



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA

MÔNICA RAQUEL CHAVES PINTO

**FATORES NUTRICIONAIS DE RISCO E DE PROTEÇÃO NA DOENÇA
METABÓLICA ÓSSEA EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO DE UMA
MATERNIDADE DE REFERÊNCIA**

FORTALEZA

2022

MÔNICA RAQUEL CHAVES PINTO

FATORES NUTRICIONAIS DE RISCO E DE PROTEÇÃO NA DOENÇA METABÓLICA
ÓSSEA EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO DE UMA MATERNIDADE DE
REFERÊNCIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Hermano Alexandre Lima Rocha.

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

P729f Pinto, Mônica Raquel Chaves.
Fatores Nutricionais de Risco e de Proteção na Doença Metabólica Óssea em Recém-Nascidos Pré-Termo de uma Maternidade de Referência / Mônica Raquel Chaves Pinto. – 2022.
75 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, 2022.

Orientação: Prof. Dr. Hermano Alexandre Lima Rocha.

1. Recém-nascido prematuro. 2. Doenças ósseas metabólicas. 3. Apoio nutricional. I. Título.

CDD 610

MÔNICA RAQUEL CHAVES PINTO

FATORES NUTRICIONAIS DE RISCO E DE PROTEÇÃO NA DOENÇA METABÓLICA
ÓSSEA EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO DE UMA MATERNIDADE DE ALTO
RISCO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em: ____/____/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Hermano Alexandre Lima Rocha
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Márcia Maria Tavares Machado
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Luciano Lima Correia
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Daniela Vasconcelos de Azevedo
Universidade Estadual do Ceará (UECE)

A Deus, que me permitiu chegar até aqui.
Aos meus pais, que acreditaram e estiveram
junto a mim em cada desafio.

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu Norte e guia.

Aos meus pais, Cheila e Pádua, por toda força, carinho e dedicação. Por serem minha base e pilares de formação como ser humano. Devo a vocês tudo que sou.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Hermano Rocha, por toda atenção dedicada ao desenvolvimento deste estudo, por todo incentivo e paciência, que me manteve focada no caminho certo ao longo da pós-graduação. Sou grata pela orientação valiosa.

À Unidade de Nutrição da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, por todo apoio técnico e emocional, por terem incentivado meu caminho na pesquisa e na busca de resultados que melhorem nossa prática profissional e a qualidade de vida de quem acompanhamos.

Aos meus amigos: Fabia Natany, Deysiane Rabelo, Maria Marly, Lizyane Camila, Lorena Oliveira e Willian Anderson Freire, que sempre estiveram ao meu lado oferecendo apoio incondicional. Vocês são o ombro amigo, a palavra certa, o riso fácil, a força necessária e o melhor presente que já ganhei. Amo vocês e sou grata por tê-los em minha vida.

À Darling, amiga companheira e meu apoio durante as incertezas. A empatia e o carinho de quem nunca permitiu que eu duvidasse de minhas capacidades. Você é luz e sua amizade é um presente de Deus que eu carregarei por toda a vida. Gratidão por tudo!

Ao Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand e demais funcionários do complexo hospitalar da Universidade Federal do Ceará, pela ajuda e suporte durante a pesquisa.

A todos os professores do Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, por toda dedicação e empenho em nossa formação.

RESUMO

A nutrição do recém-nascido pré-termo afeta o crescimento esquelético pós-natal e a mineralização óssea, mas investigações ainda não concluíram totalmente os efeitos da alimentação na osteopenia. Este estudo investigou o impacto de fatores nutricionais na osteopenia em recém-nascidos pré-termo. Trata-se de um estudo caso-controle, com nascidos de idade gestacional ≤ 32 semanas em uma maternidade de alto risco, localizada no município de Fortaleza, Ceará, entre 2018 e 2019. O desfecho da doença baseou-se em valores séricos de fosfatase alcalina >900 UI/l e hipofosfatemia <4 mg/dl. Foram avaliados os dados gestacionais, ao nascimento e do acompanhamento clínico e nutricional durante 8 semanas pós-natais. As variáveis foram avaliadas com o uso de modelos regressivos logísticos. A população foi composta por 115 recém-nascidos, sendo 46 casos (40%) e 69 controles (60%). Recém-nascidos que consomem leite humano ordenhado pasteurizado com acidez $\geq 4^{\circ}$ Dornic possuem 5,36 vezes mais chance de desenvolver osteopenia ($p=0,035$). O maior consumo de cálcio, comparado aos controles, também aumentou a probabilidade de ocorrência da doença [OR 1,05 (IC 1,006-1,1); $p=0,025$]. A presença do companheiro [OR 0,10 (IC 0,02-0,59); $p=0,038$] e o menor tempo em uso de sedativos [OR 0,89 (IC 0,83-0,98); $p=0,010$] foram fatores protetores associado à osteopenia. Extremo baixo peso ao nascer [OR 5,49 (IC 1,20-25,1); $p=0,028$], sepse [OR 5,71 (IC 1,35-24,2); $p=0,018$] e suporte ventilatório invasivo [OR 1,09 (IC 1,03-1,18); $p=0,007$] foram fatores de risco. Acidez e consumo elevado de cálcio são os principais fatores nutricionais associados à osteopenia da prematuridade. Estudos posteriores sobre uso do leite humano de menor acidez, recomendação e suplementação nutricional de cálcio devem ser realizados para direcionamento de estratégias de prevenção em recém-nascidos em risco de osteopenia durante internação hospitalar.

Palavras-chave: Recém-nascido prematuro. Doenças ósseas metabólicas. Apoio nutricional.

ABSTRACT

Preterm newborn nutrition affects postnatal skeletal growth and bone mineralization, but studies have not yet fully concluded the relationship between nutrition and osteopenia. It was intended to investigate the impact of nutritional factors on osteopenia in preterm newborns. This is a case-control study with babies born with gestational age ≤ 32 weeks in a high-risk maternity hospital, located in the municipality of Fortaleza, Ceará, between 2018 and 2019. Disease outcome was based on serum alkaline phosphatase levels >900 UL/l and hypophosphatemia <4 mg/dl. Gestational data, at birth and clinical and nutritional follow-up data during 8 weeks postnatally were assessed. Variables were assessed using regressive logistic models. The population consisted of 115 newborns, being 46 cases (40%) and 69 controls (60%). Newborns who drink pasteurized fresh human milk with acidity $\geq 4^{\circ}$ Dornic are 5.36 times more likely to develop osteopenia ($p=0.035$). Higher calcium intake, compared to controls, also increased the probability of disease occurrence [OR 1.05 (CI 1.006-1.1); $p=0.025$]. The presence of a partner [OR 0.10 (CI 0.02-0.59); $p=0.038$] and the shortest time using sedatives [OR 0.89 (CI 0.83-0.98); $p=0.010$] were protective factors associated with osteopenia. Extremely low birth weight [OR 5.49 (CI 1.20-25.1); $p=0.028$], sepsis [OR 5.71 (CI 1.35-24.2); $p=0.018$] and invasive ventilatory support [OR 1.09 (CI 1.03-1.18); $p=0.007$] were risk factors. Acidity and high calcium intake are the main nutritional factors associated with osteopenia of prematurity. Further studies on the use of human milk with lower acidity, recommendation and nutritional supplementation of calcium should be accomplished to guide prevention strategies in newborns at risk for osteopenia during hospital stay.

Keywords: Infant, premature. Bone diseases, metabolic. Nutritional support.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Adaptações pós-natais no metabolismo de cálcio e fósforo em RNPT	19
Figura 2 - Incorporação intraútero de cálcio e fósforo na matriz óssea	20
Figura 3 - Desenho do estudo longitudinal.....	32
Figura 4 - Fluxograma dos recém-nascidos participantes	33
Figura 5 - Modelo teórico hierarquizado dos fatores associados à doença metabólica óssea em recém-nascidos pré-termos	45
Figura 6 - Representação do Estado do Ceará e distribuição dos municípios de origem das puérperas de casos (esquerda) e controles (direita) incluídos no estudo	47
Gráfico 1- Fontes dietéticas da nutrição enteral dos recém-nascidos internados em UTIN. Fortaleza-Ceará, 2018-2019.....	49

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Medicamentos comumente utilizados nas unidades neonatais da instituição	36
Quadro 2 - Composição nutricional da fórmula de nutrientes para recém-nascidos de risco ..	41
Quadro 3 - Composições nutricionais das dietas ofertadas nas unidades neonatais	42
Quadro 4 - Recomendações nutricionais para recém-nascidos pré-termo em terapia nutricional parenteral e enteral	43
Quadro 5 - Suplementos nutricionais comumente utilizados nas unidades neonatais	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Análises bivariadas relacionadas às características sociais e clínicas maternas de casos e controles (Nível distal/Bloco 1). Fortaleza-Ceará, 2018-2019.....	46
Tabela 2 - Análises bivariadas relacionadas às características clínicas dos recém-nascidos casos e controles (Nível intermediário I/Bloco 2). Fortaleza-Ceará, 2018-2019.....	48
Tabela 3 - Análises bivariadas relacionadas às vias de nutrição e biodisponibilidade nutricional (Nível intermediário II/Bloco 3), e ofertas nutricionais dos recém-nascidos casos e controles (Nível proximal/Bloco 4). Fortaleza-Ceará, 2018-2019	50
Tabela 4 - Modelo final da regressão logística multivariada hierarquizada dos fatores associados à osteopenia da prematuridade em recém-nascidos internados em uma maternidade de alto risco. Fortaleza-Ceará, 2018-2019.	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BLH	Banco de Leite Humano
CC	Circunferência da Cabeça
CT	Circunferência Torácica
DBP	Displasia Bronco-pulmonar
DC	Densidade Calórica
DEXA	Absorciometria de Raios X de Dupla Energia
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
DMO	Doença Metabólica Óssea
ECN	Enterocolite Necrotizante
FA	Fosfatase Alcalina
FAR	Fórmula Infantil Atirregurgitação
FE	Fórmula Infantil Elementar
FHUPER	Fórmula Infantil Hipercalórica
FOP	Forame Oval Patente
FP	Fórmula Infantil Partida
FPT	Fórmula Infantil para Pré-termos
FSE	Fórmula Infantil Semi-elementar
HPIV	Hemorragia Peri intraventricular
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IG	Idade Gestacional
ITU	Infecção do Trato Urinário
LHOC	Leite Humano Ordenhado Cru
LHOP	Leite Humano Ordenhado Pasteurizado
MEAC	Maternidade-Escola Assis Chateaubriand
NPT	Nutrição Parenteral
OC	Osteocalcina Sérica
P	Fósforo
PCA	Persistência do Canal Arterial
PE	Pré-eclâmpsia
PICC	Cateter Central de Inserção Periférica

