de ferro/kg de peso/dia

#### 4.3.6 - Medidas antropométricas

Peso corpóreo, comprimento e perímetro cefálico foram aferidos:

##### 4.3.6.1 - Peso

A pesagem foi realizada no nascimento e, após, diariamente pela auxiliar de enfermagem, sempre no mesmo turno, uma hora após a mamada, com o neonato sem roupas. A tomada de peso foi realizada em balança “pesa-bebê” da marca Filizola com sensibilidade de 10 gramas, sendo calibrada antes e após cada pesagem.

Semanalmente, foi calculado o ganho ponderal médio de cada neonato.

##### 4.3.6.2 - Comprimento

Foi realizada medida do comprimento ao nascimento e, após, quinzenalmente pela própria autora. A medida do comprimento foi obtida por régua rígida, confeccionada no HCPA, que caracteriza-se por ser de madeira, composta por uma parte fixa, onde se apóia o vértice da cabeça e uma outra parte móvel, onde se apóiam as plantas dos pés. Na parte lateral, apresenta uma escala métrica, com aproximação de 0,5 cm. Faz-se a leitura

do comprimento da criança, medindo-se, na posição deitada, a distância do ápice da cabeça à planta dos pés.

#### 4.3.6.3 - Perímetro Cefálico

A medida do perímetro cefálico de cada neonato incluído no estudo era realizada no nascimento e quinzenalmente pela própria autora. Essa medida era obtida com fita métrica metálica milimetrada, passando pela glabella (anteriormente) e a protuberância occipital (posteriormente).

#### 4.3.7 - Análise laboratorial

##### 4.3.7.1 - Sangue

Todas as análises clínico-laboratoriais foram realizadas no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, seguindo as rotinas habituais daquele serviço. As dosagens bioquímicas foram realizadas por profissionais experimentados com as técnicas utilizadas, que desconheciam os grupos e dados clínicos dos pacientes.

##### 4.3.7.2 - Coleta

###### **a) Neonatos prematuros**

A coleta de sangue foi realizada por profissionais capacitados na coleta de exames em neonatos, obedecendo sempre a rotina de coleta de exames para controle semanal estabelecido para cada neonato internado na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do HCPA. Os exames eram solicitados entre 14 a 16 dias, aproveitando-se outras coletas sangüíneas a



que o paciente fosse submetido. As amostras de sangue foram obtidas até o neonato completar 38 semanas de vida pós-natal ou até o momento da alta, quando atingisse 2000 g, caso essa ocorresse antes.

#### **b) Neonatos a termo**

A coleta de exames nos neonatos a termo foi obtida nas primeiras 48 horas de vida pós-natal e, após, com 30 e 60 dias de vida, através de encaminhamento ambulatorial.

#### **4.3.7.3 - Determinações bioquímicas**

As concentrações de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina foram determinadas a partir das amostras de sangue obtidas.

##### **a) Dosagem de cálcio**

O cálcio foi dosado pelo método colorimétrico, sem desproteinização.

Foi usado kit da Labtest, cujos valores de referência para crianças são de 8,8 a 11,0 mg/dl, O equipamento usado foi COBAS MIRA-ROCHE.

##### **b) Dosagem de fósforo**

O fósforo foi dosado pelo Método Fernandez, sem desproteinização, por colorimetria, no comprimento de onda de 550 nm

O kit utilizado foi o de SERA - PAK. Os valores de referência para crianças são de 4,5 a 7,0 mg/dl.

### **c) Dosagem de fosfatase alcalina**

Foi utilizado, para dosagem da fosfatase alcalina, o método Ray modificado, sendo realizado num Espectrofotômetro Spectronic 88 - Badish, LLMB, e o kit utilizado foi da Labtest.

Os valores de referência para crianças são até 150 UI.

#### **4.3.7.4 - Exames radiológicos**

Foram realizados estudos radiológicos apenas nos neonatos que apresentaram Fosfatase Alcalina com valores superiores a 300 UI. Esse estudo constou de RX de crânio, membros e costelas e foi avaliado por radiologista experimentado que desconhecia dados bioquímicos do paciente e obedeceram a classificação de KOO:

GRAU 0 - Osso normal;

GRAU I - Apenas rarefação óssea;

GRAU II - Alterações metafisárias com neoformação óssea  
superiosteia (franjeamento, formação em cálice);

GRAU III - Alterações acima, acompanhadas de fraturas.

#### 4.3.8 - Aferição dos dados clínicos

##### 4.3.8.1 - Dados dos neonatos prematuros

###### **a) Dados perinatais**

Para fins de estudo, foram valorizados os seguintes dados:

- **Idade gestacional** - determinada pelos dados maternos e confirmada pelo exame clínico segundo métodos de avaliação da idade gestacional.

- **Peso de nascimento (g)**

- **Comprimento de nascimento (cm)**

- **Perímetro cefálico de nascimento (cm)**

- **Sexo**

- **Intercorrências perinatais** (Bolsa Rota acima de 24 horas, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, asfixia neonatal em grau leve)

###### **b) Evolução clínica e laboratorial**

Semanalmente, os neonatos prematuros foram reexaminados e sua evolução clínica era acompanhada e anotada em ficha individual:

- diagnósticos e/ou intercorrências clínicas

- início da alimentação parenteral (dias de vida)

a) Exclusiva

b) Mista

- início da alimentação por via digestiva (dias de vida)

- a) por SNG
- b) por sucção
- ganho de peso médio semanal (g)
- ganho de comprimento quinzenal (cm)
- ganho de perímetro cefálico quinzenal (cm)
- dieta utilizada: a) tipo
  - b) volume (ml/kg/d)
  - c) calorias (kg/d)
  - d) proteínas (g/kg/d)
  - e) suplemento de cálcio (mg/kg/d)
  - f) suplemento de fósforo (mg/kg/d)
- dosagens sanguíneas: cálcio (mg/dl)
  - fósforo (mg/dl)
  - fosfatase alcalina (UI)
- exame radiológico (quando necessário)
- efeitos adversos relacionados à dieta

#### 4.3.8.2 - Dados dos neonatos a termo

##### **a) Dados perinatais**

Para cada neonato a termo selecionado era preenchida uma ficha com os seguintes dados:

- **Idade gestacional** - determinada pelos dados maternos e confirmada pelo exame clínico segundo Capurro.
- **Peso de nascimento (g)**
- **Comprimento de nascimento (cm)**
- **Perímetro cefálico no nascimento (cm)**

- **Apgar no primeiro e quinto minutos**
- **Sexo**

#### **b) Evolução clínica**

Mensalmente, os neonatos a termo foram acompanhados no Ambulatório de Pediatria e Puericultura do HCPA e era realizada avaliação clínica pela própria autora. Os dados foram anotados em uma ficha individual, além das anotações no prontuário do próprio paciente. Na ficha constavam os seguintes itens:

- peso mensal (g)
- comprimento mensal (cm)
- perímetro cefálico mensal (cm)
- dieta utilizada
- medicações utilizadas
- dosagens bioquímicas: cálcio (mg/dl)  
fósforo (mg/dl)  
fosfatase alcalina (UI)
- intercorrências clínicas

#### **4.4 - Consentimento informado (anexo 02)**

Após a seleção do neonato para a pesquisa, os pais eram entrevistados pela autora e informados acerca da pesquisa, sua importância, seus riscos, seus benefícios, sua metodologia e seguimento. Se houvesse consentimento oral, era então assinado termo de consentimento escrito por um dos progenitores do neonato.

## 4.5 - Análise estatística

Utilizou-se a técnica estatística Análise de Variância para verificar a significância dos efeitos dos fatores em estudo e o Teste Tukey (significância 5%) para identificar as diferenças entre as médias dos níveis dos fatores. Foi utilizado o procedimento GLM do programa estatístico SAS (Séries in Statistical Applications).

Foi também utilizado o teste t de Student em algumas comparações, quando pertinente.

### 4.5.1 - Cálculo do tamanho da amostra

Para o cálculo do tamanho da amostra, utilizamos a concentração de **fosfatase alcalina** a partir de um estudo piloto realizado previamente pelos autores. Objetivando um nível de significância  $> 5\%$ , um poder estatístico de  $80\%$  e um risco relativo inferior a 2,0, o n calculado foi de 20 pacientes em cada grupo.

## V - RESULTADOS

Noventa e cinco neonatos preencheram os critérios de seleção para o estudo e foram divididos nos três grupos a seguir:

GRUPO 1 - (Fórmula com adição de Ca e P) - 38 neonatos prematuros

GRUPO 2 - (Fórmula normal) - 36 neonatos prematuros

GRUPO 3 - (LH ou fórmula normal) - 21 neonatos a termo

Foram excluídos do estudo um neonato no Grupo 1 devido a Displasia Broncopulmonar e dois neonatos no Grupo 2 por Enterocolite Necrotizante e Displasia Broncopulmonar.

No Grupo 2 houve ainda a exclusão de 07 recém-nascidos, porque suas dosagens de FA elevaram-se até níveis superiores a 300 UI, sendo necessária a complementação de sua dieta com sais de Ca e P.

### 5.1 - Características dos neonatos estudados

A seguir apresentaremos as principais características dos neonatos estudados (tabela I)

Tabela I  
Características Clínicas dos neonatos incluídos no estudo

	<b>GRUPO 1</b>	<b>GRUPO 2</b>	<b>GRUPO 3</b>
	(N=37)	(N=34)	(N=21)
<b>Idade gestacional</b> (dias)	227,54 (± 11,74)	224,72 (±12,05)	277,31 (±5,46)
<b>Peso de nascimento</b> (gramas)	1215 (±234)	1172 (±259)	3206 (±392)
<b>Comprimento de nascimento (cm)</b>	37,53 (±2,44)	37,35 (±2,32)	48,32 (±2,99)
<b>Per. cefálico de nascimento (cm)</b>	27,33 (±1,86)	26,85 (±2,07)	34,05 (±1,80)
<b>T. de permanência no estudo (dias)</b>	50 (±17)	54 (±19)	

#### 5.1.1 - Idade gestacional

A idade gestacional média (em dias) foi de 227,54 dias ( $\pm 11,74$ ), 224,72 ( $\pm 12,05$ ) e de 277,31 ( $\pm 5,46$ ) para os grupos 1, 2, e 3 respectivamente.

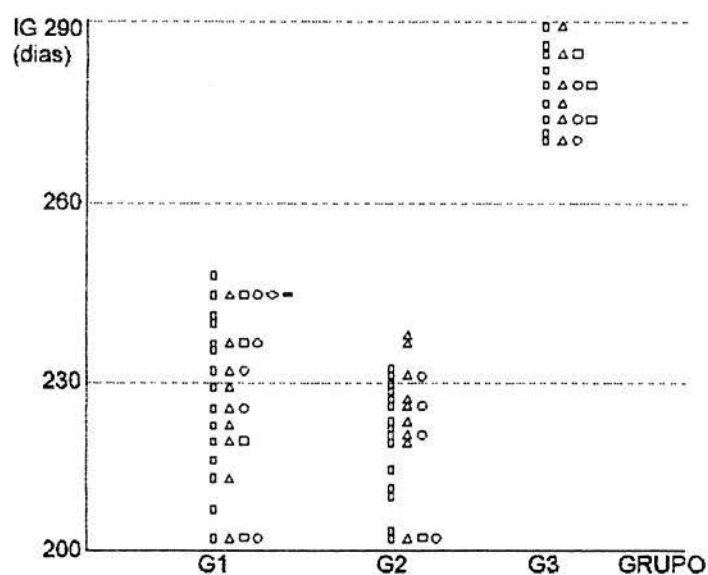
A mediana no grupo 1 foi de 230 dias (32 semanas e 6 dias) e no grupo 2 foi de 225 dias (32 semanas e 1 dia).

O gráfico 01 mostra a frequência da idade gestacional em cada grupo.



