

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <http://www.researchgate.net/publication/280632527>

[Bone mineralization in preterm neonates receiving different parenteral intake of calcium and phosphorus. Preliminary results]

ARTICLE · OCTOBER 2007

1 AUTHOR:



[Luis Pereira-da-Silva](#)

Centro Hospitalar de Lisboa Central

86 PUBLICATIONS **160** CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Mineralização óssea em recém-nascidos pré-termo

Mineralização óssea em recém-nascidos pré-termo com diferente suprimento parentérico de cálcio e fósforo: resultados preliminares

Ana B. Costa¹, Ana C. Moreira¹, Luís Pereira-da-Silva², Lino Mendes¹

¹ Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa • Dietética

² Centro Hospitalar Lisboa – Zona Central • Hospital Dona Estefânia, Unidades Cuidados Intensivos Neonatais

Correspondência: anabritocosta@gmail.com

Resumo

Introdução: Os recém-nascidos pré-termo estão em risco acrescido de desenvolver osteopénia, pela dificuldade no suprimento parentérico de aporte mineral suficiente. Existe uma grande amplitude de doses de cálcio e fósforo recomendadas para estes recém-nascidos por via parentérica, havendo também um elevado risco de precipitação mineral nestas soluções. A ultrassonografia quantitativa é um método recentemente utilizado para avaliação da mineralização óssea em recém-nascidos pré-termo.

Objectivo: Medir a mineralização óssea a recém-nascidos pré-termo submetidos a nutrição parentérica com duas doses diferentes doses de cálcio e fósforo.

Métodos: Foram incluídos recém-nascidos pré-termo (IGd≤33semanas) consecutivos, com necessidade de aporte nutricional parentérico, que foram aleatorizados para receber um aporte parentérico diário de cálcio de 40-50mg.kg⁻¹ (1,00-1,25 mmol.kg⁻¹) (grupo Convencional) ou 70-80mg.kg⁻¹ (1,75-2,00mmol.dl⁻¹) (grupo Alta). Foi mantida a razão mássica Ca:P de 1,7:1 nos dois grupos. Foram efectuadas medições semanais por ultrassonografia quantitativa no ponto médio da tíbia, até serem atingidas as 40 semanas de idade de gestação corrigida. Estabeleceu-se um outro grupo (Controlo) referente apenas à mineralização óssea na primeira semana de vida de recém-nascidos (IGd≤40 semanas), para reflectir a mineralização intrauterina.

Resultados: Foram incluídos 19 recém-nascidos (grupo Convencional=7, grupo Alta=12), com (média±DP) IG 30,4±1.9semanas e peso à nascença 1360±400g. Os recém-nascidos incluídos no grupo convencional apresentaram uma mineralização óssea significativamente inferior à dos

controles, o que não ocorreu quando comparados os grupos alta e controlo (para as 32 semanas de idade de gestação corrigida). Os recém-nascidos do grupo Convencional apresentaram ainda mineralização óssea significativamente mais baixa na terceira semana pós-natal, comparativamente com o grupo Alta ($p=0,030$).

Conclusões: A manter-se a tendência, talvez haja um efeito benéfico de uma dose parentérica mais elevada de cálcio e fósforo na mineralização óssea de RNs pré-termo sem o risco de nefrocalcinose. A mineralização óssea intrauterina parece ser superior à do recém-nascido submetido a nutrição parentérica sem manipulação do seu aporte mineral; no entanto, a utilização de soluções parentéricas enriquecidas em minerais ósseos parece provocar uma mineralização óssea semelhante à adquirida no útero.

Palavras chave: mineralização óssea, ultrassonografia quantitativa, nutrição parentérica, recém-nascidos pré-termo, cálcio e fósforo

Abreviaturas

MO, mineralização óssea

DEXA, *dual energy X-ray absorptiometry* (densitometria bifotónica)

IG, idade gestacional

NP, nutrição parentérica

RN, recém-nascido

SOS, *speed of sound* (velocidade de transmissão de ultrassons)

UQ, ultrassonografia quantitativa

Introdução

Os recém-nascidos (RN) pré-termo têm um risco acrescido de doença óssea metabólica, relativamente aos de termo, principalmente pelos baixos aportes de cálcio (Ca) e fósforo (P) a que estão sujeitos no período pós-natal imediato. Esse risco está inversamente relacionado com o peso à nascença.¹ Podem ocorrer fracturas espontâneas em aproximadamente 10-20% dos RNs de muito baixo peso (<1500g) com idades gestacionais (IG) inferiores a 33 semanas.²⁻⁵

A osteopénia da prematuridade ocorre quando o conteúdo mineral ósseo pós-natal de um RN pré-termo é significativamente inferior ao de um feto ou RN de igual tamanho ou IG.⁶⁻⁹ O conteúdo mineral ósseo pode estar reduzido em 50% dos RNs pré-termo com IGd≤33 semanas, relativamente aos de termo, às mesmas semanas de IG corrigida.¹⁰

A maioria dos RNs de muito baixo peso não tolera nutrição exclusivamente por via entérica nos primeiros dias de vida, pelo que esta deve ser complementada parcial ou totalmente por nutrição parentérica (NP). Existem vários factores que influenciam a solubilidade do Ca e P nas soluções de NP; estes devem ser conjugados de forma a não permitir a precipitação destes sais nas soluções de NP.^{11,12} Desta forma, é impossível fornecer por via parentérica um aporte mineral semelhante ao que é transmitido no terceiro trimestre de gestação (período em que é fornecido o maior aporte de Ca ao feto). Sendo os aportes de Ca e P supridos pela NP significativamente inferiores aos recebidos pelo feto durante o terceiro trimestre de gestação, os RNs pré-termo têm um grande risco de desenvolvimento de osteopénia da prematuridade.^{13,14} Existe um grande espectro de recomendações para as doses de Ca e P em soluções de NP destinadas a RNs pré-termo, podendo variar entre 40 mgCa.kg⁻¹ (1,00 mmolCa.kg⁻¹)¹⁵ e 90 mgCa.kg⁻¹ (2,25 mmolCa.kg⁻¹)¹⁶. A razão Ca:P em soluções parentéricas de 1.7:1 (mg) (razão molar de 1.3:1) parece ser óptima para a mineralização óssea (MO).¹⁶⁻¹⁸