POP	Procedimentos Operacionais Padronizados
PTH	Paratormônio
RCIU	Restrição de Crescimento Intrauterino
RN	Recém-nascido
RR	Risco relativo
RNPT	Recém-nascido Pré-termo
RNT	Recém-nascido Termo
ROP	Retinopatia da Prematuridade
SINASC	Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos
TNE	Terapia Nutricional Enteral
TNP	Terapia Nutricional Parenteral
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para a Infância
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1	Homeostase do tecido ósseo	18
2.2	Osteopenia da prematuridade	20
2.2.1	<i>Triagem e diagnóstico</i>	22
2.2.2	<i>Prevenção e tratamento</i>	24
2.2.3	<i>Manejo nutricional e especificidades no cuidado ao recém-nascido pré-termo</i>	25
3	JUSTIFICATIVA	29
4	OBJETIVOS	31
4.1	Geral	31
4.2	Específicos	31
5	METODOLOGIA	32
5.1	Tipo de estudo, local e período	32
5.2	População	32
5.3	Crterios de elegibilidade	33
5.4	Medidas	34
5.4.1	<i>Medida de desfecho</i>	34
5.4.1.1	<i>Método de dosagem bioquímica</i>	34
5.4.2	<i>Medidas de exposição</i>	35
5.4.3	<i>Medidas de ajuste</i>	36
5.5	Coleta de dados	36
5.6	Terapia nutricional	37
5.6.1	<i>Terapia nutricional parenteral (TNP)</i>	37
5.6.2	<i>Terapia nutricional enteral (TNE)</i>	37
5.6.2.1	<i>Cota hídrica</i>	38
5.6.2.2	<i>Leite humano ordenhado cru (LHOC)</i>	38
5.6.2.3	<i>Leite humano ordenhado pasteurizado (LHOP)</i>	39
5.6.2.4	<i>Aditivo de leite humano</i>	40
5.6.2.5	<i>Fórmulas infantis</i>	41
5.6.2.6	<i>Composição nutricional</i>	42
5.6.3	<i>Suplementação nutricional</i>	43
5.7	Aspectos éticos	43

5.8	Análises estatísticas.....	44
6	RESULTADOS	46
7	DISCUSSÃO	53
8	CONCLUSÃO.....	59
	REFERÊNCIAS.....	60
	APÊNDICE A – Formulário para coleta de dados.....	70
	APÊNDICE B – Termo de Fiel Depositário	73
	APÊNDICE C – Pedido de Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	74
	APÊNDICE D – Parecer Consubstanciado do CEP.....	75

1 INTRODUÇÃO

A prematuridade é um fenômeno que vem aumentando no mundo. Segundo o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e a Organização Mundial da Saúde, globalmente, cerca de 30 milhões de recém-nascidos nascem prematuros ou com baixo peso, por ano, e a média mundial de nascidos pré-termo (RNPT) gira em torno de 10% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

No Brasil, 7,2% dos nascidos vivos foram pré-termos em 2010, variando entre 5,6% e 8,2%, mas ao longo dos anos, vem sendo registrado aumento na incidência da prematuridade, o que a torna um importante problema de saúde pública (BRASIL, 2019a). Nos últimos anos, a taxa de prematuridade chegou a 11,9%, com aumento anual de 0,6%, colocando o Brasil no mesmo patamar de países considerados de baixa renda (SANTOS, 2018), e acima da média mundial de prematuridade (AGÊNCIABRASIL, 2020).

A região nordeste é a segunda região do país com maior número de nascimentos prematuros registrados, atrás apenas da região sudeste, e Bahia, Ceará e Pernambuco são os estados nordestinos que mais contribuem para estes números. Segundo os últimos dados nacionais do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC), em 2019, o estado do Ceará registrou 129.185 nascimentos, sendo 14.973 nascidos vivos pré-termo, o que representa uma taxa de prematuridade de 11,6%, semelhante a encontrada na capital do estado, Fortaleza (BRASIL, 2019b; SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ, 2021).

Embora o avanço da medicina, terapia intensiva neonatal e terapia nutricional adequada tenham possibilitado que a grande maioria dos nascidos pré-termo consiga se desenvolver e crescer com saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019), devido à prematuridade, o recém-nascido pré-termo é considerado metabolicamente imaturo e mais susceptível à intercorrências neonatais (COSTA *et al.*, 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Como consequências a curto e longo prazo da imaturidade nos órgãos vitais, são condições clínicas comuns na prematuridade as alterações no sistema cardiovascular (SANTOS; MEIRA; PEREIRA, 2015); lesões nas vilosidades intestinais com intolerância alimentar (MENDES; FILGUEIRAS, 2016); problemas respiratórios, displasia broncopulmonar e icterícia (COSTA *et al.*, 2015); hemorragia e lesões cerebrais (KAIRALA

et al., 2020); e deficiência na mineralização óssea com osteopenia (DOMBROVSKI; MÉNDEZ; VARGAS, 2019).

Nesse contexto, a doença metabólica óssea da prematuridade (DMO), também chamada de osteopenia da prematuridade, vem ganhando interesse clínico (ELIAKIM; LITMANOVITZ; NEMET, 2017). A compreensão da DMO cresceu em países desenvolvidos europeus e americanos, nos últimos anos, melhorando as estratégias de gerenciamento de nutrientes e os métodos de intervenção clínica, diminuindo a incidência da patologia e melhorando a qualidade de vida desses recém-nascidos a longo prazo (CHEN *et al.*, 2018). No entanto, mesmo considerada uma condição que merece atenção à saúde global, dado o risco elevado de osteopenia entre os RNPT (FEWTRELL, 2011), nos países em desenvolvimento, como o Brasil, a osteopenia ainda é subdiagnosticada e pouco discutida à nível nacional, com poucas pesquisas aprofundadas sobre a doença.

Fatores que parecem afetar o crescimento esquelético pós-natal e a mineralização óssea são importantes objetos de estudo, como os fatores ambientais, doenças e tratamentos (CHINOY; MUGHAL; PADIDELA, 2019), mas, devido a relação entre a doença e a deficiência mineral, a intervenção nutricional adequada é considerada um dos principais fatores a ser considerado para o controle da doença (COSTA *et al.*, 2019; REHMAN; NARCHI, 2015).

Recomendações para a ingestão mineral se concentram em garantir uma nutrição extra útero semelhante a intraútero de recém-nascidos termos. Paralelamente, alcançar esse acúmulo de nutrientes torna-se difícil durante a hospitalização, devido à imaturidade metabólica e oferta quantitativamente inferior da dieta, seja por limitações de volume, biodisponibilidade e valores nutricionais, sendo incentivado o uso de suplementos, fórmulas infantis ou fórmula de nutrientes (GOLDBERG *et al.*, 2018).

Porém, investigações ainda não concluíram totalmente os efeitos dos fatores nutricionais no conteúdo mineral ósseo. Mesmo com associações apontadas e recomendações nutricionais para manejo da doença, ainda existem resultados contraditórios entre os estudos que precisam ser mais bem esclarecidos sobre os requisitos minerais, necessidade de suplementação e investigações sobre possíveis fatores não nutritivos da dieta ofertada (FEWTRELL, 2011).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Homeostase do tecido ósseo

O tecido ósseo é formado à nível celular pelos osteócitos, células advindas da transformação do osteoblasto após a formação da matriz orgânica e mineralização. Ao longo da vida, o tecido ósseo é continuamente renovado. Esse remodelamento ósseo é resultado do equilíbrio entre os efeitos catabólicos dos osteoclastos e os efeitos anabólicos dos osteoblastos (COELHO *et al.*, 2016), em um processo complexo que integra estímulos mecânicos, nutricionais, fatores hormonais, citocinas e fatores de crescimento (RAMÓN, 2019).