## GRÁFICO 01

## IDADE GESTACIONAL



**DISTRIBUIÇÃO DOS NEONATOS SEGUNDO A IDADE GESTACIONAL E O GRUPO A QUE PERTENCIAM**

G1 - NEONATOS PREMATUROS COM SUPLEMENTAÇÃO Ca e P  
 G2 - NEONATOS PREMATUROS SEM SUPLEMENTAÇÃO Ca e P  
 G3 - NEONATOS A TERMO

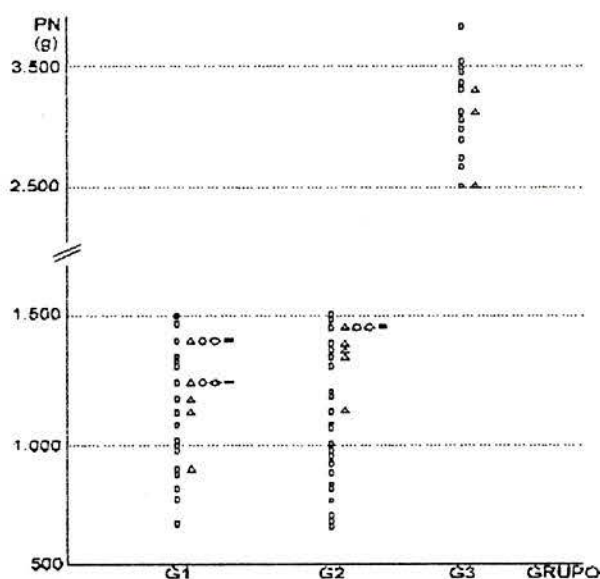
## 5.1.2 - Peso de nascimento

A média de peso de nascimento foi de 1214,96g ( $\pm 234,52$ ) no grupo 1, 1172,06g ( $\pm 258,92$ ) no grupo 2 e 3205,57g ( $\pm 392,60$ ) no grupo 3.

O gráfico 02 mostra a distribuição do peso nos três grupos.

Gráfico 02

### PESO DE NASCIMENTO



#### DISTRIBUIÇÃO DOS NEONATOS SEGUNDO O PESO E O GRUPO QUE PERTENCIAM

- G1 - NEONATOS PREMATUROS RECEBENDO ADIÇÃO DE Ca e P
- G2 - NEONATOS PREMATUROS SEM RECEBEREM ADIÇÃO DE Ca e P
- G3 - NEONATOS A TERMO

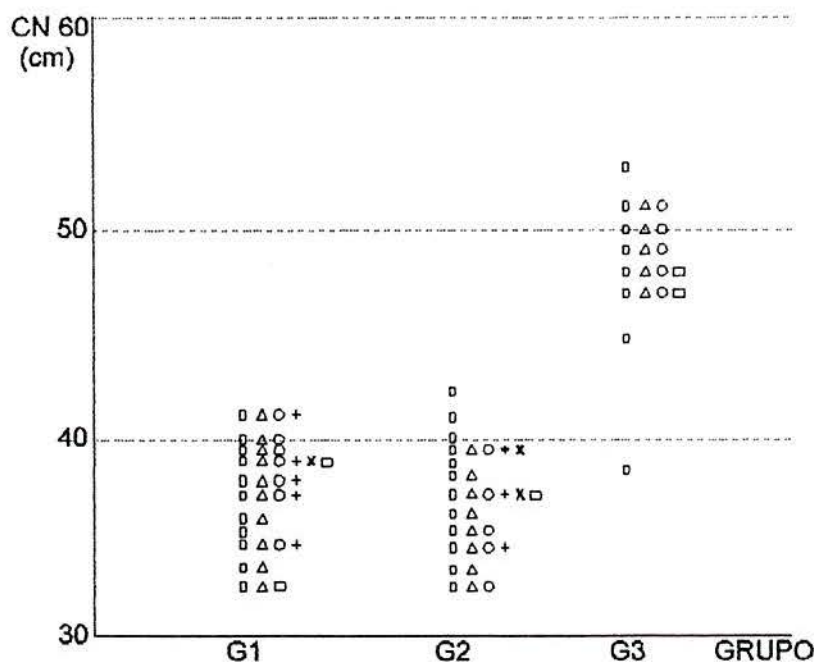
#### 5.1.3 - Comprimento de nascimento

A média de comprimento de nascimento, nos três grupos, foi a seguinte: no grupo 1, 37,53 cm ( $\pm 2,44$ ); no grupo 2, 37,35 cm ( $\pm 2,32$ ); e no grupo 3, 48,32 cm ( $\pm 2,99$ ).

O gráfico 03 mostra a freqüência do comprimento de nascimento em cada grupo.

**Gráfico 03**

**COMPRIMENTO DE NASCIMENTO**



**DISTRIBUIÇÃO DO COMPRIMENTO DE NASCIMENTO DOS NEONATOS EM EM CADA GRUPO**

- G1 - NEONATOS PREMATUROS COM SUPLEMENTAÇÃO DE Ca e P**
- G2 - NEONATOS PREMATUROS SEM SUPLEMENTAÇÃO DE Ca e P**
- G3 - NEONATOS A TERMO**

**5.1.4 - Perímetro cefálico ao nascimento**

A média de perímetro cefálico no grupo 1 foi de 27,33 cm ( $\pm 1,86$ ), no grupo 2 foi de 26,85 cm ( $\pm 2,07$ ) e no grupo 3 foi de 34,05 cm ( $\pm 1,8$ ).

### 5.1.5 - Tempo de permanência no estudo

A média de tempo de permanência no estudo do grupo 1 foi de 49,67 dias ( $\pm 16,87$ ), no grupo 2 foi de 54,35 dias ( $\pm 19,08$ ) e no grupo 3 foi de 2,41 dias ( $\pm 0,67$ ).

O tempo de permanência no estudo do grupo 1 foi de 18 dias até 90 dias e do grupo 2 foi de 27 dias a 88 dias.

### 5.1.6 - Sexo

A tabela II mostra a distribuição por sexo nos três grupos.

Tabela II  
Distribuição por sexo nos grupos

	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3
Feminino	17	17	9
Masculino	20	17	12

### 5.2 - Características da alimentação

A tabela III apresenta as características da alimentação recebida pelos neonatos de cada grupo durante o período de estudo.

### 5.2.1 - Início da alimentação enteral

A média de início da alimentação enteral por via naso ou orogástrica foi de 4,81 dias ( $\pm 2,89$ ) no grupo 1 e 4,09 dias ( $\pm 2,13$ ) no grupo 2.

### 5.2.2 - Início da Sucção

A idade média de início da sucção no grupo 1 foi de 36,97 ( $\pm 15,06$ ) dias e no grupo 2 foi de 38,38 ( $\pm 17,57$ ) dias.

### 5.2.3 - Sucção exclusiva

Os neonatos passaram a aceitar alimentação por sucção exclusiva em média com 40,59 dias ( $\pm 15,04$ ) no grupo 1 e com 42,67 dias ( $\pm 17,67$ ) no grupo 2.

### 5.2.4 - Taxa calórica

A média de calorias diárias recebida pelos neonatos, durante a permanência no estudo, foi de 118,12 kJcal/d ( $\pm 17,71$ ) no grupo 1 e de 114,97 kJcal/d ( $\pm 14,79$ ) no grupo 2.

### 5.2.5 - Taxa Protéica

A média de quantidade protéica diária recebida pelos neonatos, durante o seu tempo de permanência no estudo, foi de 2,94 ( $\pm 0,39$ )g no grupo 1 e de 2,87 ( $\pm 0,41$ )g no grupo 2.

## 5.2.6 - Volume

O volume médio diário recebido pelos neonatos prematuros, durante o tempo de permanência no estudo, foi de 173,70 ( $\pm 21,25$ ) ml/kg/d no grupo 1 e 169,13 ml/kg/d ( $\pm 16,46$ ) no grupo 2.

Tabela III  
Características Alimentares dos RNPMBPN

	GRUPO 1 (N=37)	GRUPO 2 (N=34)
Início da alimentação enteral (dias)	4,81 ( $\pm 2,89$ )	4,09 ( $\pm 2,13$ )
Início da sucção (dias)	36,97 ( $\pm 15,06$ )	38,38 ( $\pm 17,57$ )
Sucção exclusiva (dias)	40,59 ( $\pm 15,04$ )	42,67 ( $\pm 17,56$ )
Taxa calórica (kcal/dia)	118,12 ( $\pm 17,71$ )	114,97 ( $\pm 14,79$ )
Taxa Protéica (g/kg/dia)	2,94 ( $\pm 0,39$ )	2,87 ( $\pm 0,41$ )
Volume (ml/kg/dia)	173,7 ( $\pm 21,25$ )	169,13 ( $\pm 16,46$ )

### 5.3 - Medidas antropométricas

#### 5.3.1 - Peso

Foi obtido o peso médio em cada grupo, de neonatos prematuros, em intervalos quinzenais. A tabela IV e o gráfico 04 mostram os valores dos pesos em cada intervalo de idade nos dois grupos.

#### Gráfico 04

**PESO MÉDIO DOS NEONATOS PREMATUROS  
NAS DIFERENTES IDADES**

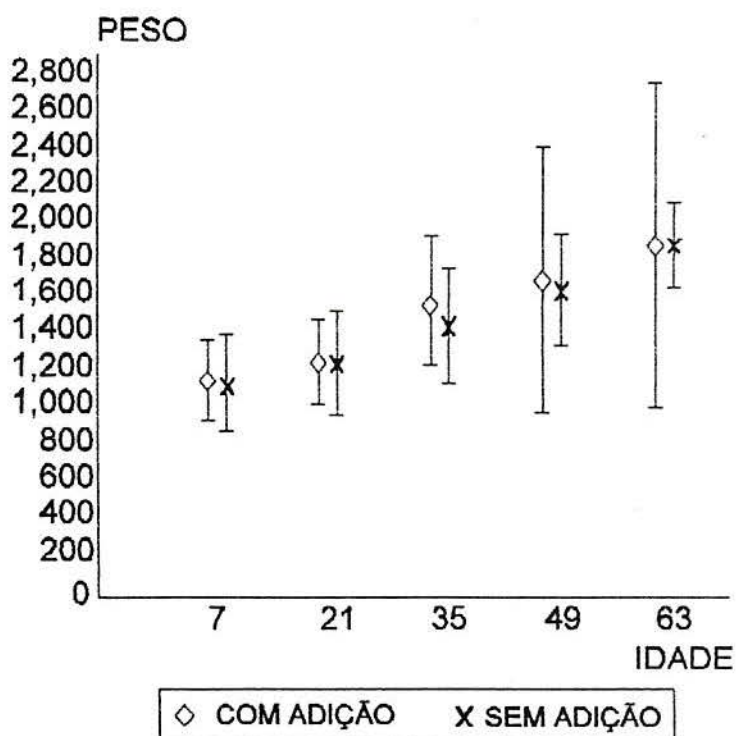


Tabela IV  
Peso médio dos neonatos prematuros nas diferentes idades

<b>Idade (dias)</b>	0-7	14-21	28-35	42-49	56-63
<b>GRUPO 1</b>	<b>x= 1012</b>	<b>1230</b>	<b>1516</b>	<b>1716</b>	<b>1883</b>
	<b>s= ±238,65</b>	<b>±262,66</b>	<b>±351,54</b>	<b>±341,78</b>	<b>±125</b>
	<b>n= 36</b>	<b>37</b>	<b>36</b>	<b>25</b>	<b>14</b>
<b>GRUPO 2</b>	<b>x= 1105</b>	<b>1196</b>	<b>1455</b>	<b>1666</b>	<b>1881</b>
	<b>s= ±271,3</b>	<b>±296,4</b>	<b>±344,31</b>	<b>±319,34</b>	<b>±260,45</b>
	<b>n= 34</b>	<b>33</b>	<b>31</b>	<b>23</b>	<b>17</b>

### 5.3.2 - Comprimento

Os valores médios do comprimento (cm) avaliados a cada 15 dias foram comparados nos dois grupos. A tabela V com o gráfico 05 correspondente, mostra os valores dos comprimentos das crianças nas diferentes idades.