Foi relatada uma elevada incidência de nefrocalcinose em RNs de muito baixo peso mantidos em NP.¹⁹

É necessário eleger métodos de rastreio que permitam identificar os RNs em risco de osteopénia e os que requerem intervenção clínica. Os testes laboratoriais não são indicadores fiáveis, uma vez que a MO não se correlaciona com a fosfatase alcalina ou com o fosfato sérico.^{6,20} A densitometria bifotónica (*dual-energy X-ray absorptiometry* – DEXA) é considerada o método padrão para avaliar a MO, e tem sido utilizada para medir o conteúdo mineral ósseo em RNs.²¹⁻²⁴ No entanto, este método apresenta algumas limitações, tais como: equipamento dispendioso e de difícil transporte, utilização de radiações elevadas, difícil de realizar à cabeceira do paciente, sendo necessária a sua imobilização total,

sedação e transporte para fora da unidade de cuidados intensivos neonatais (UCIN).²⁵⁻²⁷

Recentemente foi padronizada a ultrassonografia quantitativa (UQ) para avaliar a MO em RNs^{26,28-41}, apresentando as vantagens de ser um método menos dispendioso, rápido, ter equipamento portátil, não invasivo e sem recurso a radiações.^{26,29,31,34,38,39} Os locais eleitos para a medição em RNs pré-termo em estudos anteriores têm sido: o rádio, o úmero e a tíbia.^{25,26,29,34,40,41}

Este estudo foi desenhado para verificar se um maior suprimento parentérico de Ca e P (relativamente ao praticado habitualmente, nomeadamente na UCIN do Hospital Dona Estefânia: 40-50 mg.kg⁻¹.dia⁻¹) melhora a MO de RNs pré-termo com IGd≤33 semanas, avaliada por UQ.

Métodos

Entre Fevereiro e Setembro de 2006 foram incluídos RNs pré-termo consecutivos com IGd≤33 semanas internados na UCIN do Hospital Dona Estefânia, com necessidade de aporte nutricional parentérico. Foram excluídos os RNs que apresentassem malformações congénitas *major*. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital Dona Estefânia. Foi requerido o consentimento livre, informado e esclarecido aos pais ou representante legal.

Os RNs foram aleatorizados por dois grupos de intervenção recebendo diferentes protocolos de NP apenas e só no que respeita ao seu aporte mineral: Grupo Convencional: soluções parentéricas utilizadas na UCIN com aporte diário de Ca entre 40 e 50 mg.kg⁻¹ (1,00-1,25 mmol.kg⁻¹)¹⁵, e outros macronutrientes, electrólitos e vitaminas de acordo com recomendações recentes praticadas na unidade¹⁷; Grupo Alta: soluções parentéricas com um aporte diário de Ca entre 70 e 80 mg.kg⁻¹ (1,75-2,00mmol Ca.kg⁻¹.d⁻¹), de acordo com recomendações recentes¹⁶, o que representa aproximadamente mais 70% do aporte de Ca suprido nas soluções convencionais. A razão de Ca:P de 1,7:1 (mg) (razão molar de 1,3:1) foi constante nos dois grupos.¹⁷⁻¹⁹ Assumindo que o conteúdo mineral ósseo nos primeiros dias de vida reflecte a MO adquirida no período intrauterino, foi incluído um grupo controlo de RNs (IGd≤40semanas), cujas medições foram apenas efectuadas na primeira semana de vida (Grupo C). Os RNs pré-termo incluídos nos grupos de intervenção foram, durante a primeira semana de vida e antes de receberem aportes significativos de Ca e P por NP, simultaneamente controlos dos RNs que atingiam a mesma IG corrigida.

Dados antropométricos e nutricionais. Os dados antropométricos e os dados sobre os aportes nutricionais foram recolhidos semanalmente desde a primeira semana de vida até às 40 semanas de IG corrigida ou até à alta clínica

do RN. A IG foi calculada através da data da última menstruação da mãe. Foram registados o peso, comprimento e perímetro cefálico (PC) à nascença e o peso no momento da medição por UQ. O peso foi medido com uma precisão de 10g, o comprimento, PC e comprimento da tibia foram medidos com uma precisão de 1mm por paquímetro Omnisense® (Sunlight Medical Ltd., Israel).

Medições da MO por UQ. Foi utilizada uma sonda adequada para medições da MO em RNs pré-termo (Sunlight Omnisense 7000P, Sunlight Medical, Israel) que permite avaliar a velocidade de transmissão de ultrassons no osso (*speed of sound* – SOS). Foi eleito como local de medição o ponto médio da tibia, uma vez que permite a obtenção de resultados fiáveis e com elevado grau de precisão.²⁶ Este equipamento foi aprovado para medições em RNs pré-termo pelo Food and Drug Administration (P990035)⁴² e a sua precisão e exactidão já foi estudada em RNs de muito baixo peso.²⁵ Foi utilizada a sonda “CS” (*cortex small*), adequada para medições na tibia de RNs pré-termo (Sunlight Medical Inc. Somerset, NJ), avaliando o SOS a uma profundidade de 2,8cm perpendicularmente ao osso, utilizando uma transmissão ultrassónica com 1,25MHz de frequência. O ponto médio da tibia foi determinado de acordo com o procedimento tomado por Nemet *et al.* (2001)²⁹ e Pereda *et al.* (2003)³¹. Uma vez que estudos anteriores^{13,24,34,38,40} não encontraram diferenças significativas entre o SOS medido na tibia esquerda e direita, este critério não foi considerado no momento das medições. A verificação da qualidade do sistema foi feita antes do início de qualquer medição.