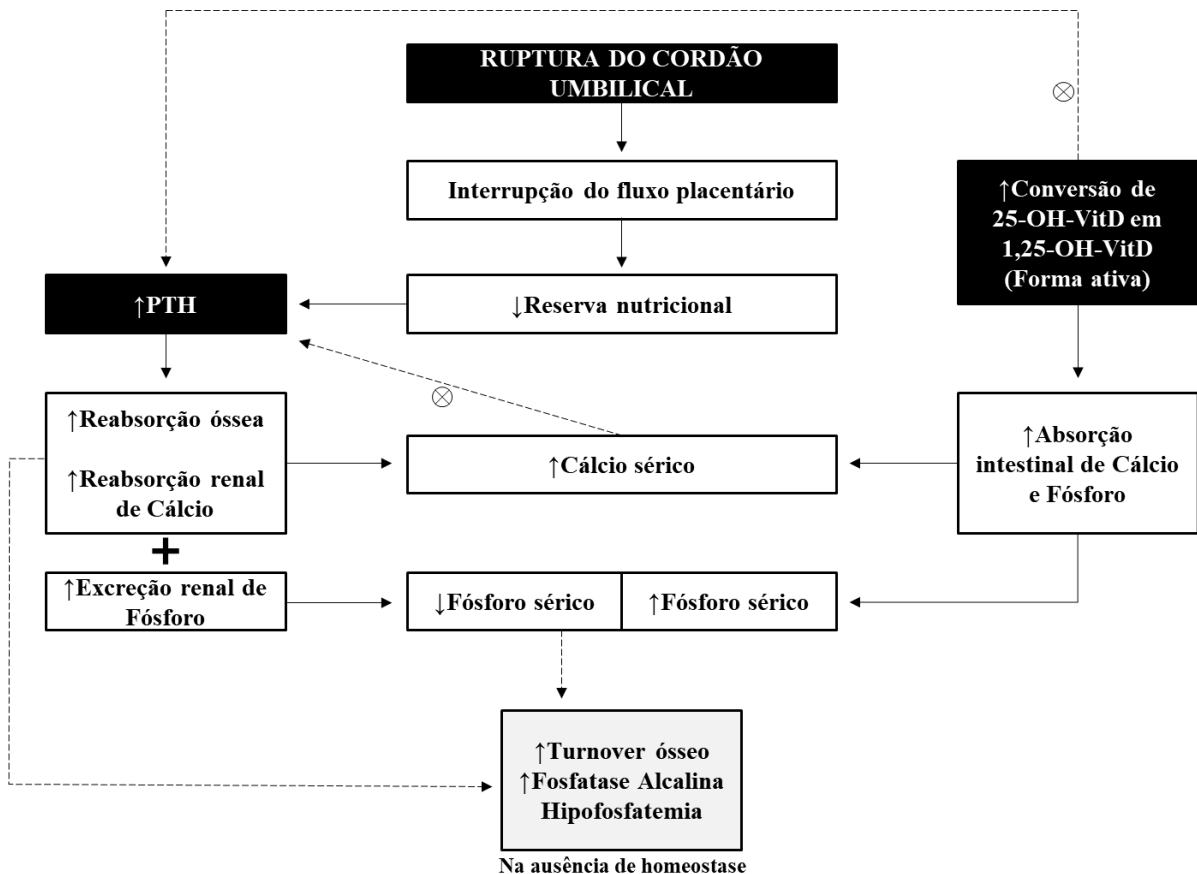
O desenvolvimento ósseo fetal e pós-natal é caracterizado por um processo de acréscimo de minerais e aumento da massa óssea, com crescimento longitudinal do osso, alterações no tamanho e forma esquelética. O período de maior desenvolvimento esquelético ocorre durante a vida intrauterina e a quantidade de minerais necessária para acúmulo mineral satisfatório no esqueleto do recém-nascido depende da sua idade gestacional (FAIENZA *et al.*, 2019). Os níveis séricos de cálcio e fósforo no feto são 20% mais elevados do que os da gestante, ainda no segundo trimestre. O terceiro trimestre representa um período crítico para a mineralização óssea intrauterina, dependendo da adequada transferência de cálcio e fósforo para o feto através da placenta (REHMAN; NARCHI, 2015).

O cálcio é transportado ativamente pela placenta através de bombas de cálcio presentes na membrana basal, com um gradiente de cálcio materno:fetal de 1:4. Além disso, a placenta é capaz de converter a 25-hidroxivitamina D em 1,25-dihidroxivitamina D, auxiliando na transferência de fosfato para o feto (NALLAGONDA; NALLAGONDA; DEORUKHKAR, 2017). Entre 24 e 37 semanas de gestação, o feto acumula aproximadamente 80% de cálcio e fosfato no corpo. O pico da taxa de acúmulo de cálcio, durante esse período, é de 100 a 120 mg/kg/dia e para fósforo é de 50 a 65 mg/kg/dia (RAMÓN, 2019; VACHHARAJANI; MATHUR; RAO, 2009). Portanto, o volume ósseo aumenta significativamente com a idade gestacional (BOZZETTI, TAGLIABUE, 2009).

No entanto, após o nascimento e ligadura do cordão umbilical, ocorre uma interrupção aguda do suprimento mineral materno-fetal. Na ausência de uma fonte exógena de cálcio, o recém-nascido deve aumentar a reabsorção óssea para o líquido extracelular, a fim de manter a homeostase do cálcio sérico. Os níveis de cálcio começam a cair 2 horas de vida após o nascimento, com declínios mais significativos observados em prematuros de muito baixo peso ao nascer (KARPEN, 2018).

O baixo nível sérico de cálcio leva à estimulação da secreção de paratormônio (PTH) (NALLAGONDA; NALLAGONDA; DEORUKHKAR, 2017) que, por sua vez, regula o metabolismo mineral e a homeostase esquelética através de sua ação nas células-alvo dos rins e ossos, estimulando a reabsorção de cálcio e a excreção de fósforo nos rins (CZECH-KOWALSKA *et al.*, 2016) (Figura 1).

Figura 1 – Adaptações pós-natais no metabolismo de cálcio e fósforo em RNPT.



Fonte: Elaborado pelo autor.

De forma inversa, o calcitriol pode suprimir o PTH e minimizar o desperdício de fósforo enquanto aumenta a absorção de cálcio e fósforo no intestino. Portanto, PTH e calcitriol mantêm a concentração adequada de cálcio e fósforo nos fluidos extracelulares (RUSTICO; CALABRIA; GARBER, 2014). A absorção dos minerais pelo intestino ocorre de forma passiva ou através de transporte ativo dependente de vitamina D. O suprimento de fósforo regula a absorção e retenção de cálcio, de forma que uma quantidade excessiva de um diminui a absorção do outro, havendo a necessidade de equilíbrio na relação cálcio/fósforo. Essa homeostase mineral é fundamental para a matriz estrutural do osso na forma de hidroxiapatita microcristalina (BOZZETTI; TAGLIABUE, 2009). A manutenção de cálcio e

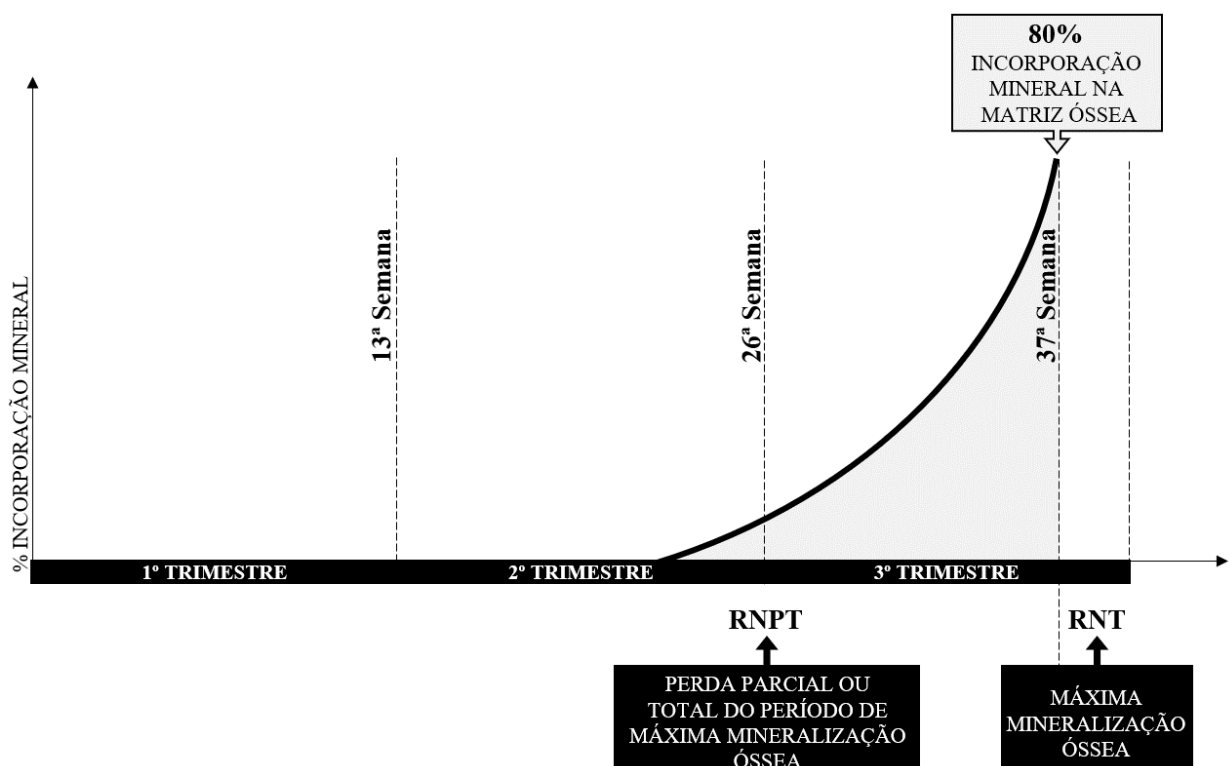
fósforo séricos à níveis fisiologicamente normais requer interações entre os rins, trato gastrointestinal e tecido ósseo (RAMÓN, 2019).

Uma consideração importante é que embora sejam os minerais mais abundantes no tecido ósseo, a fisiologia óssea depende, entre outros fatores, da disponibilidade de outros minerais como o zinco (SANTOS *et al.*, 2020), considerado um agente inibitório da atividade dos osteoclastos, que estão relacionados com a reabsorção óssea, e possui importância para a síntese proteica de componentes que têm ligação indireta no reparo dos ossos, estimulando a ação das enzimas e hormônios relacionados com o crescimento (SOUZA *et al.*, 2018).

2.2 Osteopenia da prematuridade

A doença metabólica óssea ou osteopenia da prematuridade pode ser definida como uma diminuição na quantidade de matriz óssea orgânica, com diminuição na espessura ou número de trabéculas ósseas, por deposição mineral insuficiente ou aumento da reabsorção da matriz óssea orgânica (AVILA-ALVAREZ *et al.*, 2020; JANDTA; GERZSONB; ALMEIDA, 2017). Com o nascimento pré-termo, o recém-nascido perderá parcial ou completamente o estágio ideal de aquisição de reservas de minerais, tornando-o predisposto ao desenvolvimento da osteopenia (CHEN *et al.*, 2018) (Figura 2).