## Gráfico 05

## COMPRIMENTO MÉDIO DOS NEONATOS PREMATUROS NAS DIFERENTES IDADES

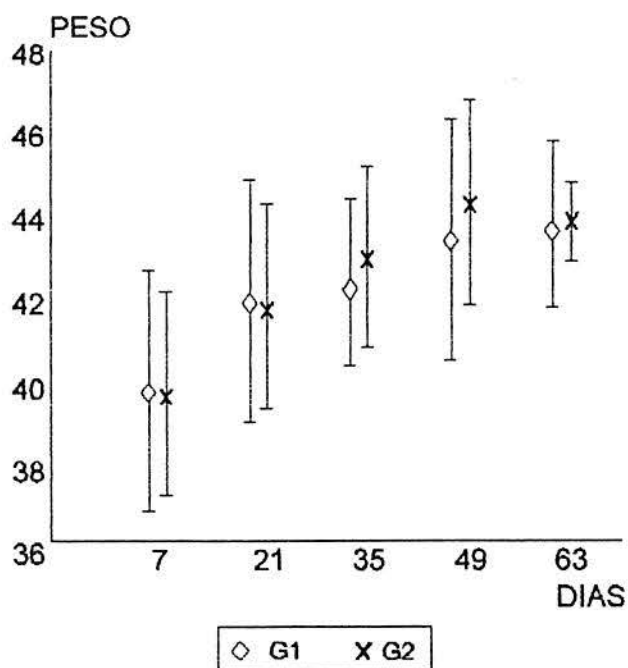


Tabela V

Comprimento médio dos neonatos prematuros nas diferentes idades

Idade (dias)	0-7	14-21	28-35	42-49	56-63
GRUPO 1	x= 40	42	42,5	43,5	44
	s= ±3,03	±3,02	±2,15	±3,06	±1,7
	n= 36	37	36	25	14
GRUPO 2	x= 39,8	41,8	43,5	44,3	44,3
	s= ±2,51	±2,77	±2,47	±2,33	±0,57
	n= 34	33	31	23	17

## 5.4 - Medidas bioquímicas

As dosagens bioquímicas foram comparadas nos 3 grupos nas idades de 7 dias, 35 dias e 63 dias e entre os grupos 1 e 2 com até 7 (1 semana de vida), 21 (3 semanas), 35 (5 semanas), 49 (7 semanas) e 63 (9 semanas) dias.

### 5.4.1 - Cálcio sérico

A média e o respectivo desvio padrão das concentrações do cálcio sérico (em mg%) nos grupos 1, 2 e 3 determinado nos diversos intervalos de tempo está desmonstrada na tabela VI e gráfico 06.

**Gráfico 06**

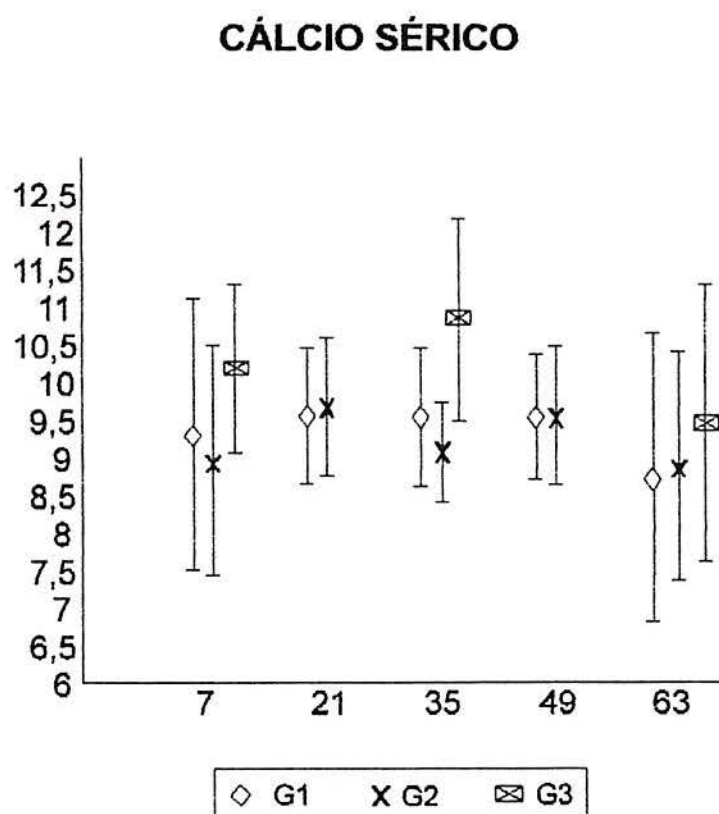


Tabela VI

Cálcio Sérico (média e desvio padrão)			
	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
0 - 7 dias	9,15 ( $\pm 1,64$ ) (37)	8,67 ( $\pm 1,52$ ) (34)	9,86 ( $\pm 1,16$ ) (20)
14 - 21 dias	9,49 ( $\pm 0,83$ ) (37)	9,47 ( $\pm 0,94$ ) (33)	
28 - 35 dias	9,38 ( $\pm 0,91$ ) (36)	8,68 ( $\pm 0,73$ ) (31)	10,62 ( $\pm 1,46$ ) (15)
42 - 49 dias	9,42 ( $\pm 0,77$ ) (24)	9,16 ( $\pm 0,91$ ) (23)	
56 - 63 dias	8,60 ( $\pm 1,84$ ) (14)	8,44 ( $\pm 1,76$ ) (17)	9,16 ( $\pm 1,97$ ) (14)

#### 5.4.2 - Fósforo Sérico

A média do fósforo sérico (em mg%) nos grupos 1,2, e 3, dentro dos intervalos de tempo medidos, está apresentada na Tabela VII e gráfico 07.

Gráfico 07

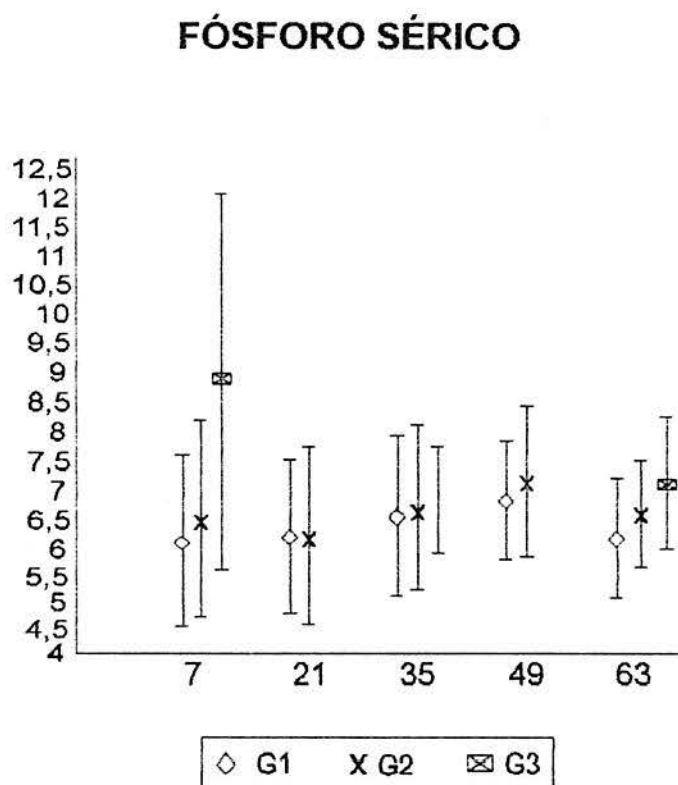


Tabela VII

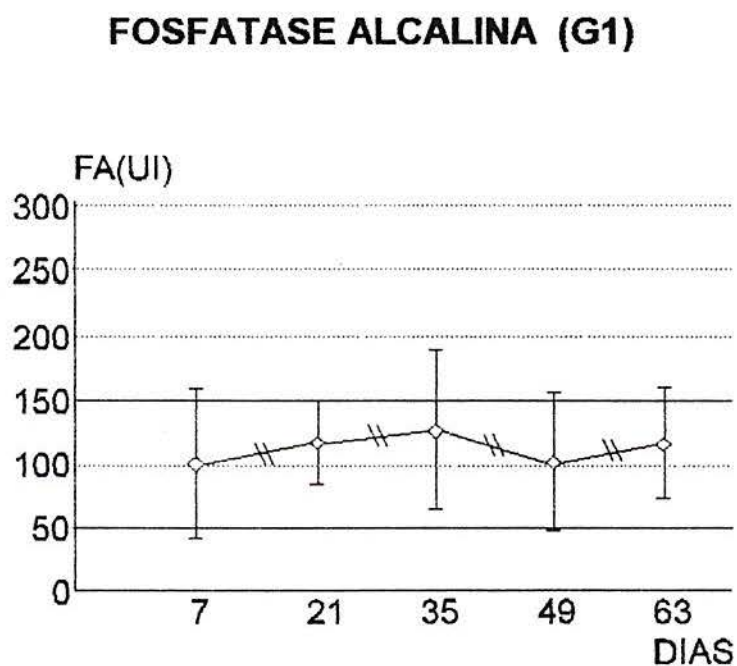
Fósforo Sérico (media e desvio padrão)

	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
0 - 7 dias	6,12(±1,52) (37)	6,14 (±1,52) (34)	7,19 (±1,16) (20)
14 - 21 dias	6,10 (±1,32) (37)	5,61 (±1,55) (33)	
28 - 35 dias	6,39 (±1,26) (36)	6,18 (±1,37) (31)	6,51 (±0,70) (15)
42 - 49 dias	6,49 (±1,26) (24)	6,49 (±1,79) (23)	
56 - 63 dias	6,13 (±1,07) (14)	6,37 (±0,95) (17)	7,28 (±0,91) (14)

### 5.4.3 - Fosfatase alcalina

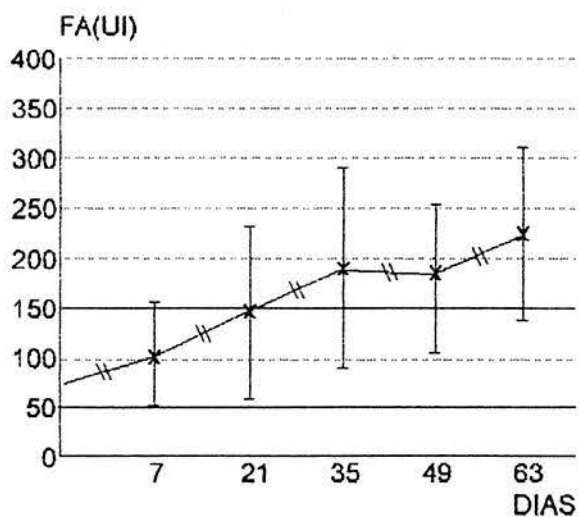
A média da concentração da atividade da fosfatase alcalina (UI) nos diversos intervalos de idade está apresentada na tabela VIII e sua distribuição, nos gráficos 08,09,10 e 11.

#### Gráfico 08



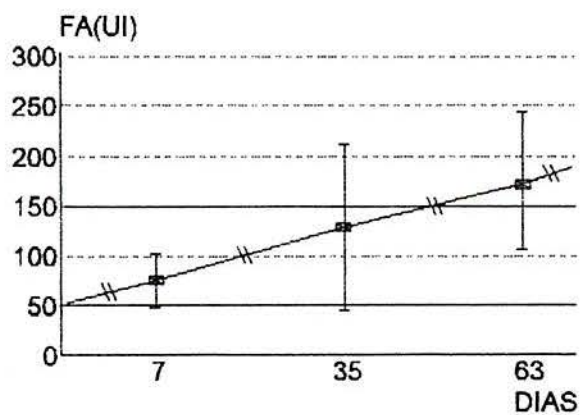
**COMPORTAMENTO DA MÉDIA DA ATIVIDADE DA  
FOSFATASE ALCALINA NOS NEONATOS DO G1**

Gráfico 09

**FOSFATASE ALCALINA (G2)**

**COMPORTAMENTO DA MÉDIA DA ATIVIDADE DA FOSFATASE ALCALINA NOS NEONATOS DO G2**

Gráfico 10

**FOSFATASE ALCALINA (G3)**

**COMPORTAMENTO DA MÉDIA DA ATIVIDADE DA FOSFATASE ALCALINA NOS NEONATOS DO G3**

## Gráfico 11

## FOSFATASE ALCALINA (G1 X G2 X G3)

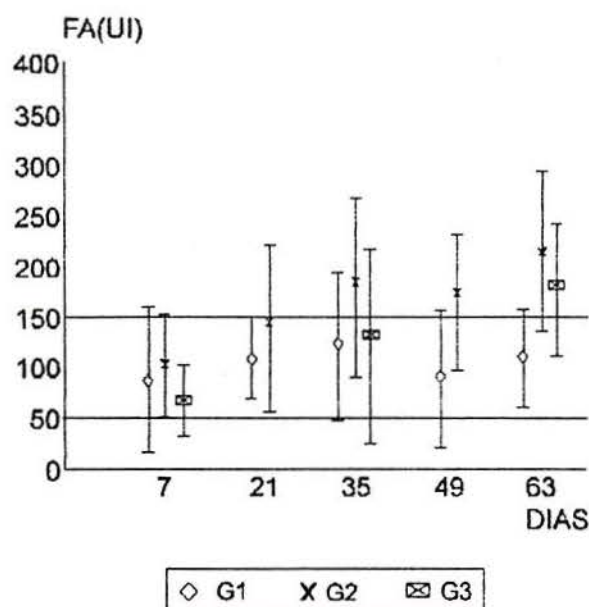


Tabela VIII

Fosfatase Alcalina (média e desvio padrão)

	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
0 - 7 dias	100,91(±59,13) (37)	103,29 (±52,56) (34)	73,25 (±29,48) (20)
14 - 21 dias	117,86 (±32,47) (37)	147,42 (±88,13) (33)	
28 - 35 dias	127,08 (±62,88) (36)	188,90 (±98,49) * (31)	128,26 (±85,49) (15)
42 - 49 dias	102,80 (±54,14) (24)	181,56 (±73,97) * (23)	
56 - 63 dias	119,86 (±41,14) (14)	223,06 (±91,04) * (17)	172,88 (±66,91) (14)

\* diferença significativa (entre os grupos I e II)

No grupo 1, o valor máximo da medida da concentração da fosfatase alcalina foi 278 UI no intervalo de 28 a 35 dias de vida; já no grupo 2, o valor máximo foi 534 UI no mesmo intervalo de tempo.