A varredura do osso pela sonda de UQ foi feita de acordo com os procedimentos de Nemet *et al.* (2001)²⁹ e Pereda *et al.* (2003)³¹. O equipamento apresenta um resultado de SOS após três resultados estatisticamente consistentes (coeficiente de variação inferior a 1,2%).

Todas as medições foram efectuadas pelo mesmo operador treinado para o efeito, sendo a variabilidade intra-observador de 0,54% (utilizando a sonda CS para medições na tibia). De acordo com o fabricante, a precisão do equipamento é 0,25-0,50%.

Rastreio de nefrocalcinose. Antes da alta clínica, todos os RNs incluídos nos grupos em estudo foram submetidos a um rastreio de nefrocalcinose no Serviço de Radiologia do Hospital Dona Estefânia, utilizando um equipamento de ultrassonografia convencional Siemens Antara com uma sonda VFX 9-4.

Análise estatística. O tratamento estatístico foi feito utilizando o SPSS (versão 13.0). A comparação das diferenças entre o SOS de RNs com parâmetros antropométricos distintos e entre os diferentes grupos de intervenção, foi feita recorrendo a testes não paramétricos (Mann-Whitney). Utilizou-se a correlação bivariada para a determinação dos coeficientes de correlação de Pearson e de Spearman entre

os valores de SOS e IG, peso, aportes nutricionais e grupo de intervenção. Foi considerado o nível de significância $p=0,05$.

Resultados

Foram incluídos no estudo 19 RNs pré-termo, 8 do género feminino e 11 do género masculino, com (média±DP) IG 30,4±1,9 semanas, peso à nascença 1360±400g, comprimento à nascença 39,7±3,5cm, PC à nascença 27,6±2,4cm.

O grupo Convencional ficou constituído por 7 RNs, o grupo Alta por 12 e o grupo Controlo por 19 RNs. Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos de intervenção no que respeita ao género, IG (30,1±1,9 vs. 30,7±2,0 semanas), peso à nascença (1410±390 vs. 1330±440g), duração da NP (11,0±5,8 vs. 10,4±8,5 dias) e SOS na primeira medição (2922,57±110,4 vs. 2957,08±103,3 m.s⁻¹) (Tabela 1).

Medições da MO por UQ. O método de UQ foi utilizado com sucesso para avaliação do SOS em todos os RNs. A idade dos RNs na primeira medição foi 3,4±2,5dias. À nascença não foram encontradas diferenças no SOS entre o género masculino (SOS=2936,91±95,0m.s⁻¹) e feminino (SOS=2954,62±122,0m.s⁻¹) ($p=0,726$). A análise da evolução dos valores de SOS em cada grupo de intervenção sugere que existem diferenças significativas entre eles na terceira medição de UQ, sendo os valores mais elevados no grupo Alta ($p=0,030$) (Tabela 2). Após a terceira medição, os valores de SOS voltam a ser semelhantes entre os dois grupos (Tabela 2). Após a nascença, os valores de SOS diminuem nos RNs do grupo Convencional; no entanto, no grupo Alta, verifica-se um aumento destes valores no período pós-natal (Figura 1).

SOS do osso e IG corrigida. Os RNs foram agrupados de acordo com a IGc e foi feito um estudo comparativo entre

Tabela 1 – Comparação entre os RNs dos dois grupos de intervenção

	Grupo Convenc. (n = 7)	Grupo Alta (n = 12)	P* (n = 19)	Total
Género (m/f)	3 / 4	8 / 4	0,491	11 / 8
Peso à nascença (kg)	1,410±0,390	1,330±0,440	0,696	1,360±0,4
Comp à nascença (cm)	39,5±2,6	39,8±4,1	0,859	39,7±3,5
PC à nascença (cm)	27,2±2,1	27,8±2,6	0,334	27,6±2,4
IG (semanas)	30,1±1,9	30,7±2,0	0,523	30,4±1,9
Duração da NP (d)	11,0±5,8	10,4±8,5	0,865	10,61±7,4
SOS 1ª medição (m.s ⁻¹)	2922,57±110,4	2957,08±103,3	0,502	2944,37±104,3

* – Grupo Convencional vs. Grupo Alta

Tabela 2 – Comparação da evolução do SOS no período pós-natal entre os dois grupos.

Semana pós-natal	SOS (m.s ⁻¹)		p*	SOS (m.s ⁻¹) Total
	Grupo Convenc.	Grupo Alta		
1	2922,57±110,4	2957,08±103,3	0,340	2944,37±104,3
2	2918,86±65,2	2963,27±131,3	0,267	2946,00±271,3
3	2804,86±84,8	2982,11±137,1	0,030	2948,31±120,3
4	2886,00±45,0	2973,57±174,0	0,152	2947,30±143,1
5	2817,50±38,9	2949,60±155,3	0,122	2911,86±148,7
6	2893,00±130,1	2972,00±178,9	0,282	2940,40±110,2

* – Grupo Convencional vs. Grupo Alta

os RNs em estudo e os controlos às mesmas semanas de IGc. Os valores de SOS dos RNs com 31 semanas de IGc foram inferiores aos obtidos nos controlos, para os dois grupos de intervenção. Quando os RNs atingem as 32 semanas de IGc, apenas os RNs incluídos no grupo Convencional permanecem com valores de SOS significativamente inferiores aos controlos ($p=0,023$), não tendo sido encontradas diferenças significativas entre os RNs que receberam uma dose mais elevada de Ca e P pela NP e os RNs do grupo Controlo ($p=0,942$) (Tabela 3).