Figura 2 – Incorporação intraútero de cálcio e fósforo na matriz óssea.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Embora tenha sido mencionada pela primeira vez por Ylppö (1919), poucos relatos sobre a doença foram publicados até a década de 1960 (BACKSTRÖM; KUUSELA; MAKI, 1996). A osteopenia apresenta ampla variabilidade na evolução clínica, desde formas assintomáticas até comprometimentos ósseos graves (RAMÓN, 2019), podendo permanecer silenciosa ou apresentar sinais clínicos, a depender da gravidade da desmineralização óssea. Clinicamente, pode apresentar-se com aumento da fontanela anterior, alargamento das suturas do crânio e mandibular frontal, conteúdo mineral ósseo anormal, osso trabecular diminuído, afinamento cortical e outras alterações esqueléticas. Porém, alterações radiológicas não se tornam aparentes até que a concentração mineral óssea esteja abaixo de 40% (CHEN *et al.*, 2018; NALLAGONDA; NALLAGONDA; DEORUKHKAR, 2017).

A incidência exata da doença é difícil de quantificar devido aos diferentes métodos usados para rastrear os recém-nascidos em risco e à dificuldade na interpretação dos resultados das triagens (REHMAN; NARCHI, 2015). As taxas de nascidos pré-termos em Unidades de Terapia Intensiva Neonatais estão aumentando em quase todos os países, como resultado dos avanços nos cuidados e da maior sobrevivência desses recém-nascidos (BLENCOWE *et al.*, 2012). Segundo os achados, entre 2,5% e 50% desses RNPT desenvolvem DMO ao longo da internação hospitalar (CHEN *et al.*, 2018; COSTA *et al.*, 2019; HUNG *et al.*, 2010; MACHADO *et al.*, 2015; REHMAN; NARCHI, 2015; VISWANATHAN *et al.*, 2013).

São considerados de risco, todos os fatores que direta ou indiretamente afetam a absorção, solubilidade, biodisponibilidade, excreção de nutrientes e a função intestinal (BOZZETTI; TAGLIABUE, 2009). Qualquer fator que afete a oferta calórica e mineral adequada, como reserva nutricional limitada, fisiologia imatura, baixa tolerância à alimentação e morbidade clínica pode comprometer o crescimento e a mineralização óssea, e contribuir para o desenvolvimento da osteopenia (LOTHE; SINN; STONE, 2011).

Nos primeiros estudos, a principal causa apontada para a doença metabólica óssea na prematuridade era a deficiência de vitamina D, já que com o parto prematuro, as reservas da vitamina são insuficientes ao nascer. Além disso, a falta de exposição à luz solar, devido hospitalização prolongada, atrasos na terapia nutricional ou jejum repetido afetam negativamente o status de vitamina D. Hoje, o principal fator etiológico parece ser a ingestão mineral insuficiente (CHEN *et al.*, 2018).

Em relação a fatores pré-natais, os RNPT com restrição de crescimento intrauterino possuem maior risco de osteopenia. Cerca de 23% dos recém-nascidos com baixo peso ao nascer, inferior a 1500 gramas, desenvolvem DMO e esse número pode chegar a 60% no extremo baixo peso ao nascer, inferior a 1000 gramas (NALLAGONDA; NALLAGONDA; DEORUKHKAR, 2017), demonstrando que o desenvolvimento da doença tem relação inversamente proporcional à idade gestacional e peso ao nascer (FIGUEIRAS-ALOY *et al.*, 2014).

A desmineralização também é observada em recém-nascidos de gestantes que apresentaram infecção placentária, pré-eclâmpsia e corioamnionite, devido dano crônico na placenta e alteração no transporte de minerais. A má nutrição materna, durante a gestação, também é apontada como possível fator de risco para DMO (NALLAGONDA; NALLAGONDA; DEORUKHKAR, 2017), assim como o tabagismo, que tem sido relacionado ao menor peso ao nascer e comprimento, devido função e fluxo sanguíneo placentário reduzido, interferindo no transporte de oxigênio e nutrientes para o feto (RAMÓN, 2019).

Porém, grande parte dos estudos concentram-se na investigação dos fatores pós-natais predisponentes. São apontadas a relação cálcio/fósforo distante da recomendação; ingestão inadequada de nutrientes como cálcio, fósforo e vitamina D; período prolongado de nutrição parenteral total; atraso na terapia nutricional enteral; amamentação exclusiva, devido baixo conteúdo mineral do leite humano; e imobilização ao leito (CHEN *et al.*, 2018; COSTA *et al.*, 2019; LOTHE; SINN; STONE, 2011).

Além disso, a predisposição pode ser agravada por condições clínicas como a enterocolite necrotizante, displasia broncopulmonar, icterícia colestática, síndrome do intestino curto, sepse, acidose metabólica e hemorragia periintraventricular (LOTHE; SINN; STONE, 2011; NALLAGONDA; NALLAGONDA; DEORUKHKAR, 2017). Também, por intervenções neonatais em Unidades de Terapia Intensiva, como a prescrição de diuréticos de alça, que aumentam a excreção renal de cálcio; corticóides, que apresentam efeito supressivo na formação óssea; e metilxantinas, que prejudicam a absorção intestinal de cálcio e estimulam sua excreção urinária (OLIVEIRA, 2018).

2.2.1 Triagem e diagnóstico

Recém-nascidos pré-termo tendem a ter menor massa óssea na vida adulta e prejuízos quanto a mineralização na infância e adolescência (EMBLENTON; WOOD, 2014).

Por isso, há a necessidade de maior ênfase sobre triagem e diagnóstico precoce da osteopenia (LOTHE; SINN; STONE, 2011). Porém, a falta de padronização e consenso quanto ao diagnóstico específico e sensível dificulta esse processo (NALLAGONDA; NALLAGONDA; DEORUKHKAR, 2017; REHMAN; NARCHI, 2015).

A absorciometria de raios X de dupla energia (DEXA) é o método padrão-ouro para medir o conteúdo ósseo, expresso em gramas de hidroxiapatita por centímetro quadrado. Assim como a ultrassonografia quantitativa são úteis no estabelecimento do diagnóstico de osteopenia, mas atualmente ambos são utilizados apenas em pesquisas de grande porte. Na prática clínica, prevalece o acompanhamento bioquímico (LOTHE; SINN; STONE, 2011; NALLAGONDA; NALLAGONDA; DEORUKHKAR, 2017; REHMAN; NARCHI, 2015).

A concentração sérica de fósforo está relacionada à densidade mineral óssea, mas não é sensível o suficiente para, isoladamente, identificar déficits minerais no tecido ósseo. Já a fosfatase alcalina sérica (FA) é um marcador da renovação óssea, prontamente disponível para avaliação e fornece uma tendência que pode ser facilmente seguida (HARRISON; JOHNSON; MCKECHNIE, 2008; REHMAN; NARCHI, 2015).

O rastreio bioquímico capaz de identificar de forma precoce casos de osteopenia, portanto, baseia-se no doseamento sérico do fósforo e fosfatase alcalina, sendo possível o diagnóstico, de forma precoce, a partir de valores de FA > 900 UI/L associados a hipofosfatemia (NALLAGONDA; NALLAGONDA; DEORUKHKAR, 2017). Esses marcadores são importantes na investigação da osteopenia, usados por 92% e 77% dos neonatologistas nos serviços de saúde (CHINOY; MUGHAL; PADIDELA, 2021).

No entanto, os pontos de corte recomendados variam constantemente na literatura. Segundo Abdallah *et al* (2016), a FA pode ser considerada um biomarcador confiável para prever o status da mineralização óssea e a necessidade de avaliação radiológica em RNPT, e o valor de corte ideal na qual a osteopenia seria detectada é de 500 UI/L com 100% de sensibilidade e 80,77% de especificidade, em concordância com Figueras-aloy *et al* (2014), que também recomendam, como pontos de corte, FA > 500 UI/L associados a hipofosfatemia < 4,5 mg/dL.

Já Hung *et al* (2010) afirmam que apenas concentrações séricas de FA superiores a 700 UI/L podem prever o risco de osteopenia em pré-termos, com sensibilidade e especificidade de 73%, corroborando com outros estudos que apontam que níveis elevados de fosfatase alcalina indicam atividade celular óssea aumentada e, quando excedem 700 a

750UI/L, estão associados à osteopenia (HARRISON; JOHNSON; MCKECHNIE, 2008; REHMAN; NARCHI, 2015).

Paralelamente, outros marcadores também são estudados no rastreamento da DMO, embora sem concordância quanto ao uso clínico. O cálcio sérico não é um teste de triagem útil, pois seus níveis séricos são geralmente mantidos na faixa normal devido ao efeito ósseo do paratormônio, que estimula a reabsorção de cálcio nos túbulos renais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2012). Porém, o aumento da concentração urinária de cálcio é um marcador bioquímico promissor e pesquisas são necessárias para confirmar seu valor na prática clínica (NALLAGONDA; NALLAGONDA; DEORUKHKAR, 2017).

O PTH, por sua vez, pode prever a ocorrência de DMO antes do aparecimento de indicadores clínicos ou radiológicos, atuando como marcador precoce para diagnóstico, podendo ser usado como um indicador de gravidade da doença e de resposta às terapias (LOTHE; SINN; STONE, 2011). No entanto, a deficiência de fosfato suprime o PTH, prevenindo a perda de fosfato na urina, e o rim responde à deficiência de fosfato aumentando a reabsorção deste (RUSTICO; CALABRIA; GARBER, 2014).

Outro biomarcador que já foi alvo de estudos é a osteocalcina sérica (OC), uma proteína não colágena da matriz óssea e um marcador da atividade osteoblástica. Suas concentrações séricas são elevadas sempre que a renovação óssea é aumentada, mas apesar de sua especificidade, não há correlação entre os níveis séricos de OC e DMO, não sendo indicada como preditora confiável para a mudança no conteúdo mineral ósseo nas primeiras 16 semanas de vida (CZECH-KOWALSKA *et al.*, 2016; PITTARD *et al.*, 1992).

2.2.2 Prevenção e tratamento

Apesar do amplo reconhecimento da doença, ainda não há uma abordagem unificada para o diagnóstico, manejo e tratamento da osteopenia (CHIN *et al.*, 2018). A estratégia primária de prevenção e tratamento baseia-se em otimizar a nutrição, e limitar a exposição prolongada a medicamentos que reduzem os estoques minerais ou aumentam a reabsorção óssea (CHEN *et al.*, 2018; RUSTICO; CALABRIA; GARBER, 2014). Além disso, dinâmicas monitorizações da bioquímica com concentração sérica de fosfatase alcalina e fósforo são úteis para a detecção precoce do risco de DMO (PIELTAIN *et al.*, 2013).