No grupo 1, nenhum neonato ultrapassou o valor de 300 UI de concentração da FA; no entanto, sete neonatos do Grupo 2 apresentaram níveis de concentração de FA superiores a 300 UI. A partir desse achado esses neonatos foram excluídos do grupo 2, porque se optou por iniciar com adição de cálcio e fósforo em sua dieta. A tabela IX apresenta as características desses pacientes.

Tabela IX

Características dos neonatos que receberam suplementação mineral por apresentarem FA superior a 300UI

Paciente	IG (dias)	PN (g)	Peso * (g)	I.I. * (dias)	D.T. * (dias)
1	203	900	1480	56	25
2	203	860	1080	19	51
3	217	740	870	30	58
4	215	970	1500	51	34
5	214	700	1570	60	28
6	231	1350	1600	25	22
7	222	1060	1610	43	21

\* Peso no início do tratamento

\* I.I. - Idade de início do tratamento

\* D.T. - duração do tratamento

**a) idade gestacional**



A idade gestacional média do grupo de neonatos para os quais se optou por adicionar fórmula acrescida de sais de cálcio e fósforo foi de 215 dias (30,5 semanas) com desvio padrão de  $\pm 10,37$  dias. A menor idade gestacional foi de 29 semanas e a maior foi de 33 semanas e 4 dias.

#### **b) Peso de nascimento**

O peso de nascimento médio dos neonatos pertencentes a esse grupo foi de 940g com desvio padrão de  $\pm 209$ g. O menor peso de nascimento foi de 740g e o maior foi de 1350g.

#### **c) Peso no início da suplementação**

Os neonatos aos quais optou-se por suplementação de sais de cálcio e fósforo tinham peso médio de 1387 ( $\pm 270$ ) gramas no início da suplementação.

#### **d) Idade de início da suplementação**

A média de idade em que os neonatos atingiram valores de fosfatase alcalina superiores a 300 UI foi de 40 dias de vida pós-natal com desvio padrão de  $\pm 14$  dias.

#### **e) Tempo de Suplementação**

O tempo médio de duração da suplementação foi de 34 dias com desvio padrão de  $\pm 14$  dias.

A seguir apresentaremos as medidas bioquímicas encontradas no grupo de sete neonatos que apresentaram medida da concentração da FA superior a 300UI e por isso receberam adição de Ca e P em suas mamadeiras.

Tabela X

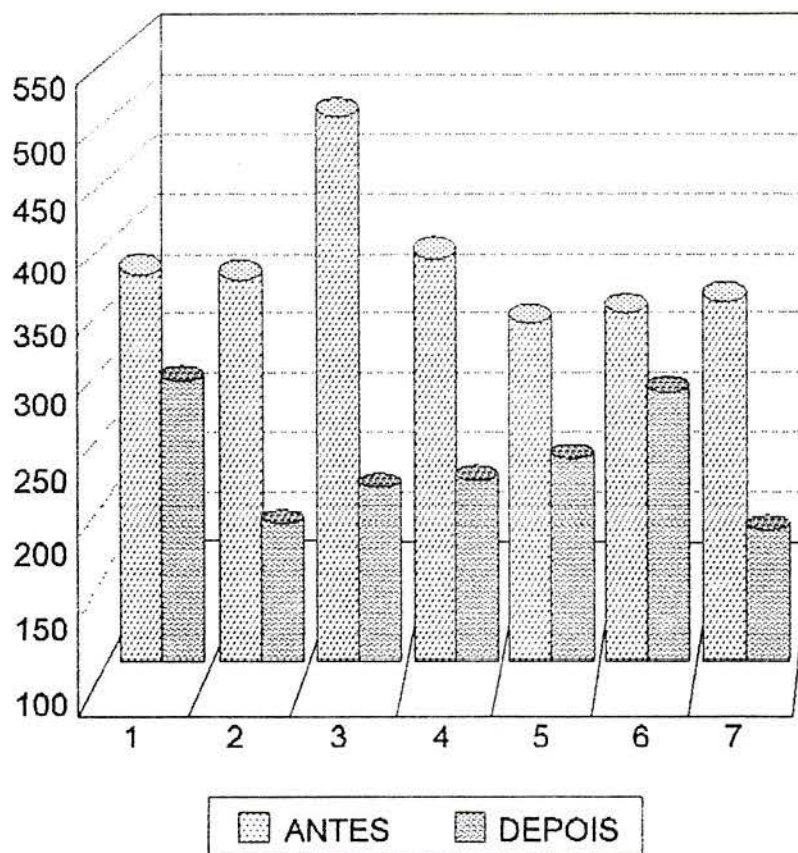
Medidas bioquímicas dos neonatos que necessitaram de suplemento mineral por apresentarem FA superior a 300UI

Nº	INÍCIO TRATAMENTO			TÉRMINO TRATAMENTO		
	Ca	P	FA	Ca	P	FA
1	9,4	5,8	392	9,9	5,2	293
2	8,5	2,4	386	7,6	6,3	156
3	9,1	3,4	530	9,2	5,8	204
4	8,6	6,5	400	9,6	4,9	210
5	8,3	5,6	350	9,8	6,4	225
6	9,3	7,5	355	8,8	6,4	280
7	8,5	5,3	360	8,0	4,8	156

Observou-se que a média da fosfatase alcalina, no início do tratamento, foi de 396,6 UI com desvio padrão de  $\pm 57,8$  UI. O maior valor de fosfatase alcalina, no início do tratamento, foi de 530 UI e o menor valor foi de 350 UI. A média da fosfatase alcalina, ao término do tratamento, foi de 217,9 UI com desvio padrão de  $\pm 49,5$  UI. O maior valor da fosfatase alcalina ao término do tratamento, foi de 293 UI, e o menor valor foi de 118 UI. (Gráfico 12)

Gráfico 12

## FOSFATASE ALCALINA



A média do cálcio sérico, no início do tratamento, foi de 9,2 com desvio padrão de  $\pm 0,5$  e o cálcio sérico médio, ao final do tratamento, foi de 8,9 com desvio padrão de  $\pm 0,8$ .

A média do fósforo sérico, no início do tratamento, foi 5,29 com desvio padrão de  $\pm 1,47$  e, ao final do tratamento, a média do fósforo foi de 5,82 com desvio padrão de  $\pm 0,73$ .

### 5.5 - Achados radiológicos

Foi realizado estudo radiológico dos ossos longos nos pacientes em que a medida da concentração da fosfatase alcalina ultrapassou 300 UI.

No grupo 1, não foi feito estudo radiológico em nenhum paciente; no entanto, no grupo 2, foi realizado Raio X em sete neonatos. Os achados radiológicos estão apresentados na tabela XI.

Tabela XI  
Achados radiológicos dos neonatos que  
apresentaram FA superior a 300UI

Nº	Achado radiológico
1	SINAIS DE OSTEOPENIA DIFUSA
2	NORMAL
3	SINAIS DE OSTEOPENIA DIFUSA
4	NORMAL
5	FRATURAS
6	NORMAL
7	NORMAL

## **VI - DISCUSSÃO**

### **6.1 - Aspectos metodológicos**

#### 6.1.1 - Casuística

De acordo com o que foi apresentado na introdução, existe um déficit de ossificação no prematuro de muito baixo peso quando não recebe quantidades adequadas de sais, de cálcio e de fósforo através da sua dieta.

Gostaríamos de frisar, em primeiro lugar, que, durante a elaboração e coleta de dados para esse estudo, não havia disponibilidade de fórmula láctea especial para prematuros em nosso meio e que esta só passou a ser utilizada há cerca de dois anos em nosso hospital.

Estruturamos nosso trabalho com uma série de critérios para inclusão e exclusão de pacientes, pelo fato de que são muitos os fatores, além da prematuridade, que podem interferir na patogenia da Doença Óssea Metabólica (DOMP) do prematuro.

A seguir discutiremos os critérios de inclusão e exclusão para seleção dos neonatos ao estudo.

Para o grupo de neonatos prematuros, estabelecemos como limite para ingresso no estudo a idade gestacional de 35 semanas, pois, a partir daí, a incidência de osteopenia decresce consideravelmente.

A escolha de neonatos com peso inferior a 1500g deve-se ao fato de que conceitualmente é considerado Recém-Nascido de Muito Baixo Peso ao Nascer aquele que nasce com peso inferior a 1500 g.

Foram incluídos os neonatos prematuros que, ao final da primeira semana de vida, fossem capazes de receber, via enteral um volume de 100 ml/kg/dia, que indiretamente demonstra uma evolução sem maiores complicações.

Foram excluídos os pacientes portadores de doença renal, cardiopatia congênita, doença genética ou hepatopatia, pois essas patologias requerem condutas especiais que podem interferir na mineralização e nos achados laboratoriais dos pacientes expostos.

Os neonatos prematuros que desenvolveram displasia broncopulmonar também foram excluídos, pois esses necessitam de restrição hídrica uso de diuréticos que favorecem a perda de cálcio e fósforo na urina. Além disso, em alguns desses neonatos utiliza-se de corticosteróides que podem causar a diminuição do conteúdo mineral.

Também excluíram-se os pacientes em que utilizou-se furosemide, pois o uso crônico de diurético resulta em aumento da excreção urinária de cálcio.

A exclusão dos neonatos que receberam nutrição parenteral prolongada deve-se ao fato de que os sais de cálcio e fósforo podem formar

complexos insolúveis, e as concentrações desses íons nas NPTs são geralmente insuficientes para satisfazerem as necessidades minerais.

A inclusão de um grupo de neonatos a termo teve como propósito a comparação dos valores bioquímicos encontrados nesses neonatos com os outros dois grupos.

Na seleção dos neonatos a termo, procurou-se incluir apenas neonatos com idade gestacional superior a 38 semanas adequados para a idade gestacional e sem complicações clínicas nos primeiros três dias de vida, evitando-se a inclusão de pacientes com fatores que poderiam alterar os achados bioquímicos.

Os neonatos a termo eram excluídos, caso apresentassem alguma complicação clínica nos primeiros três meses de vida.

#### 6.1.2 - Técnica de amostragem

As complicações e óbitos nos primeiros dias de vida dos neonatos prematuros de muito baixo peso ao nascer levaram-nos a decisão de sorteá-los para o grupo onde seriam observados, a partir do décimo dia de vida, pois, se adotássemos o sorteio no primeiro dia, correríamos o risco de perda de muitos pacientes, e a distribuição entre os grupos poderia ser prejudicada.

### 6.1.3 - Dietas utilizadas

O uso de leite materno exclusivo para os neonatos prematuros, em nossa Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, torna-se difícil pelo fato de não possuímos alojamento para a permanência contínua das mães junto aos seus bebês. Assim, na medida do possível, os prematuros receberam leite de suas mães mais fórmula láctea própria para lactentes a termo quando o leite materno era insuficiente ou inexistente.

Foi fornecido, para os neonatos que receberam suplementação, 81 mg/kg/dia de fósforo além do que era ofertado no LH ou fórmula. A literatura sugere uma provisão de Ca e P extra de cerca de 100 mg/kg/d e 50 mg/kg/d, respectivamente (18, 33,86). Harrison (49), em publicação recente, sugeriu que os neonatos prematuros MBPN deveriam receber 192 mg/kg/d de Ca e 132 mg/kg/d de P.

Revisando a literatura, observamos que as quantidades de cálcio e fósforo a serem ofertadas aos neonatos ainda não estão bem definidas, sendo assim, optamos por usar quantidades um pouco inferiores as citadas, pelas dificuldades em controlarmos a absorção e excreção desses minerais.