SOS do osso e parâmetros antropométricos à nascença. Não foi encontrada qualquer correlação significativa entre os valores de SOS e a IG ($r=0,078$, $p=0,751$), peso à nascença ($r=-0,181$, $p=0,457$), comprimento à nascença ($r=-0,361$, $p=0,141$), e PC à nascença ($r=0,494$, $p=0,061$). Os intervalos de confiança (IC) a 95% dos valores de SOS em função da IGc nos dois grupos de intervenção são ilustrados na Figura 2.

Os RNs dos dois grupos de intervenção foram ainda distribuídos por classes de acordo com o peso à nascença: 500-990g ($n=6$), 1000-1490g ($n=7$), e 1500-2000g ($n=6$). Os valores de SOS dos RNs com peso à nascença de 500-990g foram superiores aos observados na classe de 1000-1490g. No entanto, não foram encontradas diferenças

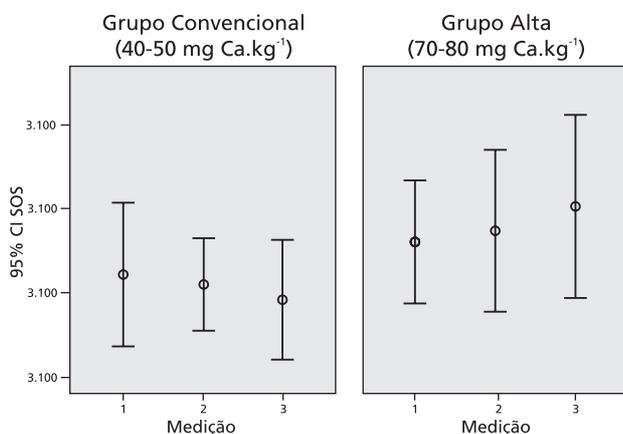


Figura 1 – IC 95% para a média do SOS ao longo das medições entre os dois grupos

Tabela 3 – Comparação entre os grupos de intervenção e controlo à 31ª e 32ª semana de IGc

		Média ± DP	Teste	p
31sem	Grupo Convencional (n=4)	2882,5±33,7	Convencional vs. Controlo	0,010
	Grupo Alta (n=3)	2826,0±82,0	Alta vs. Controlo	0,023
	Grupo Controlo (n=6)	2989,7±75,0		
32sem	Grupo Convencional (n=5)	2864,0±49,6	Convencional vs. Controlo	0,023
	Grupo Alta (n=6)	2953,5±141,2	Alta vs. Controlo	0,942
	Grupo Controlo (n=5)	2948,4±63,1		

significativas quando se considerou a IG (Figura 3A). Os valores de SOS são superiores à medida que a IG aumenta em cada classe de peso à nascença, sendo a correlação mais evidente no grupo de 500-990g ($r=0,543$), mas não significativa ($p=0,068$). Quando é comparado o SOS com o peso à nascença (agrupado por IG) verifica-se uma correlação inversa entre as variáveis (26,0-28,9 semanas $r=-0,290$ $p=0,416$; 29,0-30,9 semanas $r=-0,396$ $p=0,161$; 31,0-33,0 semanas $r=-0,280$ $p=0,142$), mas sem significado estatístico (Figura 3B).

Comparando os diferentes grupos de intervenção classificados por peso à nascença, encontra-se uma correlação positiva com os valores de SOS, sendo a mais forte para os RNs com maior peso à nascença ($r=0,391$), apesar de não ser significativa ($p=0,059$) (Figura 4).

Aportes de Ca e P e SOS do osso. Os aportes parentéricos de Ca e P por kg de peso corporal foram mais elevados nos RNs do grupo Alta, relativamente aos do grupo Convencional ($p<0,001$). No entanto, os aportes totais de Ca e P foram semelhantes entre os dois grupos de intervenção (durante a NP e após terminar a NP).

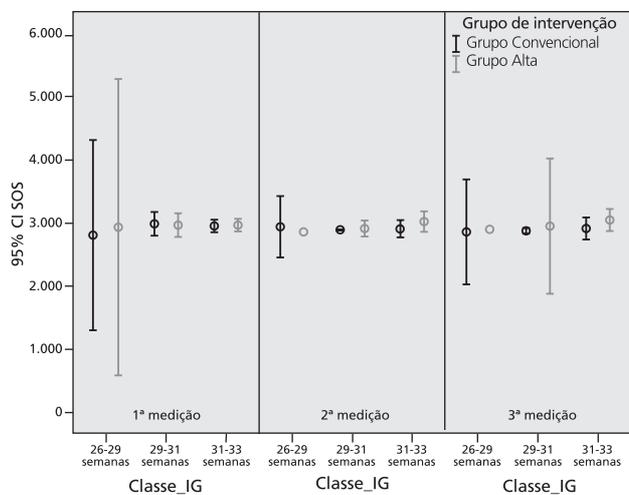


Figura 2 – IC 95% para a média do SOS nos dois grupos (convencional e alta) de RNs com diferentes IG (primeiras 3sem de vida)