Em termos quantitativos da dieta, os estudos recomendam que também seja considerada a aditivagem do leite humano ou, na impossibilidade, o uso da fórmula infantil

específica para pré-termos. O uso da fórmula de transição também é importante ao se considerar a manutenção da oferta nutricional após a alta hospitalar. Esse cuidado nutricional deve ser reforçado na presença de restrição hídrica ou em RNPT com curso prolongado de nutrição parenteral e uma persistente elevação da FA sérica (ABRAMS, 2013; WIECHERS *et al.*, 2021).

O exercício também contribui com efeitos benéficos no peso corporal, aumento dos marcadores de formação e mineralização óssea e dos níveis de leptina, e atenuação do declínio natural pós-natal no osso, assumindo um papel importante na prevenção e tratamento da osteopenia da prematuridade (ELIAKIM; LITMANOVITZ; NEMET, 2017). Intervenções fisioterápicas baseadas na estimulação física regular mostram uma melhoria na mineralização óssea e na força funcional dos ossos longos, por fornecer a estimulação necessária perdida na ausência da resistência da parede uterina, ajudando a garantir o conteúdo mineral ósseo adequado e o desenvolvimento muscular (MACHADO *et al.*, 2015).

2.2.3 Manejo nutricional e especificidades no cuidado ao recém-nascido pré-termo

O objetivo da nutrição em recém-nascidos pré-termo é fornecer o aporte nutricional pós-natal semelhante ao fornecido no ambiente intrauterino, permitindo o crescimento e desenvolvimento adequado do RNPT (PIELTAIN *et al.*, 2013). Porém, igualar-se ao aporte mineral transplacentário e à taxa de acúmulo no último trimestre de gestação, quando o feto adquire a maior parte de seu conteúdo mineral ósseo, é uma tarefa desafiadora (NALLAGONDA; NALLAGONDA; DEORUKHKAR, 2017).

RNPT com extremo ou baixo peso ao nascer são, muitas vezes, incapazes de receber nutrição enteral no período pós-natal precoce de forma a alcançar as necessidades nutricionais requisitadas, por intolerância total ou parcial da alimentação por via enteral, exigindo, portanto, a instalação da nutrição parenteral. Em contrapartida, a formulação da nutrição parenteral possui limitações quanto ao fornecimento mineral, baixa solubilidade de minerais, antagonismo mútuo de nutrientes, impacto do valor do pH e limite dos volumes intravenosos (CHEN *et al.*, 2018).

O fornecimento de cálcio e fósforo na nutrição parenteral, de acordo com os requisitos fisiológicos do RNPT para alcançar uma mineralização óssea adequada, pode não ser o suficiente (PEREIRA-DA-SILVA, 2008). Apesar disso, por representar a nutrição inicial de escolha nestes recém-nascidos, a nutrição parenteral torna-se a via essencial para a

administração de minerais e acúmulo de massa óssea nesse período (EMBLETON; WOOD, 2016).

A administração parenteral de cálcio entre 50 e 120 mg/kg/dia parece prevenir a hipocalcemia neonatal, e um suprimento diário de fósforo entre 30 e 70 mg/kg/dia é recomendado (PEREIRA-DA-SILVA, 2008), contribuindo para a homeostase da relação cálcio/fósforo em uma proporção entre 1.3 e 1.7:1, e permitindo maior retenção mineral (REHMAN; NARCHI, 2015). No entanto, apesar de ser necessária e recomendada no início da vida pós-natal, o RNPT está susceptível à colestase quando submetido a nutrição parenteral de forma prolongada, principalmente, na presença concomitante de outros fatores predisponentes, como sepse e atraso na terapia nutricional enteral, que quando ausente contribui para a atrofia das vilosidades e prejuízos no desenvolvimento da microbiota intestinal (LOPES, 2016).

Dessa forma, assim que possível, deve-se iniciar o período de transição da nutrição parenteral para a enteral, a partir da nutrição enteral trófica, objetivando-se manter um nível sérico adequado de cálcio e fósforo mesmo diante da capacidade de absorção intestinal prejudicada pela imaturidade da mucosa gastrointestinal, regurgitação, aspirados gástricos, constipação e distensão abdominal, situações comuns no RNPT (RODRIGUERO *et al.*, 2019).

Para garantir a oferta adequada de minerais, após a instalação e progressão da nutrição enteral, os RNPT possuem recomendações nutricionais diferentes dos recém-nascidos termos (RNT). Em 2011, o Instituto de Medicina dos Estados Unidos divulgou diretrizes alimentares para ingestão de micronutrientes, incluindo cálcio, fósforo, zinco e vitamina D, para todas as faixas etárias. No entanto, nenhuma recomendação específica para RNPT foi feita, por serem considerados uma população especial e, portanto, não se encaixavam nas diretrizes para a ingestão de referência alimentar desenvolvidas para RNT (INSTITUTE OF MEDICINE, 2011).

A ingestão diária recomendada de vitaminas e minerais para o RNPT varia entre as diretrizes internacionais. Em relação ao cálcio e fósforo, a sociedade americana sugere a oferta entre 150 e 220 mg/kg/dia de cálcio e entre 75 e 140 mg/kg/dia de fósforo (NALLAGONDA; NALLAGONDA; DEORUKHKAR, 2017). Já o Comitê ESPGHAN, da sociedade europeia, recomenda uma ingestão de 120 a 140 mg/kg/dia de sais de cálcio e 60 a 90 mg/kg/dia de fosfato (PIELTAIN *et al.*, 2013).

Quanto ao tipo de dieta, o leite humano é a dieta de escolha para início da nutrição enteral. Apresenta propriedades imunológicas e anti-inflamatórias, e ação protetora sobre a mucosa gastrointestinal, minimizando danos resultantes da imaturidade inerente ao parto prematuro (FERREIRA, 2017). É conhecido que alguns nutrientes são aumentados no leite de puérperas de recém-nascidos pré-termo e os conteúdos de cálcio e fósforo variam entre 208 e 216 mg/L, e 95 e 143 mg/L, respectivamente (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1985), ainda assim parecem não ser suficientes para atender às recomendações do RNPT (EMBLETON; WOOD, 2016).

Essa inadequação nutricional com o leite materno oferecido de forma exclusiva ocorre mesmo quando os RNPT estão em dieta enteral plena, com volumes entre 180 e 200ml por dia. Nestas condições, a absorção de cálcio e fósforo fica em torno de 70% e 80%, fornecendo cerca de um terço dos níveis que seriam alcançados intraútero (ABRAMS, 2007).

Além disso, em unidades de saúde neonatais, grande parte do leite humano oferecido advém do Banco de Leite Humano (BLH) (PEREIRA; DAMETTO; OLIVEIRA, 2016). Como grande parte das doações são de puérperas de recém-nascidos termos e o leite humano passa por processos de pasteurização, o teor nutricional também parece não ser suficiente para atender as necessidades de recém-nascidos pré-termos. Uma menor oferta nutricional resulta em baixas concentrações séricas e menor incorporação mineral na matriz óssea (MORAES; OLIVEIRA; DALMAS, 2013).

Uma alternativa dietética em situações de indisponibilidade do leite humano é a oferta da fórmula infantil específica para pré-termos que é mais rica em cálcio e fósforo que o leite humano. No entanto, em RNPT alimentados com fórmula infantil, a biodisponibilidade de cálcio varia de 35 a 60% da ingestão. Portanto, em relação à fórmula infantil, a ingestão de leite humano deve ser promovida e incentivada, juntamente com o uso de aditivos de minerais e proteínas, também chamados de fórmulas de nutrientes, para garantir uma adequação nutricional (RODRIGUERO *et al.*, 2019).

Recém-nascidos em dieta plena com fórmula infantil específica para pré-termos ou leite humano aditivado conseguem atingir um nível ideal de ingestão mineral mais facilmente, mas ainda continuam susceptíveis ao desenvolvimento da DMO, podendo exigir suplementação mineral direcionada, já que após o nascimento o RNPT requer uma alta demanda de nutrientes (ABRAMS, 2013; RUSTICO; CALABRIA; GARBER, 2014).

Ao pensar em suplementação, deve-se considerar primeiramente a oferta de nutrientes através da alimentação e, em seguida, a correção das deficiências. A oferta de 400 a 1000UI por dia de vitamina D, com dose mínima de 400 UI é capaz de fornecer concentrações séricas adequadas (NALLAGONDA; NALLAGONDA; DEORUKHKAR, 2017). Em relação a oferta mineral, a suplementação de cálcio em conjunto com fósforo é mais eficaz. A taxa de absorção de cálcio aumenta de 35 mg/kg para 60 mg/kg por dia quando os dois minerais são suplementados (CHEN *et al.*, 2018; REHMAN; NARCHI, 2015).

No entanto, aumentar o suprimento mineral do RNPT com muita rapidez, principalmente, após períodos prolongados de jejum, podem resultar em níveis de cálcio e fósforo rapidamente aumentados a nível celular. Conseqüentemente, o risco de desenvolver a síndrome da realimentação com hipercalcúria, nefrocalcinose e nefrolitíase está aumentado (LAND; SCHOENAU, 2008).

Ademais, outros fatores não nutritivos relacionados à dieta precisam ser considerados e avaliados na escolha dietética, por afetarem a absorção e biodisponibilidade dos nutrientes, que inclui digestibilidade, solubilidade, absorção, transformação enzimática, secreção e excreção (PEREIRA *et al.*, 2009). Como mencionado anteriormente, fórmulas infantis são mais adequadas quantitativamente, mas possuem baixa biodisponibilidade, enquanto o leite humano possui deficiências nutricionais, mas é mais biodisponível, além de veicular componentes que estimulam o desenvolvimento de um microbioma intestinal mais saudável e favorável à absorção de nutrientes (RODRIGUERO *et al.*, 2019).