Somente a suplementação de cálcio pode levar a hipercalcúria e a maior excreção desse mineral. A suplementação exclusiva de P não garante o crescimento normal e a adequada mineralização óssea, devido ao déficit de Ca. Essas observações fizeram com que optássemos por adicionar os sais de cálcio e fósforo às mamadeiras oferecidas aos neonatos, tendo o cuidado de oferece-los de forma alternada pelo risco de precipitação.



## 6.2 - Resultados

Na discussão dos resultados, os grupos serão identificados como:

G1 - neonatos prematuros que receberam leite materno ou fórmula láctea para lactentes com adição de cálcio e fósforo.

G2 - neonatos prematuros que receberam a mesma dieta sem sais de cálcio e fósforo.

G3 - neonatos a termo adequados para a idade gestacional.

### 6.2.1 - Características da população

#### 6.2.1.1 - Gerais

Não encontramos nenhuma diferença estatisticamente significativa em relação ao PN, CN, IG e sexo entre os grupos G1 e G2.

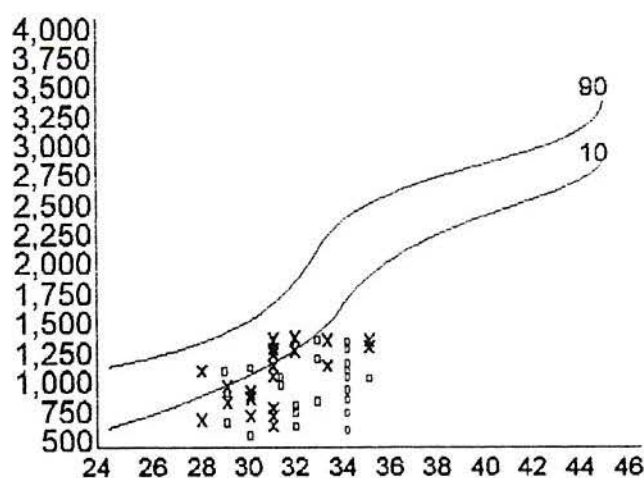
Com relação ao perfil do neonato estudado por nós, isto é, neonatos com IG média de 33 semanas, peso de nascimento médio de 1200g, comprimento de nascimento médio de 37 cm, podemos afirmar que nossos dados assemelharam-se aos de Chan e cols. (22) cujos neonatos selecionados apresentavam em média IG de 30 semanas ( $\pm$  sem) e PN 1274g ( $\pm$ 230g). No trabalho de Gross (46), a IG média foi 31 semanas e o PN 1324g.

Ào avaliarmos a distribuição da idade gestacional dos neonatos prematuros dentro de cada grupo, observamos que no G1 60% dos pacientes apresentaram IG inferior a 33 semanas e no G2 66% dos pacientes apresentaram IG inferior a 33 semanas. Isso significa que mais da metade da população com a qual trabalhamos tinha um risco superior a 50% para o desenvolvimento de osteopenia. (15,18,20)

A distribuição dos pesos de nascimento na curva de Battaglia e Lubchenco (12), mostra que, nos grupos G1 e G2 houve uma grande concentração de neonatos no percentil inferior a 10 (**gráfico 13**) isto é, foram classificados como pequenos para a idade gestacional (PIG); no G1, 66% apresentaram essa classificação; e no G2, 70% dos neonatos eram PIGs. Esses dados fazem-nos acreditar que grande parte dos RNPMBPN em nosso meio possuem retardo de crescimento intra-uterino.

### Gráfico 13

#### PESO x IDADE GESTACIONAL



DISTRIBUIÇÃO DOS RECÉM NASCIDOS SEGUNDO O PESO E IDADE GESTACIONAL NA CURVA DE CRESCIMENTO INTRAUTERINO DE BATTAGUA E LUBCHENCO, 1967

✕ **G1 - NEONATOS PREMATUROS RECEBENDO ADIÇÃO DE Ca e P**

□ **G2 - NEONATOS PREMATUROS SEM RECEBER ADIÇÃO DE Ca e P**

### 6.2.1.2 - Neonatos prematuros

Analisaremos a seguir somente os 2 grupos de neonatos prematuros (G1 X G2):

#### **a) Tempo de internação: (dias)**

Observamos que não houve diferenças no tempo médio de permanência, assim como na sua dispersão (Tabela XII).

Tabela XII

Permanência hospitalar dos neonatos prematuros

	<b>G1</b>	<b>G2</b>
<b>MÁXIMA</b>	<b>90</b>	<b>88</b>
<b>MÉDIA</b>	<b>49,6 (±16,8)</b>	<b>54,3 (±19,1)</b>
<b>MÍNIMA</b>	<b>18</b>	<b>27</b>

A alta do recém-nascido prematuro está condicionada fundamentalmente ao seu peso, que gira em torno de 2000g. Ingressando no estudo com pesos semelhantes e teoricamente saindo com o mesmo peso, é lógico pensar que a constatação acima é óbvia. no entanto, sete prematuros

do G2 tiveram seu acompanhamento encerrado ao atingir a concentração de FA superior a 300 UI, por razões éticas, decidiu-se iniciar com suplementação para os mesmos.

Esses neonatos tiveram tempo de permanência médio de 74 dias ( $\pm 14$ ), o que nos leva a supor que, se os mesmos permanecessem no G2, o tempo de permanência desse grupo seria superior ao encontrado.

A alta de todos os prematuros do estudo estava prevista para quando os mesmos atingissem 2000g. Como a idade gestacional e o peso de nascimento de cada paciente selecionado, ao ingressar no estudo, foram variados, o número de prematuros que alcançaram 90 dias de acompanhamento foi progressivamente menor, alcançando apenas 4 pacientes no G1 e 5 no G2. Para evitarmos erros de análise de amostras tão pequenas, avaliamos os resultados até os 63 dias de vida em ambos os grupos (9 semanas), já que esse tipo de análise não interferiu em nossas conclusões.

### **b) Características alimentares**

Não houve diferença entre os grupos com relação a idade de início da alimentação enteral. Também não houve diferença entre G1 e G2 quanto ao início da sucção e da alimentação oral exclusiva. Todos os neonatos de nosso estudo tiveram o início de sua alimentação antes da primeira semana de vida, indicando que os mesmos não apresentaram complicações neonatais importantes.

As taxas calóricas e protéica oferecidas aos neonatos não apresentaram diferença significativa.

A taxa protéica internacionalmente preconizada para a alimentação dos neonatos prematuros varia em torno de 2,25 até 4,5 g/kg/d (07,08,24). Os neonatos de nosso estudo receberam taxas que se mantiveram dentro dessa faixa.

Para um crescimento adequado, os neonatos prematuros necessitam de taxas calóricas que giram em torno de 100 a 130 cal/kg/d (07,08,24). Os neonatos incluídos nesse estudo receberam aporte calórico semelhante ao preconizado na literatura.

Não encontramos diferença significativa entre os grupos (G1 X G2) com relação aos volumes ofertados.

Como pudemos observar, os neonatos prematuros de ambos os grupos receberam dietas idênticas com relação aos volumes ofertados e as taxas calórica e protéica, diferindo apenas a quantidade de cálcio e fósforo recebida em cada grupo.

#### 6.2.2 - Achados bioquímicos

Comparando a variação do cálcio sérico nos grupos em cada faixa etária, verificamos que não houve diferença significativa entre os grupos 1 e 2. Em relação ao grupo 3, a medida do cálcio sérico foi significativamente maior do que nos dois outros grupos, para  $\alpha = 0,05$ ,

embora a concentração do cálcio sérico tenha se mantido nos 3 grupos, dentro da normalidade.

O cálcio sérico não apresentou variação estatisticamente significativa com relação a idade dentro de cada grupo. Em todos os casos, os neonatos mantiveram suas calcemias dentro dos valores considerados normais para a idade; no entanto, esses valores são significativamente mais baixos nos neonatos prematuros.

Não houve diferença significativa entre os grupos com relação a concentração de fósforo sérico nas diferentes idades medidas; no entanto, a média do fósforo sérico no grupo 3 tendeu a ser discretamente maior em todas as idades medidas.

A variação da concentração do fósforo sérico dentro do mesmo grupo não foi significativa, mantendo-se em todas as idades dentro dos valores considerados normais.

Vários autores relataram, como um dos achados principais da DOMP, uma deficiência de fósforo principalmente nos neonatos prematuros que receberam LMP. (02,06,53,82) Nossos resultados não confirmaram esses achados, provavelmente, porque em nosso estudo os neonatos receberam LMP suplementado por fórmula que apresenta uma oferta de fósforo discretamente maior do que no leite humano.

A manutenção dos níveis normais de cálcio e fósforo nos neonatos prematuros de baixo peso não suplementados explica-se pela

mobilização de cálcio e fósforo do osso para a manutenção dos níveis sanguíneos normais desses minerais.

Quanto a atividade da fosfatase alcalina, encontramos uma variação estatisticamente significativa relacionada a idade: nos três grupos, a média da concentração da fosfatase alcalina aos 63 dias de vida foi estatisticamente superior ao da primeira semana de vida, para  $\alpha = 0,001$ .

Esse achado confirma dados da literatura de que a fosfatase alcalina nos neonatos aumenta nas primeiras três semanas de vida, atinge um “platô” entre a quinta e a sexta semana, demonstrando um aumento na velocidade do crescimento e a partir desse momento, nos neonatos a termo, ela começa a decair. (15,40,63,64,72)

A média da atividade da fosfatase alcalina, quando comparada em G1 e G2, difere significativamente a partir do intervalo compreendido entre 28 a 35 dias ( $\pm=0,05$ ) (gráfico 11).

Quando comparamos a média da atividade da FA entre G1 e G3, elas não mostram diferenças significativas no período da primeira a quinta semana de vida.

Quando fazemos a mesma comparação com relação a G2 e G3, observamos que existe diferença significativa em todos os intervalos de tempo, mantendo-se a média da FA superior no G2.

Esses achados comprovam nossa hipótese de que os neonatos prematuros de muito baixo peso ao nascer que recebem suplementação de cálcio e fósforo em sua dieta mantém a FA semelhante a dos neonatos a termo.

Glass (40), em 1982, observou a variação da atividade da fosfatase alcalina em função da idade gestacional em 349 neonatos com IG entre 26 e 40 semanas, alimentados com LM ou fórmula e encontrou diferença significativa entre os neonatos prematuros e os a termo. Nesse estudo, Glass não interviu na dieta dos neonatos prematuros. No nosso estudo, o grupo de prematuros que recebeu intervenção, isto é, adição de sais de cálcio e fósforo as suas dietas, manteve concentrações séricas de fosfatase alcalina estatisticamente semelhantes a dos neonatos a termo. Isso indicou que o rápido crescimento alcançado pelo neonato prematuro, após a sexta semana de vida, aliado a deficiência de substrato mineral decorrente de dietas pobres em cálcio e fósforo favorecem ao aumento da atividade osteoclástica, indicada pelos níveis mais elevados de fosfatase alcalina apresentados pelos neonatos que não recebem suplementação.

Cham e cols (22) compararam o efeito do aumento da oferta de Ca e P no LM e em fórmulas na mineralização óssea. Verificaram que os neonatos com maior oferta de Ca e P apresentaram melhor velocidade de mineralização óssea, com valores de P mais elevados, menores valores de Fa, mantendo Ca, Alb e Mg em níveis normais.

Ao comparar dois grupos de neonatos, um grupo alimentado com LH e outro com fórmula para prematuros, Brooke e cols. (18)



encontraram maiores níveis de P e menores valores de FA no grupo alimentado com fórmula para prematuros. Nesse estudo, os autores concluíram que a concentração de Ca e P no LM é inadequada para o neonato prematuro e necessita ser suplementada.

Gross (46) apresentou achados semelhantes, demonstrando marcantes diferenças no P sérico e FA entre neonatos alimentados com LM e com fórmula para prematuros. Nesse estudo, Gross mostra uma relação inversa entre o P sérico e a concentração de FA.

Pettifor (79), em 1986, realizou um estudo controlado com 66 neonatos alimentados com LM e LH de Banco de Leite. Encontrou nos neonatos alimentados com LH de Banco de Leite, valores elevados de FA, menores valores de P e valores normais de Ca, com menor conteúdo ósseo mineral, demonstrando uma deficiente mineralização óssea.