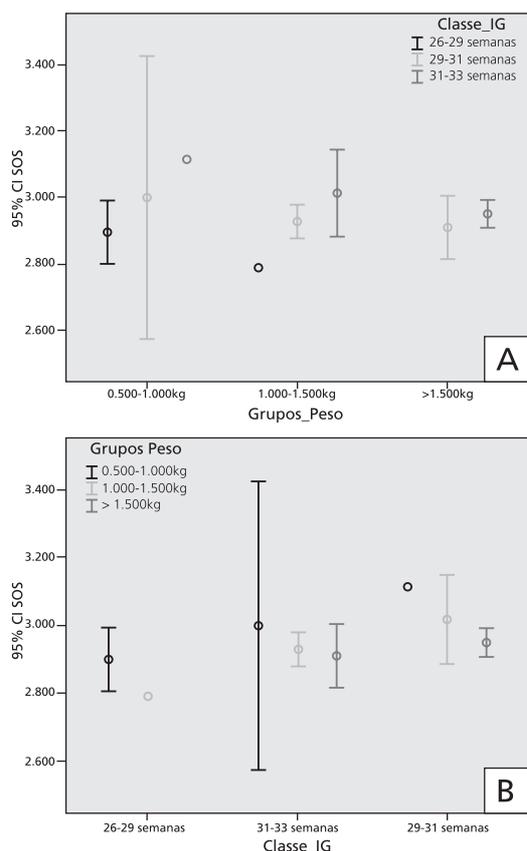


Figura 3 – IC 95% para a média do SOS em RNs com IG diferente (A – IC 95% para a média do SOS em RNs agrupados por IG com diferentes classes de peso; B – IC 95% para a média do SOS em RNs agrupados por peso com diferentes classes de IG)

Não foi encontrada correlação forte entre a MO e os aportes de Ca e P. No entanto, observa-se um aumento da correlação ao longo das medições, sendo que, na terceira medição, o coeficiente é significativo (1ª: $r=0,097$, $p=0,692$; 2ª: $r=0,151$, $p=0,550$; 3ª: $r=0,488$, $p=0,050$) (Tabela 4).

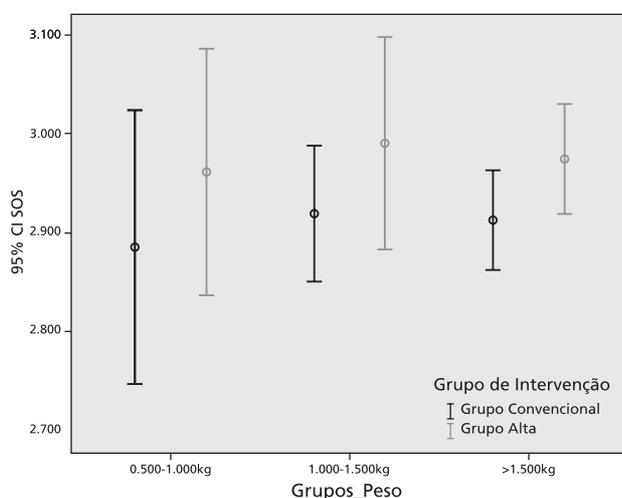


Figura 4 – IC 95% para a média do SOS entre RNs com diferentes pesos à nascença nos dois grupos de intervenção

Tabela 4 – Correlações entre SOS, parâmetros antropométricos à nascença, IG, e Ca e P parentéricos

		<i>r</i>	<i>p</i>
SOS 1ª semana vs.	Comprimento*	-0,361	0,141
	Perímetro Cefálico*	-0,494	0,061
	Peso*	-0,181	0,457
Grupo Convencional/Alta vs.	SOS medição 1	0,097	0,692
	SOS medição 2	0,151	0,550
	SOS medição 3	0,488	0,050
Classe IG vs.	SOS 1ª semana	0,078	0,751
	SOS 2ª semana	0,160	0,526
	SOS 3ª semana	0,440	0,088

* – À nascença

Quando os RNs são distribuídos por classes de IG, observa-se que os de maior IG têm valores de SOS superiores (excepto para a segunda medição dos RNs da classe de IG 26-29 semanas) (Tabela 4).

Aporte energético e proteico e SOS do osso. Os aportes energético e proteico foram semelhantes entre os dois grupos de intervenção (durante e após NP).

Parece existir uma correlação forte entre o aporte proteico total e os valores de SOS, sendo que, na quinta medição, foi registado o valor de $r=0,534$ (Tabela 5).

Nefrocalcinose. Não foi verificada a presença de nefrocalcinose em nenhum dos RNs em estudo, dos dois grupos de intervenção.

Discussão

Este estudo reforça as indicações de outros autores de que a UQ é um método passível de utilização em RNs pré-termo com sucesso e níveis de precisão adequados às medições.^{25,26} A tíbia foi o local eleito para as medições, uma vez que é de fácil acesso, tem pouco tecido circundante, minimiza a agressão ao RN, e trata-se dum dos primeiros

Tabela 5 – Correlação entre aportes nutricionais e SOS ao longo das medições

Semana pós-natal	*	NP		Total	
		Energia (kcal.kg ⁻¹ .d ⁻¹)	Proteína (g.kg ⁻¹ .d ⁻¹)	Energia (kcal.kg ⁻¹ .d ⁻¹)	Proteína (g.kg ⁻¹ .d ⁻¹)
1	<i>r</i>	0,469	0,473	0,428	0,409
	<i>p</i>	0,091	0,088	0,111	0,130
2	<i>r</i>	-0,068	0,095	-0,100	-0,035
	<i>p</i>	0,885	0,840	0,694	0,891
3	<i>r</i>	-0,071	-0,352	0,292	0,216
	<i>p</i>	0,955	0,771	0,272	0,421
4	<i>r</i>	**	**	0,163	0,481
	<i>p</i>			0,652	0,159
5	<i>r</i>	**	**	0,155	0,534
	<i>p</i>			0,740	0,217