Outra questão a ser considerada é em relação à acidez da dieta oferecida. Uma acidez elevada prejudica a absorção de minerais como o cálcio, e, conseqüentemente, resulta em níveis séricos inferiores do mineral, mesmo em condições de adequada oferta. A fórmula infantil possui acidez controlada, mas o leite humano pode sofrer variações. O leite humano, após a ordenha, possui acidez entre 1 e 4° Dornic. À medida que sua microbiota encontra condições favoráveis para o crescimento, ocorre a fermentação e produção de ácido láctico, com elevação da acidez (ALMEIDA; NOVAK; GUIMARÃES, 2011). Adicionalmente, o uso da fórmula de nutrientes no leite humano também contribui com o aumento da acidez. Segundo o estudo de Pereira, Dametto e Oliveira (2016), a acidez do leite humano atingiu 18,6° Dornic após a adição da fórmula de nutrientes, estatisticamente diferente da acidez inicial de 3,6° Dornic, reforçando a necessidade de um olhar amplo sobre aspectos quantitativos e qualitativos referentes à oferta nutricional.

3 JUSTIFICATIVA

Para a prevenção de complicações ósseas na adolescência e vida adulta deve-se iniciar o cuidado da saúde óssea desde o período pós-natal e primeira infância, já que esse é o período em que ocorre a maior aquisição de massa óssea (TERRY; FORMAN, 2016). Esse cuidado é ainda mais importante em populações de risco, como os recém-nascidos pré-termo, que são inerentemente predispostos ao desenvolvimento da osteopenia, devido nascimento antes do período intrauterino de maior incorporação de nutrientes na matriz óssea, e a consequente perda parcial ou completa do estágio ideal de aquisição de reservas de minerais (CHEN *et al.*, 2018).

Além disso, apresentam elevada morbidade neonatal, restrições na oferta e aproveitamento de nutrientes, resultando em maiores gastos energéticos e deficiências nutricionais (RUGOLO, 2005). No início da vida pós-natal, o comprometimento ósseo pode ser leve, com edemas de articulações; moderado, com redução do crescimento longitudinal do osso; ou grave, com fraturas e raquitismo (NALLAGONDA; NALLAGONDA; DEORUKHKAR, 2017).

Nos últimos anos, a maior sobrevivência dos RNPT e o aumento paralelo dos casos de osteopenia desperta interesse clínico quanto aos custos sociais e à qualidade de vida futura de pré-termos com algum grau de comprometimento ósseo. No início da vida, podem apresentar fraturas e raquitismo (NALLAGONDA; NALLAGONDA; DEORUKHKAR, 2017) e, futuramente, prejuízos na postura, mobilidade e força muscular (RUGOLO, 2005; XIE *et al.*, 2019); menor comprimento, pico de massa óssea abaixo do ideal (DEMIRBAŞ *et al.*, 2020) e maior Índice de Massa Corporal (FEWTRELL, 2011). Na infância e vida adulta, esse cenário colabora com pior desempenho escolar, distúrbios comportamentais e na autoestima (RUGOLO, 2005).

As práticas nutricionais no período pós-natal são capazes de repercutir não apenas no crescimento e desenvolvimento imediato desses recém-nascido pré-termo, mas também à longo prazo, incluindo infância, adolescência e vida adulta, e são necessários estudos que aprofundem a compreensão dos cuidados nutricionais no RNPT quanto as ofertas nutricionais e formas de supri-las (WIECHERS *et al.*, 2021). Portanto, a otimização da nutrição deve ser uma prioridade clínica considerando que o crescimento linear precoce pode ser benéfico à saúde óssea tardia (EMBLETON; WOOD, 2016), e pesquisas sobre essa temática são relevantes, principalmente, nos países em desenvolvimento, como o Brasil, onde a

prematuridade e a osteopenia possuem incidências elevadas, e ainda são pouco discutidas à nível nacional (FEWTRELL, 2011; SANTOS, 2018).

Finalmente, estudar o impacto da nutrição na doença metabólica óssea em recém-nascidos pré-termo possibilita determinar as inadequações nas práticas nutricionais que podem predispor como fator de risco, além de avaliar quais medidas no manejo nutricional resulta em fatores de proteção na prevenção da osteopenia. Esse conhecimento torna-se essencial para a criação de estratégias de cuidado clínico e nutricional, durante o início da vida pós-natal, além de auxiliar no monitoramento dos recém-nascidos de alto risco, minimizando consequências ósseas indesejadas e melhorando a qualidade de vida destes, o que justifica a realização deste estudo.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral:

Investigar os fatores nutricionais de risco e proteção na doença metabólica óssea em recém-nascidos pré-termo.

4.2 Específicos:

- Caracterizar o perfil clínico e epidemiológico materno;
- Descrever os cuidados clínicos e nutricionais dos recém-nascidos no início da vida pós-natal;
- Estimar a razão de chances para a doença em relação aos fatores nutricionais de exposição;
- Identificar outros cofatores associados à ocorrência da doença metabólica óssea;
- Estabelecer recomendações sobre os cuidados nutricionais durante a internação hospitalar.

5 METODOLOGIA

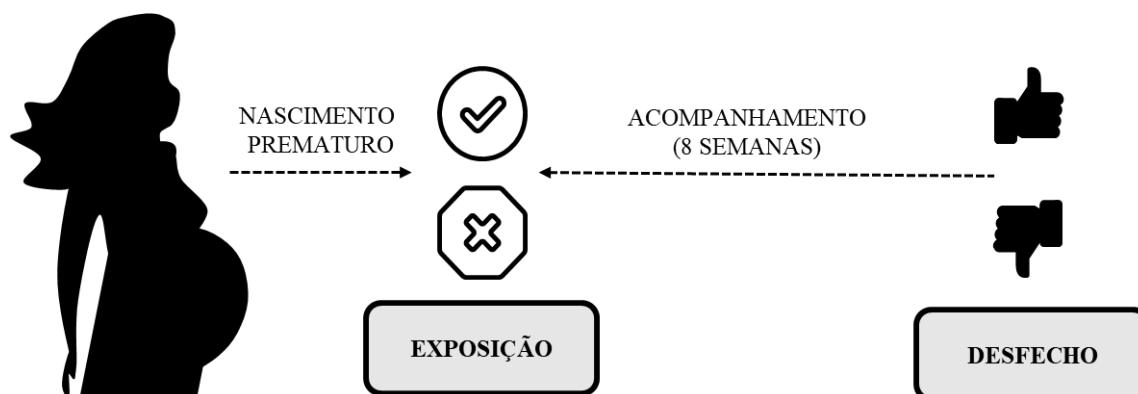
5.1 Tipo de estudo, local e período

Trata-se de um estudo caso-controle, com recém-nascidos pré-termo internados nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatais (UTIN) da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand (MEAC), no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2019 (Figura 3).

A maternidade está localizada na capital do Estado do Ceará, município de Fortaleza, que possui área territorial de 313,8 km². Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), é a capital de maior densidade demográfica e o quinto município mais populoso do Brasil, com uma população estimada de 2.686.612 habitantes e densidade demográfica de 7.786,44 habitantes/km² (BRASIL, 2020).

Além de ser referência em Fortaleza e região metropolitana, a maternidade atende o público de outras regiões de saúde do Estado. É reconhecida como Hospital Amigo da Criança, integrada à Rede Cegonha, com título de Centro de Apoio ao Desenvolvimento da Atenção Obstétrica e Neonatal do país, e especialização em obstetrícia, ginecologia, neonatologia, pré-natal de alto risco, banco de leite humano e planejamento familiar (MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO, 2020).

Figura 3 – Desenho do estudo longitudinal.



Fonte: Elaborado pelo autor.

5.2 População

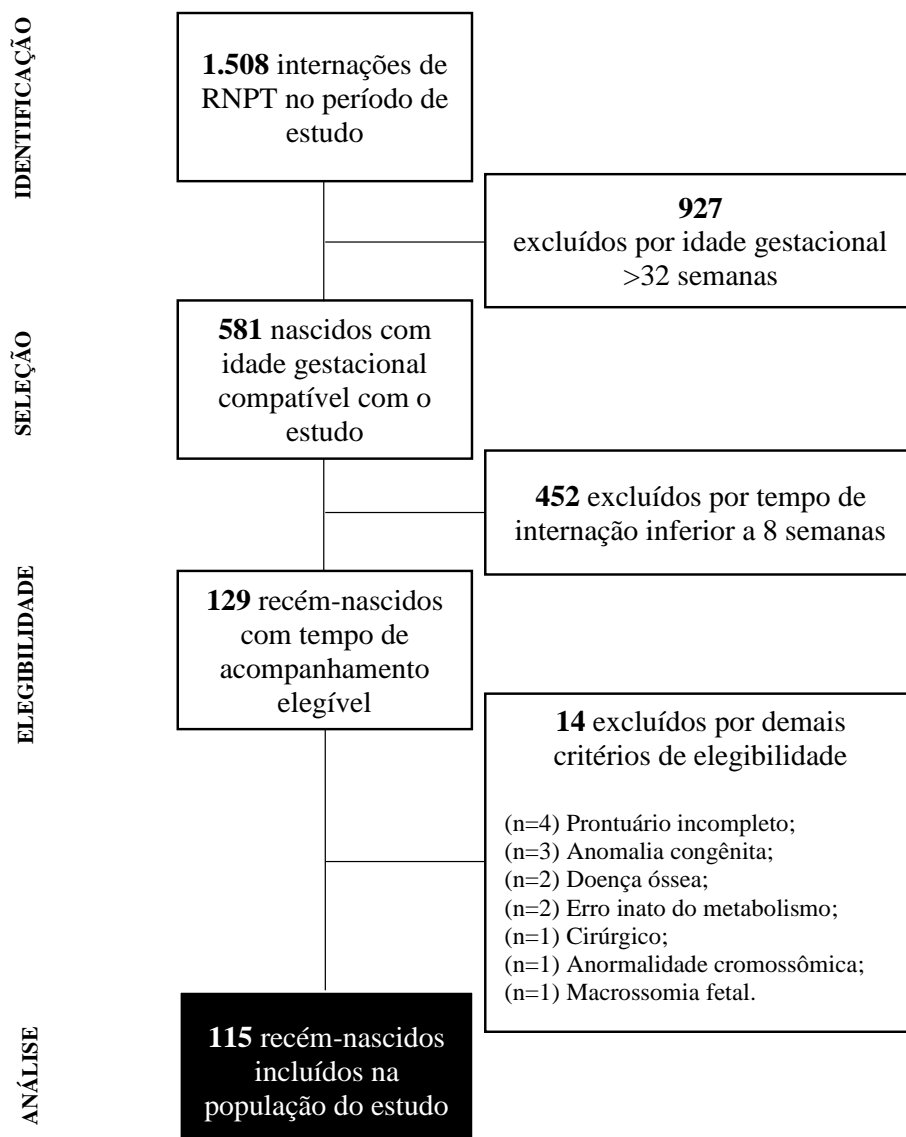
Foram selecionados para o estudo todos os recém-nascidos com idade gestacional inferior ou igual a 32 semanas ao nascimento, devido risco aumentado para osteopenia, internados nas UTIN, durante o período de estudo. Entre janeiro de 2018 e dezembro de 2019, foram registradas 1.508 internações de nascidos pré-termo, sendo 129 nascidos com idade gestacional e tempo de internação compatível com o estudo.