Através desses estudos e com os nossos resultados, observamos que a dieta deficiente em substrato mineral apresenta um importante papel na patogênese da elevação da atividade da FA no crescimento do neonato prematuro de muito baixo peso, refletindo-se em sua mineralização óssea.

Kovar (63) sugeriu que valores de Fa 5 vezes superiores aos valores de referência para o adulto poderiam ser sugestivos de osteopenia e que valores com elevações maiores que 6 vezes são indicativos da necessidade de estudo radiológico para exclusão de raquitismo. Valores superiores a 7,5 vezes são fortemente compatíveis com Doença ativa.

Em nosso estudo, 20% dos neonatos de G2 apresentaram elevação da atividade de FA em níveis superiores a 5 vezes o limite estabelecido para o adulto, no método bioquímico utilizado por nós (60 UI), e 6% apresentaram níveis superiores a 7,5 vezes esse valor.

Se levarmos em conta apenas os neonatos com PN inferior a 1000g do G2, a ocorrência de osteopenia, relacionada aos níveis aumentados de FA, eleva-se para 64%. Esses dados assemelham-se aos encontrados na literatura que, de acordo com o centro, podem estar em torno de 57%, mostrando uma relação inversa entre desmineralização óssea e PN. (03,18,20,25)

#### **d) Neonatos com níveis de FA extremamente elevados**

Os neonatos que apresentaram atividade de FA superior a 300 UI (5 vezes o valor superior para o adulto) apresentaram as características que serão discutidas a seguir.

A idade gestacional média desses neonatos foi significativamente menor em relação a idade dos neonatos de G2 para  $\alpha = 0,05$ .

Em relação ao PN, os neonatos desse grupo apresentaram suas médias de PN estatisticamente inferiores aos dos demais neonatos do G2 para  $\alpha = 0,05$ .

É interessante observar que a idade do pico da atividade da FA, nesse grupo de pacientes, ocorreu perto dos mesmos completarem 37

semanas, com exceção de um caso em que o pico da FA ocorreu precocemente. Kovar e Mayne (63), em um estudo em 1981, demonstraram que os neonatos prematuros de muito baixo peso apresentaram o pico da atividade da FA perto do que seria o termo da gestação o que poderia representar um aumento fisiológico da atividade osteoblástica associada a mineralização óssea.

O tempo médio de internação desses pacientes foi de 74 ( $\pm 14$ ) dias, havendo diferença significativa em relação ao tempo de internação dos pacientes do G2 que foi de 54 dias. Já que a alta estava prevista para o momento em que o neonato atingisse cerca de 2000g, o tempo de permanência mais prolongado nesse grupo poderia refletir uma velocidade de crescimento mais retardada em relação aos neonatos que mantém níveis de FA adequados.

Os níveis de concentração de FA de 300 UI, ou seja, 5 vezes o valor superior para o adulto no método bioquímico utilizado, são considerados de risco, pois podem demonstrar o desenvolvimento de osteopenia. Assim, decidimos que, por motivos éticos, os sete neonatos do G2 que apresentaram concentrações da enzima superiores a esse valor necessitariam receber suplementação de sais de Ca e P em suas mamadeiras.

A seguir, discutiremos os resultados obtidos após a suplementação desse grupo de neonatos.

Com relação ao ganho de peso, antes e após a suplementação, observamos que esses neonatos apresentaram uma diferença significativa em

relação ao ganho de peso diário antes e depois de receberem adição de Ca e P as suas dietas. Devemos nos perguntar se esse maior ganho deu-se pelo fato de que esses neonatos, ao receberem adição de Ca e P, já estavam numa fase de menores complicações ou em fase de maior crescimento. Gostaríamos de frisar que esses neonatos, após receberem adição de Ca e P, aumentaram seu ganho ponderal diário em cerca de 70%.

Ao compararmos as concentrações médias da FA no início e término da suplementação, observamos que houve diferença significativa para  $\alpha = 0,05$ . As concentrações de Ca e P, antes e após a suplementação mineral, não apresentaram diferença significativa, isto é, a suplementação mineral não interferiu nas concentrações séricas desses íons.

Esses achados mostram que o aporte dietético de Ca e P interfere na concentração da FA. Um aumento na oferta desses minerais fez com que ocorresse uma diminuição significativa em seus níveis séricos. Nossos resultados concordam com outros estudos que sugerem a suplementação de Ca e P na dieta dos neonatos prematuros de muito baixo peso que não estejam sendo alimentados com fórmulas específicas para neonatos prematuros. (96,79)

Greer (42) descreveu o caso de um neonato de 970g que desenvolveu raquitismo com achados radiológicos ao atingir 16 semanas de vida e que, após a suplementação de sais de Ca e P, apresentou normalização da atividade da FA, dos achados radiológicos e do COM medido por fotoabsortometria.

Laing e cols. (67), em 1985, apresentaram um estudo controlado com 74 neonatos com PN inferior a 1500g. Usaram fórmulas com concentrações variadas de Ca e P em 4 grupos. Observaram que a adição de Ca e P reduz as evidências radiológicas de raquitismo e mantém concentrações séricas de Fa dentro do normal para a idade. Nesse estudo, Laing concluiu que a atividade da FA tem um bom valor preditivo para a detecção precoce de Osteopenia em neonatos prematuros de muito baixo peso ao nascer.

As dificuldades encontradas, relativas a interpretação dos dados referentes a concentração da FA sérica em neonatos, são, em primeiro lugar, relacionadas a metodologia bioquímica empregada para sua dosagem: devemos sempre saber qual o método utilizado e seus padrões de normalidade, já que o método de dosagem bioquímica varia de laboratório para laboratório. Em segundo lugar, ainda não estão bem estabelecidos os valores considerados normais para os neonatos prematuros; no entanto, todos os trabalhos revisados usam como referência valores de 5 vezes o limite superior da concentração da FA para o adulto, como níveis para diagnóstico de osteopenia.

Para um conhecimento mais detalhado da natureza da FA que dosamos, seria necessário obtermos a concentração da isoenzima óssea; porém, as revisões de Fishman e Moss, 1982, (31) concluem que a concentração da FA de origem óssea decresce com a idade, isto é, a isoenzima óssea praticamente está em proporção maior no período neonatal. Recentemente, Pittard (1992), após a comparação da FA total e da isoenzima

óssea, observou que seus valores variam de modo análogo nos neonatos prematuros de muito baixo peso ao nascer. (80)

### 6.2.3 - Achados radiológicos

Foi realizado estudo radiológico apenas naqueles neonatos em que a concentração da FA foi superior a 300 UI. Essa decisão foi tomada pelos seguintes motivos:

A) por questões éticas relacionadas a quantidades de radiação a que seriam submetidos esses neonatos já tão radiografadas na fase aguda de suas doenças;

B) de acordo com a literatura, os achados radiológicos são mais tardios, ocorrendo em torno da oitava e décima segunda semana de vida pós-natal;

C) por questões de custo, pois a realização de estudo radiológico de cada paciente incluído nesse estudo oneraria muito o custo da pesquisa que não recebeu nenhuma espécie de subsídio.

Sabíamos que, estabelecendo o critério acima mencionado, corríamos o risco de não detectar raquitismo naquele pequeno número de neonatos que não apresentam elevação da FA mesmo com aparecimento de seqüelas radiológicas.

No grupo estudado que realizou radiografias, observamos que 43% apresentaram sinais radiológicos compatíveis com os critérios de Koo. (58) Esses neonatos apresentaram níveis de FA superiores a 6 vezes o maior

valor de referência para o adulto (acima de 360 UI), concordando com o proposto por Kovar (63) de que níveis de atividade da FA superiores a 6 vezes o valor superior de referência para o adulto são fortemente sugestivos de raquitismo demonstrado radiologicamente.

Atkinson e cols. (05) encontraram desmineralização óssea radiologicamente demonstrada em duas de três crianças alimentadas com LMP e uma de quatro crianças alimentadas com fórmula infantil. Já Lyon e McIntosh (69), estudando RNPMBPN encontraram, com 6 semanas de vida, alterações radiológicas sugestivas de raquitismo em todos os neonatos estudados, tanto os alimentados com LMP como os alimentados com fórmula.

Sabe-se que somente após perda mineral superior a 30% do osso é que seriam detectadas alterações pelo método radiológico. (76,99)

O método mais fidedigno existente atualmente para o estudo do conteúdo ósseo mineral é a fotoabsortometria, por ser uma técnica mais sensível, quantitativa e não ser invasiva. Em nosso meio, ainda não está disponível a fotoabsortometria como método diagnóstico em neonatos.

## VII - CONCLUSÕES

Está bem descrito, na literatura, que o leite humano ou as fórmulas não específicas para prematuros são fornecem aos neonatos PMBP aporte de Ca e P na mesma proporção ao recebido intra-útero. Ainda não existem orientações precisas, com relação ao Ca e P, acerca das concentrações, proporção e até mesmo do melhor tipo de composto bioquímico a ser utilizado.

A análise de uma amostra de 91 neonatos divididos em três grupos (G1 - RNPMBPN sem suplementação; G2 - RNPMBPN com suplementação e G3 - neonatos a termo) possibilitou-nos as seguintes conclusões:

A) A atividade da fosfatase alcalina é um parâmetro bioquímico que se mostrou adequado na monitorização da DOMP. Sendo de baixo custo, não causa maiores riscos ao paciente, e de fácil obtenção, servindo como “screening” de grande valor para ser utilizado nos centros onde não estão disponíveis técnicas mais sofisticadas para a detecção da DOMP.

B) Considerando o método bioquímico utilizado, o valor de até 300 UI (correspondente a 5 vezes o valor superior para o adulto) sugere ritmo de crescimento linear adequado. Em nenhum dos neonatos que receberam suplementação, a medida da atividade da FA foi superior a 300 UI, mantendo concentrações semelhantes a dos neonatos a termo.



C) A concentração da fosfatase alcalina maior do que 6 vezes limite superior para o adulto (360 UI) mostrou ser um fator de risco para raquitismo. Encontrou-se achados radiológicos nesses casos, compatíveis com raquitismo em 43% dos casos.

D) Observou-se que os neonatos que receberam suplementação de Ca e P à sua dieta, apresentaram níveis inferiores da concentração da atividade da FA. Além disso, o grupo de RNPMBPN que apresentou níveis elevados de FA, após receber suplementação mineral teve a medida da concentração da FA diminuída em todos os casos.

## RECOMENDAÇÕES

A partir das conclusões anteriormente listadas, podemos portanto fazer as seguintes recomendações:

1) O leite humano e/ou as fórmulas lácteas não específicas para neonatos prematuros inadequadas para satisfazer as necessidades de Ca e P dos neonatos PMBP. Se esses neonatos estão sendo alimentados com LH ou fórmulas lácteas padronizadas para lactentes a termo, devem ser cuidadosamente monitorizados em relação ao desenvolvimento de DOMP.

2) Sugerimos que a suplementação do Leite Humano e/ou Fórmula Lácteas para neonatos a termo deva ser feita com Ca e P, em mamadeiras alternadas, numa concentração aproximada de 130 mg/kg/dia e 60 mg/kg/dia de Ca e P respectivamente, numa relação Ca/P de 2:1, associando-se, após o décimo dia de vida, a vitamina D.

3) A prevenção da DOMP é preferível ao seu tratamento. Assim, nós recomendamos que todos os neonatos que toleram alimentação enteral e estejam sendo alimentados com LH ou fórmulas para lactentes a termo deveriam receber suplementação de cálcio e fósforo ou usarem fórmulas específicas para neonatos prematuros.

4) Mesmo após detectada a DOMP, é possível reverter o quadro, com suplementação mineral.

## VIII - BIBLIOGRAFIA

- 001 - Abdallah VOS: *Avaliação do crescimento e estudo do Ca, P e Mg em recém nascidos de muito abaixo peso ao nascer durante os dois primeiros meses de vida.* Ribeirão Preto: USP, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 195p, 1989 (Dissertação de Mestrado).
- 002 - Alon U: *Prevention of rickets in the premature infant: The role of phosphorus.* Pediatric Nephrology Renal Disease Dynamics, Miami, Ed XVIII, 283, 1993.
- 003 - Abrams SA, Schanler RJ, Garza C: *Bone mineralization in former very-low-birth-weight infants fed either human milk or commercial formula.* J Pediatr 112:956, 1988.
- 004 - Arant BA: *Developmental patterns of renal maturation compared in human neonate.* J Pediatr 92:705, 1978.
- 005 - Atkinson SA, Radde IC, Anderson GH :*Macromineral balances in premature infants fed their own mothers milk or formula.* J Pediatr 102:, 1983.
- 006 - Atkinson SA: *Calcium, Phosphorus and Vitamin D needs of low birthweight infants on various feedings.* Acta Paediatr Scand Suppl 351: 104, 1989.
- 007 - AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, Committee on Nutrition: *Commentary on breast-feeding and infant formulas including proposed standards for formulas.* Pediatrics 57:278, 1976.
- 008 - AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, Committee on Nutrition: *Nutritional needs of low birth-weight infants.* Pediatrics 75:976, 1985.
- 009 - Ballard JL, Novak KK, Driver M: *A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants.* J Pediatr 95:769, 1979.
- 010 - Barltrop D, Oppe T: *Absorption and endogenous fecal excretion of calcium by low birthweight infants on feeds varying contents of calcium and phosphate.* Arch Dis Child 52:41, 1977.