* – Coeficiente de correlação (*r*) e a sua significância (*p*)

** – Sem dados suficientes (apenas 2 RNs se mantêm em NP)

centros ossificados durante a gestação (o que é extremamente útil para a avaliação da MO em RNs muito prematuros).⁴³ Para além da MO, a UQ mede ainda outras propriedades do osso, como sendo a elasticidade, espessura do córtex e micro-arquitectura, promovendo, assim, uma visão mais completa e pormenorizada do tecido ósseo.^{44,45} Apesar do DEXA ser considerado o método padrão para avaliação do conteúdo mineral ósseo, apresenta várias limitações, uma vez que a MO e o crescimento do osso são variáveis que não evoluem obrigatoriamente no mesmo sentido e em igual proporção⁵, o que limita a sua utilização em RNs pré-termo²⁶. De facto, o valor da MO proveniente do DEXA é resultado da densidade óssea aparente (g.cm^{-2}) e não resulta da densidade óssea por volume (g.cm^{-3}). Uma vez que o crescimento do osso ocorre de forma tridimensional nos RNs, a densidade óssea aparente não pode reflectir as alterações tridimensionais que ocorrem no osso.^{5,46} A utilização da UQ nestes RNs em desenvolvimento esquelético é, portanto, preferencial. Tem sido demonstrado um maior valor preditivo para a ocorrência de fracturas ósseas com a UQ, relativamente ao DEXA.⁴⁷

No presente estudo não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos de intervenção no que se refere aos valores de SOS na primeira medição, o que demonstra a semelhança entre a MO intrauterina dos RNs de ambos os grupos.

À terceira semana pós-natal verificou-se uma MO significativamente inferior nos RNs que recebiam menor aporte parentérico de minerais, relativamente aos que receberam doses superiores. Prestridge *et al.*⁴⁸ também descreveram uma maior retenção mineral óssea em RNs pré-termo que receberam $1,6\text{mmol.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$ de Ca por NP, comparativamente com os que receberam doses mais baixas. As diferenças na MO entre os dois grupos ocorrem quando estes já não estão a receber exclusivamente NP, o que sugere que um aporte precoce de minerais por via parentérica promove efeitos tardios na MO dos RNs, o que já foi relatado por outros autores como "efeito memória"^{34,48}. No entanto, são necessários estudos a logo prazo para avaliar a baixa MO em RNs que receberam baixas doses de Ca e P pela NP.

As diferenças verificadas entre a MO dos dois grupos de intervenção são atenuadas depois da terceira semana pós-natal, quando o aporte dos RNs já não é exclusivamente parentérico e, conseqüentemente, estão submetidos ao mesmo protocolo de nutrição entérica, que, provavelmente, permite uma MO semelhante, já que estão pré-dispostos a atingir os valores apropriados para o percentil ("catch up").²⁹ A ausência de diferenças significativas na MO após a terceira medição podem, ainda, ser explicadas pela redução significativa da amostra nos dois grupos de intervenção, pela alta clínica dos RNs da unidade. Na quinta e sexta medições, são verificados desvios padrões muito superiores aos determinados nas medições anteriores, o que é explicado pela redução do número de RNs em estudo.

Vários autores descrevem fortes correlações entre os parâmetros da UQ e a IG e parâmetros antropométricos em RNs. No entanto, há um menor número de estudos com RNs pré-termo, relativamente aos de termo, cuja actividade física pré-natal mais prolongada (movimentos contra a parede intrauterina) favorece uma maior MO.^{26,28,31,47,48} No presente estudo os parâmetros da UQ não estão correlacionados com os parâmetros antropométricos à nascença, o que pode ser explicado pela dimensão da amostra; facto que sugere a continuidade do estudo para que seja aumentada amostra.

De acordo com estudos anteriores, a MO dos RNs submetidos a aportes minerais convencionais pela NP decresceu no período pós-natal.⁴⁸ Nos RNs pré-termo, o aporte mineral insuficiente, comparativamente com os elevados aportes intrauterinos, pode resultar em baixos níveis de formação óssea,^{46,50} o que pode explicar o decréscimo da MO pós-natal.^{1,35} Os RNs que foram submetidos a maior aporte mineral pela NP não sofreram este decréscimo pós-natal da MO, provavelmente devido à mais rápida restituição das suas reservas e, conseqüentemente, o aporte mineral destinou-se exclusivamente à MO. O decréscimo da MO pós-natal pode ser ainda resultado da redução da área cortical e redistribuição do tecido ósseo (alongamento do osso).⁵ Também não devem ser esquecidos os factores genéticos e a sua influência na formação óssea e no risco de desenvolvimento de osteoporose.⁴⁹

A correlação entre os valores de SOS foi maior à medida que aumentava a IG. A prematuridade induz uma paragem no desenvolvimento ósseo no período pós-natal recente²⁶, uma vez que é no terceiro trimestre de gestação (perdido parcial ou totalmente por estes RNs) que ocorre a maior retenção mineral.^{13,14} Quando a prematuridade é menor, os RNs tiveram mais tempo submetidos ao crescimento *in utero* e, conseqüentemente, receberam maiores aportes fisiológicos de Ca e P, o que resulta numa melhor MO.⁴⁶ Desta forma, é esperado que o SOS esteja relacionado com a severidade da prematuridade.^{25,26} Os RNs mais imaturos têm, por outro lado, a oportunidade de desenvolver o seu tecido ósseo de forma a atingir o percentil de MO determinado para a sua IG, quando o aporte mineral for adequado.¹³

A correlação entre os valores de SOS e a IG (por classes de peso) é marcadamente positiva. Comparando o SOS com o peso à nascença (por classes de IG) observa-se uma correlação inversa. Este facto pode ser explicado pela elevada MO que ocorre nos RNs pré-termo pequenos para a IG, comparativamente com os normoponderais para a IG,^{3,32,33} e pela baixa MO apresentada pelos RNs pré-termo grandes para a IG, relativamente aos normoponderais para a IG.^{3,33}

Alguns autores encontraram correlações positivas mais fortes entre os valores de SOS e a IG, relativamente às associações com o peso à nascença, sugerindo que a

maturidade é mais determinante para a MO, relativamente ao peso à nascença.^{26,30,39,48}

Os RNs mantidos em NP total apresentam valores elevados de calciúria⁵⁰, podendo estar em risco acrescido de nefrocalcinose.¹⁹ O rastreio não verificou qualquer evidência de nefrocalcinose nos RNs em estudo, antes da alta clínica da UCIN.