5.3 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos todos os nascidos vivos com idade gestacional compatível com a estabelecida no estudo; nascidos no âmbito da maternidade no período descrito; internados nas unidades de cuidados intensivos neonatais, logo após nascimento, por pelo menos 8 semanas; e que não atenderam aos critérios de não inclusão.

Não foram incluídos, os recém-nascidos cirúrgicos, com prontuários incompletos, anormalidades cromossômicas, anomalias congênitas, doenças ósseas, erros inatos do metabolismo e nascidos de mães diabéticas, se macrosomia fetal. Segundo os critérios de não inclusão, 14 foram excluídos, totalizando 115 recém-nascidos como população de estudo, sendo 46 casos e 69 controles (Figura 4).

Figura 4 – Fluxograma dos recém-nascidos participantes.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Casos e controles foram retirados na mesma população de estudo e internados no mesmo ambiente hospitalar. Foram definidos como casos, os recém-nascidos que desenvolveram a doença metabólica óssea durante internação hospitalar, e como controles, os recém-nascidos com mesma chance de desenvolver o desfecho e que não o desenvolveram durante o período de acompanhamento.

5.4 Medidas

5.4.1 Medida de desfecho

A medida de desfecho dependente foi a presença ou ausência de doença metabólica óssea, diagnosticada através de doseamento bioquímico. Todos os recém-nascidos pré-termo realizaram triagem bioquímica de fosfatase alcalina e fósforo com 3 semanas de vida pós-natal, sendo reavaliados a cada 15 dias até atingirem idade gestacional corrigida de 40 semanas ou alta/transferência hospitalar. Foram diagnosticados com a doença, os RNPT que apresentaram valores séricos de fosfatase alcalina superior a 900UI/l e hipofosfatemia inferior a 4mg/dl, segundo os pontos de corte adotados pela instituição (BATISTA; PAES, 2019).

5.4.1.1 Método de dosagem bioquímica

Após solicitação médica para triagens de rotina, foram coletadas amostras de sangue venoso dos recém-nascidos e encaminhadas para análise ao laboratório de análises clínicas do complexo hospitalar da Universidade Federal do Ceará, ao qual pertence a MEAC, com resultados disponibilizados em até 48 horas após a coleta. O método cinético otimizado (DGKC e SSCC) a 405nm foi utilizado para determinação da fosfatase alcalina em soro, através do kit reagente ALP 405 AA Líquida Wiener®, de fabricação da Wiener Laboratórios S.A.I.C, sob número de registro 10268590113.

A fosfatase alcalina hidrolisa ao p-nitrofenilfosfato, produzindo fosfato e p-nitrofenol a pH alcalino. A velocidade de aparição do p-nitrofenolato a 405nm é proporcional à atividade enzimática da amostra. O kit reagente inclui uma solução tampão DEA (dietanolamina) contendo sais de magnésio (Reagente A), e uma solução contendo p-nitrofenil fosfato (p-NFF) (Reagente B). São condições essenciais para a reação, o comprimento de onda a 405nm; temperatura de reação de 25, 30 ou 37°C; tempo de reação de 3 minutos e 20 segundos; e volume da amostra de 10ul.

Para realizar o método, em um cubeta, mantida na temperatura selecionada, deve-se colocar o reagente A na amostra, pré-incubar alguns minutos e acrescentar o reagente B, misturar rapidamente e disparar o cronômetro. Depois, esperar 20 segundos, ler a absorvância inicial e registrar a absorvância após 1, 2 e 3 minutos da primeira leitura; determinar a diferença da média de absorvância/minuto e utilizar esta média para os cálculos. O valor de fosfatase alcalina na amostra foi calculado pela diferença da média de absorvância/minuto multiplicado pela constante 6,812.

Para determinação do fósforo inorgânico em soro foi utilizado o método ultravioleta (UV), através do kit reagente Fosfemia UV AA Wiener®, de fabricação da Wiener Laboratorios S.A.I.C, sob número de registro 10268590122. O fósforo inorgânico reage em meio ácido com o molibdato para dar um complexo fosfomolibdico que é medido espectrofotometricamente a 340nm. O kit reagente inclui uma solução de molibdato de amônio (2mmol/L) em ácido sulfúrico a 1% (Reagente A), e uma solução padrão estabilizada de fosfatos equivalentes a 4mg/dl de fósforo inorgânico. São condições essenciais para a reação, o comprimento de onda a 340nm; temperatura ambiente de reação; tempo de reação de 10 minutos; volume da amostra de 10ul; e volume de reação final de 1,01ml.

Para a realização do método, em três cubetas (B (Branco), P (Padrão) e D (Desconhecido)) deve-se colocar, respectivamente, 1ml do Reagente A; 1ml do Reagente A+10ul da solução padrão; 1ml do Reagente A+10ul de amostra. Incubar 10 minutos à temperatura ambiente e ler em espectrofotômetro a 340nm, levando o aparelho a zero com o branco. A absorvância deve ser lida em até 20 minutos. O valor de fósforo na amostra foi calculado através da multiplicação do valor de D por f (definido como resultado da divisão da constante 4 pelo valor de P).

Foram materiais necessários para a realização dos métodos, espectrofotômetro, micropipetas e pipetas para medir os volumes indicados, cubetas espectrofotométricas de faces paralelas, banho-maria à temperatura de reação selecionada, e cronômetro. Os métodos foram realizados no analisador bioquímico modelo CMD800iX1, de fabricação da Wiener Lab Group. O equipamento tem capacidade de 440 amostras, 165 posições de cubetas de reação e velocidade para 800/1200 testes/hora.

5.4.2 Medidas de exposição

As variáveis independentes de exposição foram a oferta de leite humano ordenhado pasteurizado com acidez superior ou igual a 4°Dornic; consumo médio calórico,

proteico, de cálcio, fósforo, zinco e vitamina D; uso de nutrição parenteral superior a 14 dias; consumo de dieta enteral plena superior a 14 dias; uso da fórmula de nutrientes; e suplementação nutricional de cálcio, fósforo, zinco e vitamina D.

5.4.3 Medidas de ajuste

Além das variáveis nutricionais de exposição, foram medidas de ajuste, as variáveis socioeconômicas da puérpera (escolaridade, vínculo empregatício, estado civil e município onde reside), idade materna, comorbidades, tabagismo, pré-natal (número de consultas/trimestre) e estado nutricional anteparto, segundo Índice de Massa Corporal por idade gestacional.

Também, foram consideradas como medidas de ajuste, as variáveis referentes aos dados do recém-nascido ao nascimento (idade gestacional, peso e APGAR no primeiro minuto de vida) e dados do acompanhamento clínico (tempo em suporte ventilatório invasivo, tempo de uso de medicamentos, intervenção fisioterápica, estado nutricional na idade a termo, e comorbidades, como hemorragia peri-intra-ventricular, retinopatia da prematuridade, forame oval patente, persistência do canal arterial, sepse e displasia broncopulmonar).

Quadro 1 – Medicamentos comumente utilizados nas unidades neonatais da instituição.

Classe	Medicamento	Apresentação	
Antibióticos ou antimicrobianos	Amicacina, Gentamicina, Metronidazol, Ampicilina	Diluição padrão	5mg/ml
	Cefepime e Oxacilina	Diluição padrão	100mg/ml
Diuréticos	Furosemida	Diluição padrão	1mg/ml
	Hidroclorotiazida	Diluição padrão	5mg/ml
Metilxantinas	Aminofilina	Diluição padrão	2,4mg/ml
	Cafeína	Diluição padrão	10mg/ml
Corticoides	Dexametasona	Diluição padrão	1mg/ml
	Hidrocortisona	Diluição padrão	10mg/ml
Antiulcerosos	Ranitidina	Diluição padrão	2,5mg/ml
	Omeprazol	Diluição padrão	4mg/ml
Sedativos	Fentanil	Ampola	50mcg/ml

Fonte: PAES; PINHEIRO, 2019.

5.5 Coleta de dados

Os dados clínicos da puérpera e do recém-nascido foram coletados por meio de um formulário estruturado (Apêndice A) com os seguintes itens: dados gestacionais, dados do

recém-nascido ao nascimento e dados do acompanhamento clínico e nutricional do recém-nascido. Todas as variáveis clínicas e nutricionais foram avaliadas por acompanhamento diário das prescrições médicas, atualizações de diagnósticos e condutas nutricionais, durante 8 semanas após o nascimento.

Os dados ao nascimento registrados foram coletados com o recém-nascido nu e em decúbito dorsal, ainda na sala de parto, por uma enfermeira especializada. O peso foi avaliado em uma balança eletrônica da marca Balmak Baby ELP-25BB®, com capacidade de 25kg e precisão de 2g. A aferição do peso diário, durante a internação, foi realizada nas unidades neonatais, também por uma enfermeira especializada, com o recém-nascido nu e em decúbito dorsal, seguindo o mesmo horário diário de pesagem, evitando o viés da alteração de peso ao longo do dia. O estado nutricional do recém-nascido foi avaliado através da curva de crescimento Intergrowth-21 (VILLAR *et al.*, 2014).