- 011 - Barltrop D, Oppe T: *Calcium and fat absorption from a calcium-supplemented formula.* Arch Dis Child 48:496, 1973.
- 012 - Battaglia FC, Lubchenco LO: *A practical classification of newborn infants by weight and gestational age.* J Pediatr 71:159, 1967.
- 013 - Bhatia J, Fomon SJ: *Formulas for premature infants: Fate of the calcium and phosphorus.* Pediatrics 72:37, 1983.
- 014 - Benjamim HR, Gordon HH, Marples E: *Calcium and phosphorus requirements of premature infants.* Am J Dis Child 65:412, 1943.
- 015 - Bishop N: *Bone disease in preterm infant.* Arch Dis Child 64:1403, 1989.
- 016 - Borelli A: *Raquitismo.* In Setian N, Endocrinologia Pediátrica, 1. ed., São Paulo. Sarvier : 278, 1989.
- 017 - Bosley ARJ, Verrier-Jones ER, Campbell MJ: *Aetiological factors in rickets of prematurity.* Arch Dis Child 55:683, 1980.
- 018 - Brooke OG, Lucas A: *Metabolic bone disease in preterm infants.* Arch Dis Child 60:682, 1985.
- 019 - Callenbach JC, Sheehan MB, Abramson SJ et al: *Etiologic factors in rickets of very low-birth-weight infants.* J Pediatr 98:800, 1981.
- 020 - Campbell D, Fleischman AR: *Rickets of Prematurity.* Clin Perinat 15:885, 1988.
- 021 - Carey DE, Goetz CA, Morak E, Rowe JC: *Phosphorus wasting during phosphorus supplementation of human milk feedings in preterm infants.* J Pediatr 107:767, 1985.
- 022 - Chan GM, Mileur L, Hansen JW: *Effects of increased calcium and phosphorus formulas and human milk on bone mineralization in preterm infants.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 5: 4, 1986.

- 023 - Chudley AE, Brown DR, Holzman IR et al: *Nutritional rickets in very low-birth-weight infants with chronic lung disease*. Arch Dis Child 55:687, 1980.
- 024 - COMMITTEE ON NUTRITION OF THE PRETERM INFANT. *European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition*. Nutrition and Feeding of Preterm Infants. Acta Paediatr Scand Suppl 336, 1987.
- 025 - Cooke R: *Rickets in a very low-birth-weight infant*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 9: 397, 1989.
- 026 - Day GM, Chance GW, Radde IC: *Growth and mineral metabolism in very low birth weight infants*. II. Effects of calcium supplementation on growth and divalents cations. Pediatr Res 9:568, 1975.
- 027 - EhrenkranzR, Chamberlain M, Gettner P et al: *Nutritional adequacy of fortified preterm human milk in VLBW infants*. Pediatr Res 18:195A, 1984.
- 028 - EhrenkranzR: *Mineral needs of the very-low-birthweight infant*. Sem. Perinatol 13:142, 1989.
- 029 - Enk I: *Distúrbios do Metabolismo do cálcio, fósforo, sódio e potássio in Prociány R*; Cadernos de Terapêutica em Pediatria - Neonatologia. Porto Alegre, 2. ed. Ed Cultura Medica: 20, 1991.
- 030 - Ernst JA, Bull M, Rickard KA, et al: *Growth outcome and feeding practices of the very-low-birthweight infants*. J Pediatr 117:156, 1990.
- 031 - Fishman W: *Perspectives of Alkaline Phosphatase Isoenzymes*. Am J Med 56:615, 1974.
- 032 - Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH: *Epidemiologia Clínica*. Porto Alegre, 2. ed., Artes Médicas: 173, 1989.
- 033 - Fomon SJ, Zeigler EE, Vazquez HD: *Human milk and the small premature infant*. Am J Dis Child 131:463, 1977.

- 034 - Forbes GB: *Is human milk the best food for low-birthweight babies ?* *Pediatr Res* 12: 434, 1978.
- 035 - Forbes GB: *Is human milk the best food for low-birthweight babies?* *Pediatr Res* 12: 434, 1978.
- 036 - Gertner JM: *Disturbios da Homeostase do Calcio e Fosforo.* *Pediatr Clin North Am* : 1559, 1990.
- 037 - Giles MM: *Sequential Calcio e Fosforo balance studies in preterm infants.* *J Pediatr* 110:591, 1987.
- 038 - Glasgow JFT, Thomas PS: *Rachitic respiratory distress in small preterm infants.* *Arch Dis Child* 52:268, 1977.
- 039 - Glass EJ, Hume R, Hendry GMA, et al: *Plasma alkaline phosphatase activity in rickets os prematurity.* *Arch Dis Child* 57:373, 1982.
- 040 - GlorieuxFH, Salle BL, Delvin EE et al: *Vitamin D Metabolism in premature infants: Serum calcitrol values during the first five days of life.* *J Pediatr* 99:640, 1981.
- 041 - Greer FR, Steichen JJ, Tsang RC: *Effects of incresead calcium, phosphorus and vitamin D intake on bone mineralization in very-low-birth-weight infants fed formulas with polyose and medium-chain triglycerides.* *J Pediatr* 100:951, 1982.
- 042 - GreerFR, Steichen JJ, Tsang RC: *Calcium and phosphate suplements in breast milk related rickets.* *Am J Dis Child* 136:581, 1982.
- 043 - GreerFR, Lane JW, Mazess RB - *An accurate and reproducible technique for determining bone mineral content in newborn infants.* *Pediatr Res* 17:259, 1983.
- 044 - GreerFR, McCormick A: *Improved bone mineralization and growth in premature infants fed fortified own mothers milk.* *J Pediatr* 112: 961, 1988.

- 045 - Gross SJ, David RJ, Bauman L, et al: *Nutritional composition of milk produced by mothers delivering preterm*. J Pediatr 96:641, 1980.
- 046 - Gross SJ: *Growth and biochemical response of preterm infants fed human milk or modified infant formulae*. N Engl J. Med 308:373, 1983.
- 047 - Gross SJ: *Bone mineralization in preterm infants fed human milk with and without mineral supplementation*. J Pediatr 111:450, 1987.
- 048 - Guyton A: *Hormonio paratireoide, calcitonina, metabolismo do calcio, fosfato, vitamina D, ossos e dentes in textbook of Medical Physiology*. Mississipe, 8 ed., Artes Médicas: 765, 1992.
- 049 - Harrison HE: *Complications of excessive amounts of calcium in feeding premature infants*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 7:484, 1988.
- 050 - HillmanLS, Hoff N, Salmons S, et al: *Mineral homeostases in very premature infants: serial evaluation of serum 25- hydroxyvitamin D, serum minerals and bone mineralization*. J Pediatr 106: 970, 1985.
- 051 - Hillman LS, Hollis B, Salmons S, et al: *Absortion, dosage, and effect on mineral homeostasis of 25 - hydroxycholecalciferol in premature infants: comparison with 400 and 800 IU vitamin D2 - supplementation*. J Pediatr 106:981, 1985.
- 052 - Hillman LS: *Bone mineral content in term infants fed human milk, cow milk-based formula or soy based formula*. J Pediatr 113:208, 1988.
- 053 - Holland PC, Wilkinson AR, Diez J, et al: *Prenatal deficiency of phosphate; phosphate supplementation and rickets in very-low-birthweight infants*. Lancet 335:697, 1990.
- 054 - Horsman A, Ryan SW, Congdon PJ, et al: *Osteopenia in extremely low birthweight infants*. Arch Dis Child 64:485, 1989.

- 055 - Hsu HH, Chen SH, Yeh JF: *The growth status of premature infants fed with premature formulas*. J Formosaan Med Assoc 84:59, 1985.
- 056 - Hulley SB, Cumining SR: *Designing Clinical Research - an epidemiologic approach*. Baltimore, 1. ed., Williams & Wilkins: 110, 1988.
- 057 - James JR, Congdon PJ, Truscott J, et al: *Osteopenia of Prematurity*. Arch Dis Child 61:876, 1986.
- 058 - Koo SW, Fraser D, Reilly BJ, et al: *Rickets due to calcium deficiency*. N Engl J Med 297:1264, 1977.
- 059 - Koo WWK, Gupta JM, Nayanar VV, et al: *Skeletal changes in preterm infants*. Arch Dis Child 57: 7, 1982.
- 060 - Koo WWK, Antony G, Stevens LHS: *Continuous nasogastric phosphorus infusion in hypophosphatemic rickets of prematurity*. Am J Dis Child 138:172, 1984.
- 061 - Koo WWK, Tsang RC: *Mineral vitamin D and high calcium, phosphorus need for preterm infants receiving parenteral nutrition*. Pediatr Res 21:366A, 1987.
- 062 - Koo WWK, Tsang RC, Steichen JJ, et al: *Parenteral nutrition for infants: effects of high vs low calcium and phosphorus content*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 6:96, 1987.
- 063 - Kovar IZ, Mayne P, Wallis J: *Neonatal rickets in one of identical twins*. Arch Dis Child 57:793, 1982.
- 064 - Kovar I, Mayne P, Barltrop D: *Plasma Alkaline Phosphatase activity: a screening test for rickets in preterm neonates*. Lancet 308, 1982.
- 065 - Mayne P: *Plasma Alkaline Phosphatase activity in the preterm neonate*. Acta Paediatr Scand 70: 501, 1981.



- 066 - Kovar IZ, Mayne PD, Robbe I: *Hypophosphatemic rickets in the premature infant: hypocalcemia after calcium and phosphorus supplementation*. Arch Dis Child 58:629, 1983.
- 067 - Kulkarni PB, Hall RT, Rhodes PG, et al: *Rickets in very low birth weight infants*. J Pediatr 96:249, 1980.
- 068 - Laing IA, Glass EJ, Hendry GMA, et al: *Rickets of prematurity: calcium and phosphorus supplementation*. J Pediatr 106:265, 1985.
- 069 - Lewin PK, Reid M, Reilly BJ, et al: *Iatrogenic rickets in low birth weight infants*. Pediatrics 78:207, 1971.
- 070 - Lyon AJ, McIntosh N, Wheeler K et al: *Hypercalcemia in extremely low birthweight infants*. Arch Dis Child 59:1141, 1984.
- 071 - Lyon AJ, McIntosh N: *Calcium and phosphorus balance in extremely low birthweight infants in the first six weeks of life*. Arch Dis Child 59:1145, 1984.
- 072 - Lucas A, Gore SM, Cole TJ, et al: *Multicentre trial of feeding low birthweight infants: effect of diet on early growth*. Arch Dis Child 59:722, 1984.
- 073 - Lucas A, Brooke OG, et al: *High alkaline phosphatase activity and growth in preterm neonates*. Arch Dis Child 64:902, 1989.
- 074 - Markestad T, Aksnes L, Finne P et al: *Vitamina D nutritional status of premature infants supplemented with 500 IU vitamin D2 per day*. Acta Paediatr Scand 72:517, 1983.
- 075 - McIntosh N, Williams JE, Lyon AJ, et al: *Diagnosis of rickets of prematurity*. Lancet i:869, 1984.
- 076 - Miller RR, Menke JA, Menster MI: *Hypercalcemia associated with phosphate depletion in the neonate*. J Pediatr 105:814, 1984.
- 077 - Minton SD, Steichen JJ, Tsang RC: *Bone mineral content in term and preterm appropriate for gestational age infants*. J Pediatr 195:1037, 1979.