Alguns autores^{5,27} reportaram fortes correlações positivas entre os valores de SOS e os aportes energético e proteico, independentemente da via de administração. No presente estudo, foi igualmente verificada a contribuição do aporte proteico total para a MO, apesar do mesmo não se verificar com o aporte energético. As elevadas necessidades proteicas dos RNs pré-termo¹⁷ devem-se à necessidade de formação de colagénio na matriz óssea orgânica.⁵

Os resultados preliminares apresentados sugerem que existe uma redução nos valores de SOS no período pós-natal para os RNs submetidos a doses mais baixas de minerais pela NP, que são as actualmente recomendadas em alguns protocolos de unidades de RNs pré-termo. Uma vez que este decréscimo não é observado aquando da administração precoce de soluções parentéricas enriquecidas em Ca e P, os protocolos que recomendam maiores aportes de minerais propiciam uma melhor MO. Estes procedimentos não estão associados ao risco de desenvolvimento de nefrocalcinose. O aporte proteico total também parece ter efeitos positivos na MO.

A continuação do presente estudo pressupõe a inclusão de mais RNs, permitindo resposta a algumas questões que os resultados preliminares não esclarecem.

Referências Bibliográficas

1. Salle BL, Braillon P, Glorieux FH, Brunet J, Cavero E, Meunier PJ. Lumbar bone mineral content measured by dual energy x-ray absorptiometry in newborns and infants. *Acta Paediatr* 1992;81:953-8.
2. Gertner JM. Disorders of calcium and phosphorus homeostasis. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:1441-65.
3. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Textbook of Pediatrics*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000;pp 477-8.
4. Backstrom MC, Kuusela AL, Maki R. Metabolic bone disease of prematurity. *Ann Med* 1996;28:275-82.
5. Rauch F, Schöenau E. Skeletal development in premature infants: a review of bone physiology beyond nutritional aspects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2002;86:F82-5.
6. Taeusch W, Ballard R, *Avery's Disease of the Newborn*, 7th ed. London: WB Saunders Company; 1998. p. 970-3.
7. James JR, Congdon PJ, Truscott J, Horsman A, Arthur R. Osteopenia of prematurity. *Arch Dis Child* 1986;61:871-6.
8. Horsman A, Ryan SW, Congdon PJ, Truscott JG, James JR. Osteopenia in extremely low birth weight infants. *Arch Dis Child* 1989;64:485-8.

9. Congdon PJ, Horsman A, Ryan SW, Truscott JG, Durward H. Spontaneous resolution of bone mineral depletion in preterm infants. *Arch Dis Child* 1990; 65:1038-42.
10. Koo WWK, Sherman R, Succop P, Ho M, Buckley D, Tsang RC. Serum vitamin D metabolites in very low birth weight infants with and without rickets and fractures. *J Pediatr* 1989;114:1017-22.
11. Chaieb SD, Chaumeil JC, Jebnoun S, Khrouf MD, Hedhili A, Sfar S. Calcium and phosphate compatibility and stability studies in different neonatal parenteral nutrition mixtures. *EJHPScience* 2006;12:35-40.
12. Wong JC, McDougal AR, Tofan M, Aulakh J, Pineault M, Chessex P. Doubling calcium and phosphate concentration in neonatal parenteral nutrition solutions using monobasic potassium phosphate. *J Am Coll Nutr* 2006;25:70-7.
13. Forbes GB. Calcium accumulated by the human fetus. *Pediatrics* 1976;57:976-7.
14. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. *Growth* 1976; 40:329-41.
15. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, et al. Safe practices for parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 2004;28:S39-S70.
16. Poindexter BB, Leitch CA, Denne SC. Parenteral Nutrition. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds.) *Neonatal-Perinatal Medicine*, Mosby Elsevier, Philadelphia, 2006:679-93.
17. Greene HL, Hambidge KM, Schanler R, Tsang RC. Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition. Report of the Subcommittee on Clinical Practice Issues of the American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1988;48:1324-42.
18. Pelegano JF, Rowe JC, Carey DE, et al. Effect of calcium/phosphorus ratio on mineral retention in parenterally fed premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:351-5.
19. Ketkeaw K, Thaithumyanon P, Punnahitananda S. Nephrocalcinosis in very low birth weight infants: a single center experience. *J Med Assoc Thai* 2004; 87suppl 2:S72-7.
20. Faerk J, Peitersen B, Petersen S, Michaelsen KF. Bone mineralisation in premature infants cannot be predicted from serum alkaline phosphatase or serum phosphate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F133-6.
21. Braillon PM, Salle BL, Brunet J, Glorieux FH, Delmas PD, Meunier PJ. Dual energy X-ray absorptiometry measurement of bone mineral content in newborns: validation of the technique. *Pediatr Res* 1992;32:77-80.
22. Zia-Ullah M, Koo WW, Hammami M. Lumbar spine bone measurement in infants: whole-body vs lumbar spine dual X-ray absorptiometry scans. *J Clin Densitom* 2002;5:17-25.
23. Truscott JG, Milner R, Holland PC, Wood C, Smith MA. A portable system for measuring bone mineral