- 078 - Pereira GR, Barbosa NMM: *Controversias em nutrição neonatal*. Clin Ped Am Norte 1:69, 1986.
- 079 - Pereira GR, Zucker AH: *Nutritional deficiencies in the neonate*. Clin Perinatol 13:175, 1986.
- 080 - Pettifor JM, Stein H, Herman A, et al: *Mineral homeostasis in very low birth weight infants fed either own mothers milk or pooled pasteurized preterm milk*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 5:248, 1986.
- 081 - Pittard WB, Geddes MK, Hulsey TC, Hollis BW: *Osteocalcin, skeletal alkaline phosphatase, and bone mineral content in very birth weight infants: a longitudinal assessment*. Pediatr Res 31: 181, 1992.
- 082 - Rowe JC, Rowe DW, Horak E, et al: *Hypophosphatemia and hypocalciuria in small premature infants fed human milk: evidence for inadequate dietary phosphorus*. J Pediatr 104:112, 1984.
- 083 - Rowe JC, Carey DE: *Phosphorus deficiency syndrome in very low birth weight infants*. Pediatr Clin North Am 34:997, 1987.
- 084 - Rowe JC, Goetz CA, Carey DE, et al: *Achievement of in utero retention of calcium and phosphorus accompanied by high calcium excretion in very low birth weight infants fed a fortified formula*. J Pediatr 110:581, 1987.
- 085 - Sagy M, Birenbaum E, Balin A, et al: *Phosphate-depletion syndrome in a premature infant fed human milk*. J Pediatr 96:683, 1980.
- 086 - Schanler R: *Nitrogen and mineral balance in preterm infants fed human milks or formula*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 4:214, 1985.
- 087 - Schanler RJ, Garza C, Nichols BL: *Fortified mothers milk for very low birth weight infants: results for nutrient balance studies*. J Pediatr 107:437, 1985.

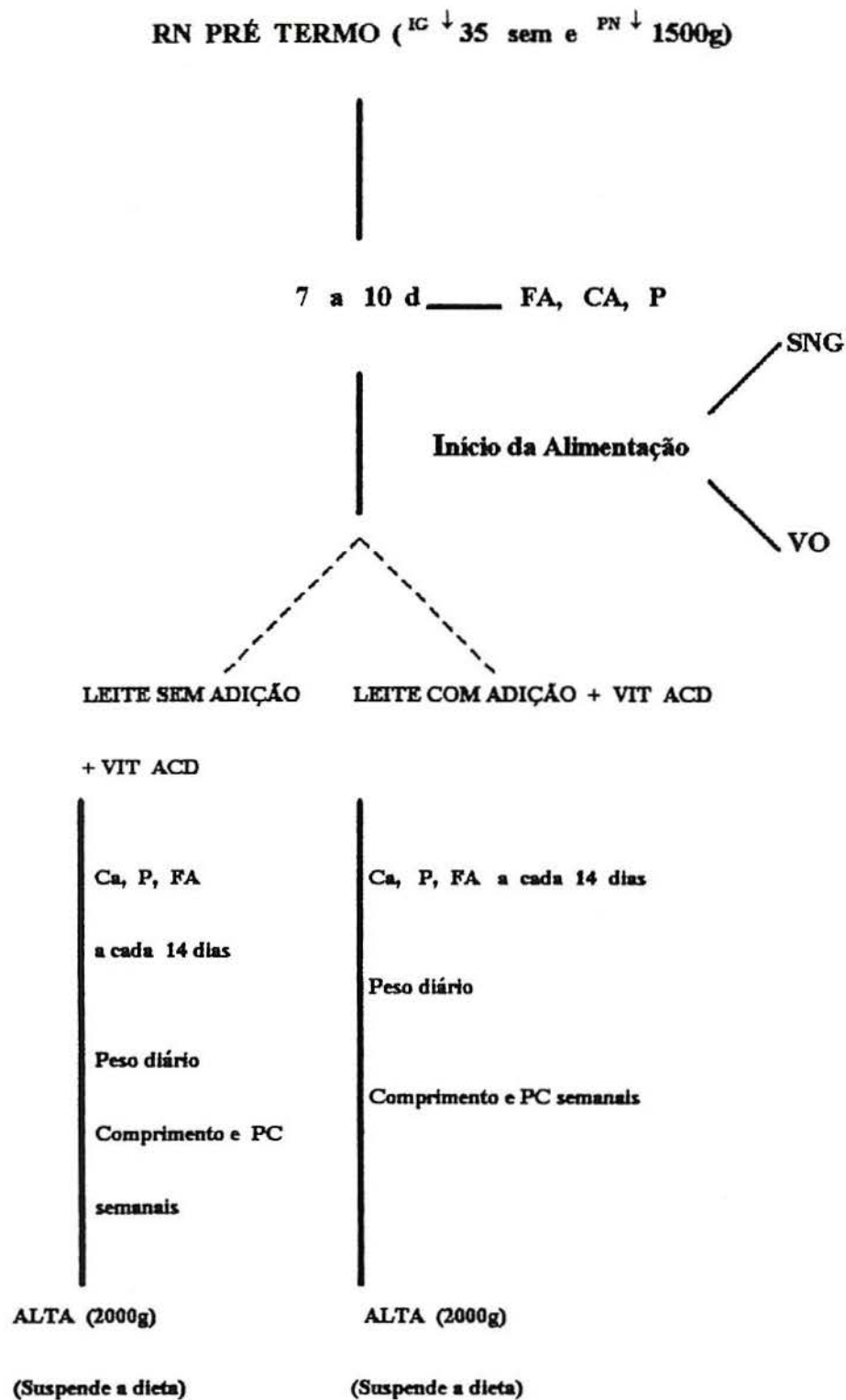
- 088 - Schanler RJ, Garza C, Nichols BL: *Fortified mothers milk for very low birth weight infants: results of macromineral balance studies.* J Pediatr 107:767, 1985.
- 089 - Schanler RJ, Abrams SA, Garza C: *Bioavailability of calcium and phosphorus in human milk fortifiers and formula for very low birthweight infants.* J Pediatr 113:95, 1988.
- 090 - Schaler RJ: *Human milk for preterm infants.* Seminars Perinatol 13:69, 1989.
- 091 - Sedman AB, Klein GL, Merritt RJ, et al: *Evidence of aluminium loading in infants receiving intravenous therapy.* N Engl J Med 312:1337, 1985.
- 092 - Senterre J, Salle B: *Calcium and phosphorus economy of the preterm infant and its interaction with vitamin D and its metabolites.* Acta Paediatr Scand 296 - (supl):85, 1992.
- 093 - Senterre J, Putet G, Salle B, et al: *Effects of vitamin D and phosphorus supplementation on calcium retention in preterm infants fed banked human milk.* J Pediatr 103:305, 1983.
- 094 - Shaw JCL: *Malnutrition of the very low birth weight preterm infants* Proc Nutr Soc 33:103, 1976.
- 095 - Shaw CL: *Evidence for defective skeletal mineralization in low birth weight infants: the absorption of calcium and fat.* Pediatrics 57:16, 1976.
- 096 - Shenai JP, Reynolds JW, Babson SG: *Nutritional balance studies in very low birthweight infants: enhanced nutrient retention rates by an experimental formula.* Pediatrics 66:233, 1980.
- 097 - Sparks JW: *Human intrauterine growth and nutrient excretion.* Sem Perinatol 8:75, 1984.
- 098 - Steichen JJ, Gratton TL, Tsang RC: *Osteopenia of prematurity: the cause and the possible treatment.* J Pediatr 96:528, 1980.

- 099 - Steichen JJ, Tsang RC, Greer FR, et al: *Elevated serum 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D concentration in low birth weight infants.* J Pediatr 99:293, 1981.
- 100 - Steichen JJ, Tsang RC: *Bone mineralization and growth in term infants fed soy-based or cow milk-based formula.* J Pediatr 110:687, 1987.
- 101 - Tsang RC, Greer FR, Steichen JJ: *Perinatal metabolism of vitamin D: transition from fetal to neonatal life.* Clin Perinatal 8:287, 1981.
- 102 - Venkataraman PS, Han PK, Tsang RC: *Stability of calcium and phosphorus in neonatal parenteral nutrition solutions.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2:640, 1983.
- 103 - Vileisis RA: *Effect of phosphorus (P) in total parenteral nutrition (TPN) infusates in premature neonates.* Pediatr Res 20:420 A, 1986.
- 104 - Younoszai MK: *Development of intestinal calcium transport, in Lebenthal E: Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy.* New York, Raven: 623, 1981.
- 105 - Walters EG, Murphy JL, Henry P, et al: *Plasma alkaline phosphatase activity and its relation to rickets in preterm infants.* Ann Clin Biochem 23:652, 1986.
- 106 - Weissheimer C: *Metabolismo do calcio e magnesio in: Filho NA, Correa MD, Manual de Perinatologia.* São Paulo, 1. ed., Medsi: 897, 1990.
- 107 - Weissheimer C: *Metabolismo do Cálcio in: Miura E: Neonatologia - Princípios e prática.* Porto Alegre, 1. ed., Artes Médicas: 161, 1991.
- 108 - Weissheimer C: *Osteopenia da Prematuridade in: Miura E: Neonatologia - Princípios e prática.* Porto Alegre, 1. ed., Artes Médicas: 166, 1991.

**A N E X O S**

---

# FLUXOGRAMA



OBS: RX ossos longos (se FA < 300UI)

CONSENTIMENTO INFORMADO

Eu, \_\_\_\_\_ responsável por  
\_\_\_\_\_ fui contactado com o  
(a) Dr.(a) \_\_\_\_\_ e fui consultado a respeito da  
participação do meu filho no trabalho cujo título é "O comportamento da fosfatase  
alcalina na dieta do RNPMBPN" em realização na Unidade de Neonatologia do  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre, cujos autores são a médica Sandra Helena  
Machado Gonçalves sob orientação do Dr. Clovis Weissheimer.

Para a participação no referido trabalho, meu filho se submeterá a coleta de  
3ml de sangue venoso a cada 15 dias para a verificação dos níveis sanguíneos de cálcio,  
fósforo e fosfatase alcalina. Os riscos dessas coletas foram-me explicados pelos autores.

Ao ser selecionado para a participação nesse estudo, meu filho será sorteado  
para receber um dos dois tipos de dieta a seguir: - Leite materno ou Nanon ou a mesma  
dieta anterior acrescida de sais de cálcio e Fósforo. Os autores explicaram-me os riscos  
e benefícios do uso dessa suplementação mineral.

O objetivo desse trabalho é a prevenção de uma patologia, a Doença Óssea  
Metabólica da Prematuridade, que pode acometer cerca de 10% dos recém-nascidos  
prematuros nascidos com peso inferior a 1500g.

Os neonatos participantes do trabalho poderão ser acompanhados no  
Ambulatório de Pediatria até os 24 meses de idade com consultas agendadas pelos  
autores.

Os autores discutiram comigo todas as etapas e objetivos do estudo no qual  
meu filho terá participação. Explicaram os riscos na coleta dos exames necessários e as  
complicações que podem surgir da administração da dieta. Os autores colocaram-se a  
disposição para sanar qualquer dúvida que surgir com relação a participação do meu  
filho neste estudo durante sua internação nesse Hospital.

Após todas as explicações, concordo com a participação do meu filho nesse  
trabalho.

DATA \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura de um dos autores





# ANEXO 04

## FOSFATASE ALCALINA DOS NEONATOS A TERMO

Nº \_\_\_\_\_ NOME: \_\_\_\_\_ PRONT: \_\_\_\_\_  
DATA DO NASCIMENTO: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_  
PN: \_\_\_\_\_ COMP: \_\_\_\_\_ PC \_\_\_\_\_ APCAR: \_\_\_\_\_  
COR: \_\_\_\_\_ IG \_\_\_\_\_ CLASSIF.: \_\_\_\_\_

OBSERVAÇÃO: \_\_\_\_\_

DATA	PESO	COMP	PC	DIETA	Ca	P	F.A.	OSERV

INTERCORRÊNCIAS:

### Consentimento:

Concordo com a participação de meu filho \_\_\_\_\_ na pesquisa sobre níveis de fosfatase alcalina em Recém-nascidos a termo, com o objetivo de conhecer-se os valores normais da Fosfatase alcalina no recém-nascido a termo, para detecção precoce de Raquitismo da Prematuridade. Estou ciente que meu filho terá que fazer 4 coletas de sangue (com 1 dia de vida, 15,30, 60 dias) e todos os resultados dos exames serão informados a mim.

Porto Alegre, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 1993.

\_\_\_\_\_  
Assin. da Mãe ou Pai

\_\_\_\_\_  
Assin. do Pesquisador