- density in the pre-term neonatal forearm. *Br J Radiol* 1996;69:532-8.
24. Hammami M, Koo MWM, Koo WWK, Thomas RT, Rakhman D. Regional bone mass measurement from whole-body dual energy x-ray absorptiometry scan. *J Clin Densit* 2001;4:131-6.
 25. Lequin MH, van Rijn RR, Robben SG, Hop WC, Dijkhuis S, Fijten MM, Meijer LA, van Kuijk C. Evaluation of short-term precision for tibial ultrasonometry. *Calcif Tissue Int* 1999;64:24-7.
 26. Rubinacci A, Moro GE, Boehm G, de Terlizzi F, Moro GL, Cadossi R. Quantitative ultrasound for the assessment of osteopenia in preterm infants. *Eur J Endocrinol* 2003;149:307-15.
 27. Lapillonne A, Salle BL, Glorieux FH, Claris O. Bone mineralization and growth are enhanced in preterm infants fed an isocaloric, nutrient-enriched preterm formula through term. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1595-603.
 28. Gonnelli S, Cepollaro C. The use of ultrasound in the assessment of bone status. *J Endocrinol Invest* 2002;25:389-97.
 29. Nemet D, Dolfen T, Wolach B, Eliakim A. Quantitative ultrasound measurements of bone speed of sound in premature infants. *Eur J Pediatr* 2001;160:736-40.
 30. Littner Y, Mandel D, Mimouni FB, Dollberg S. Bone ultrasound velocity curves of newly born term and preterm infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:43-7.
 31. Pereda L, Ashmeade T, Zaritt J, Carver JD. The use of quantitative ultrasound in assessing bone status in newborn preterm infants. *J Perinatol* 2003;23:655-9.
 32. Littner Y, Mandel D, Cohen S, Mimouni FB, Dollberg S. Bone ultrasound velocity of appropriately grown for gestational age concordant twins. *Am J Perinatol* 2004;21:269-73.
 33. Littner Y, Mandel D, Mimouni FB, Dollberg S. Decreased bone ultrasound velocity in large-for-gestational-age infants. *J Perinatol* 2004;24:21-3.
 34. Yiallourides M, Savoia M, May J, Emmerson AJ, Mughal MZ. Tibial speed of sound in term and preterm infants. *Biol Neonate* 2004;85:225-8.
 35. Liao XP, Zhang WL, He J, Sun JH, Huang P. Bone measurements of infants in the first 3 months of life by quantitative ultrasound: the influence of gestational age, season, and postnatal age. *Pediatr Radiol* 2005;35:847-53.
 36. Liao XP, Zhang WL, He JM, Sun JH, Huang P. Examination of infant bone status with quantitative ultrasound at birth. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2005;43:128-32.
 37. Littner Y, Mandel D, Mimouni FB, Dollberg S. Bone ultrasound velocity of infants born small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:793-7.
 38. McDevitt H, Tomlinson C, White MP, Ahmed SF. Quantitative ultrasound assessment of bone in preterm and term neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2005;90:F341-2.
 39. Ritchl E, Wehmeijer K, de Terlizzi F, Wipfler E, Cadossi R, Douma D, Urlesberger B, Müller W. Assessment of skeletal development in preterm and term infants by quantitative ultrasound. *Pediatr Res* 2005;58:341-6.
 40. Casanova RM, Gutierrez BP, Ferriz MB, Casanova BM. Usefulness of ultrasound for the evaluation of bone mineralisation in new born. *An Esp Pediatr* 2002;56:443-7.
 41. Gonnelli S, Montagnani A, Gennari L, Martini S, Merlotti D, Cepollaro C, Perrone S, Bonocore G, Nuti R. Quantitative ultrasound at humerus for the evaluation of skeletal status in newborns. *Osteoporos Int* 2004;15:541-6.
 42. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, Office of Device evaluation. *Information for Manufacturers Seeking Marketing Clearance of Diagnostic Ultrasound Systems and Transducers*. CDRH, Rockville, MD, 1997, pp 5-3.
 43. Guglielmi G, Gluer CC, Majumdar S, Blunt BA, Genant HK. Current methods and advances in bone densitometry. *Eur Radiol* 1995;5:129-39.
 44. Prins SH, Jorgensen HL, Jorgensen LV, et al. The role of quantitative ultrasound in the assessment of bone: a review. *Clin Physiol* 1998;18:3-17.
 45. Mehta SS, Antich PP, Daphtary MM, et al. Bone material ultrasound velocity is predictive of whole bone strength. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:861-7.
 46. Gilsanz V. Bone density in children: a review of the available techniques and indications. *Eur J Radiol* 1998;26:177-82.
 47. Wright LL, Glade MJ, Gopal J. The use of transmission ultrasonics to assess bone status in the human newborn. *Pediatr Res* 1987;22:541-4.
 48. Prestridge LL, Schanler RJ, Shulman RJ, Burns PA, Laine LL. Effect of parenteral calcium and phosphorus therapy on mineral retention and bone mineral content in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1993;122:761-8.
 49. Knapp KM, Andrew T, MacGregor AJ, Blake GM, Fogelman I, Spector TD. An investigation of unique and shared gene effects on speed of sound and bone density using axial transmission quantitative ultrasound and DXA in twins. *J Bone Miner Res* 2003;18:1525-30.
 50. Aladangady N, Coen PG, White MP, Rae MD, Beattie TJ. Urinary excretion of calcium and phosphate in preterm infants. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1225-31.