5.6 Terapia nutricional

5.6.1 Terapia nutricional parenteral (TNP)

A TNP foi instalada nas primeiras 24 horas de vida nos recém-nascidos com peso inferior a 1500 gramas, por via periférica, se osmolaridade inferior a 900 mOsm/L, ou via central, se osmolaridade maior ou igual a 900 mOsm/L, por cateter umbilical (PICC).

A cota hídrica da nutrição parenteral foi iniciada com 60 a 80 ml/kg/dia, progredindo 10 ml/kg/dia e mantendo-se com 150 ml/kg/dia, sendo suspensa quando a dieta enteral supriu 2/3 das necessidades hídricas. Nesse caso, foi prescrita hidratação venosa para complementação da cota hídrica, controlando balanço hídrico e glicemia capilar (SANTOS; PAES, 2018).

5.6.2 Terapia nutricional enteral (TNE)

A TNE, na ausência de distensão abdominal e presença de ruídos intestinais e/ou eliminação de mecônio, foi iniciada de forma precoce trófica por gavagem, até a maturidade oral, completa coordenação sucção–deglutição–respiração e ausência de desconforto respiratório, possibilitando a amamentação ou alimentação via oral.

Durante a internação, os recém-nascidos receberam leite humano ordenhado cru, pasteurizado, com ou sem aditivo, ou fórmula infantil. O tipo de dieta oferecida dependeu da idade gestacional ao nascimento, volume, disponibilidade de leite humano ofertado pelo banco de leite da instituição, disponibilidade de ordenha da puérpera e evolução clínica.

5.6.2.1 Cota hídrica

Foi considerada como dieta enteral trófica, volume inferior ou igual a 25ml/kg/dia. Dieta enteral plena foi classificada como volume superior ou igual a 135 ml/kg/dia. Cotas enterais intermediárias foram consideradas como dieta enteral em progressão (KOLETZKO *et al.*, 2014).

5.6.2.2 Leite humano ordenhado cru (LHOC)

O LHOC foi oferecido aos recém-nascidos seguindo dois fluxogramas, através da sala de ordenha da instituição ou da ordenha beira leito. Em ambas, as puérperas seguiram os procedimentos operacionais padronizados (POPs), incluindo higiene do ambiente, mamas e mãos, uso de máscara e gorro descartáveis, possibilitando o controle higiênico-sanitário do leite. A puérpera foi orientada a massagear as mamas com a ponta dos dedos, iniciando pela região central da aréola, em sentido horário, seguindo para a base da mama, com movimentos circulares e fazendo leve pressão. Depois, apoiar o dedo polegar e indicador acima e abaixo do limite da aréola, com a mão em forma de “C”, comprimindo a mama com movimentos leves e rítmicos, desprezando o primeiro jato e começando a extração do leite no recipiente.

Após a ordenha beira leito, em recipiente estéril graduado, o leite humano foi aspirado com uma seringa estéril, até o volume da prescrição médica, e ofertado imediatamente ao recém-nascido pela própria puérpera, enfermeira ou técnica de enfermagem, seguindo a frequência de administração da dieta previamente prescrita pelo neonatologista.

O leite humano, retirado na sala da ordenha, permaneceu rotulado e identificado com nome, unidade de destino, volume e horário, sob refrigeração, em recipientes estéreis graduados. A puérpera foi orientada a ordenhar e armazenar o volume de cada dieta em recipiente individual, para evitar manipulação do leite humano. A cada duas ou três horas, uma lactarista transportou o leite armazenado na sala de ordenha ao lactário, onde permaneceu sob banho-maria a 40° Celsius, até o momento da distribuição.

O mesmo recipiente da ordenha foi transportado até a unidade neonatal, identificado com nome, unidade de destino, volume e horário, onde o leite foi aspirado com uma seringa estéril, até o volume da prescrição médica, e ofertado imediatamente ao recém-nascido pela enfermeira ou técnica de enfermagem responsável na unidade. O leite ordenhado

sofreu mínima manipulação apenas nos casos de necessidade de adição da fórmula de nutrientes, no lactário.

Os transportes sala de ordenha–lactário e lactário–unidade neonatal foram feitos em caixa isotérmica própria para a função. Os recipientes foram mantidos bem vedados para evitar absorção de odores e outros voláteis nocivos, e organizados na caixa sem sobreposição, de modo a evitar queda e perda do leite humano.

5.6.2.3 Leite humano ordenhado pasteurizado (LHOP)

O LHOP foi ofertado pelo banco de leite da instituição. O leite doado e recebido pelo banco de leite foi submetido à análise sensorial, ainda na etapa de recebimento, e avaliado quanto à temperatura; vedação do frasco; identificação; higiene e integridade da embalagem; cor; presença de sujidades; estado físico; procedência; e validade pré-estocagem, inferior a 15 dias da data da primeira coleta.

Em seguida, foi realizada a análise físico-química pela titulação de acidez de Dornic. Quando a amostra de leite adquiriu tom rosa claro, observou-se quantos mililitros da solução Dornic (Hidróxido de sódio 0,1N fatorada) foram utilizados. O valor da acidez foi expresso em graus Dornic. Cada 0,01ml da solução utilizada foi equivalente a 1° Dornic. O leite foi considerado adequado para consumo humano quando possuiu acidez inferior ou igual a 8° Dornic.

Após aprovação nas análises descritas, os leites doados passaram por reenvase, rotulação e pasteurização, seguindo como critério a temperatura de 65° Celsius por 15 minutos. A pasteurização também obedeceu aos critérios pré-estabelecidos na curva de penetração de calor, com registros de temperatura a cada 5 minutos, seguida por homogeneização do leite. Terminada a pasteurização, o leite humano foi levado ao resfriador, onde assumiu temperatura inferior ou igual a 5° Celsius. Paralelamente, foram realizados o crematócrito e a análise microbiológica do leite pasteurizado.

O crematócrito foi feito em tubos micro capilares colocados em centrífuga por 15 minutos para avaliação do conteúdo energético, a partir do teor de gordura e de creme. Já a análise microbiológica foi feita em duas etapas, por uma prova presuntiva e outra confirmatória. O meio de cultura utilizado foi o caldo verde brilhante. A amostra foi mantida em estufa microbiológica, à temperatura de 36+1° Celsius, por 48 horas. Essa etapa foi necessária para controle higiênico-sanitário do LHOP.

Com o laudo de aprovação, emitido pelo farmacêutico responsável do BLH, o leite permanece estocado em freezers de congelamento por até seis meses, separado por valor calórico e data de pasteurização. A distribuição ao lactário foi feita diariamente, de acordo com a solicitação de demanda da unidade de nutrição da instituição.

O transporte banco de leite–lactário foi feito por caixa isotérmica própria para a função. Os recipientes foram mantidos bem vedados para evitar absorção de odores e outros voláteis nocivos, e organizados na caixa sem sobreposição, de modo a evitar queda, quebra do frasco e perda do leite humano, identificados com volume, densidade calórica e acidez.

No lactário, os frascos permaneceram sob congelamento, sendo degelados com a necessidade de uso, seguindo a validade de 12 horas para utilização. Após degelado, foram mantidos sob refrigeração ou porcionados em recipiente estéril graduado, até o volume da prescrição médica, através de uma seringa, e colocados em banho-maria a 40° Celsius, imediatamente antes da distribuição às unidades neonatais, identificado com nome, unidade de destino, volume e horário. O transporte lactário–unidade neonatal foi feito em caixa isotérmica própria para a função, seguindo os mesmos cuidados anteriores, nos horários pré-definidos de administração das dietas.

Na unidade neonatal, o leite foi aspirado com uma seringa estéril, até o volume da prescrição médica, e ofertado imediatamente ao recém-nascido pela enfermeira ou técnica de enfermagem responsável na unidade. O leite humano pasteurizado, além do porcionamento e processos anteriormente descritos, sofreu mínima manipulação nos casos de necessidade de adição da fórmula de nutrientes, no lactário.

5.6.2.4 Aditivo de leite humano

O uso da fórmula de nutrientes para recém-nascidos de alto risco (aditivo de leite humano) foi indicada aos recém-nascidos de muito baixo peso, inferior a 1500 gramas, após 15 dias de vida, para complementação do leite humano. Também, foi utilizado nos recém-nascidos com ganho de peso inadequado ou em recuperação nutricional (Escore Z <-2DP), inserido de forma gradual e utilizado com a diluição padrão de um sachê para cada 25ml de leite humano ordenhado cru ou pasteurizado.

A adição do aditivo ao leite humano foi realizada no lactário, e imediatamente antes da distribuição da dieta, por lactaristas treinadas, seguindo procedimento operacional padronizado, com adequada paramentação das funcionárias para evitar contaminação durante

manipulação. A utilização do aditivo seguiu a prescrição médica, em concordância com a prescrição dietética, pelo nutricionista responsável da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

Quadro 2 – Composição nutricional da fórmula de nutrientes para recém-nascidos de alto risco.

Fórmula de nutrientes (1 sachê)	
Densidade calórica (Kcal)	4,3
Proteína (g)	0,36
Carboidrato (g)	0,32
Lipídio (g)	0,18
Cálcio (mg)	19
Fosforo (mg)	11
Zinco (mcg)	240
Vitamina D (UI)	35,2

Fonte: NESTLÉ (FM85®).

5.6.2.5 Fórmulas infantis

Na ausência de leite humano, as dietas de escolha foram as fórmulas infantis. A fórmula para prematuros (FPT) foi utilizada nos recém-nascidos pré-termo como fórmula de primeira escolha. A fórmula infantil de partida (FP), indicada do nascimento aos seis meses de idade, foi utilizada nos RNPT com idade corrigida superior ou igual a 37 semanas, com peso maior ou igual a 2500 gramas e estado nutricional satisfatório.

A fórmula hipercalórica (FHIPER) foi utilizada nos RNPT com idade gestacional corrigida superior a 38 semanas, com desaceleração no crescimento, ganho de peso insuficiente ou doenças respiratórias e cardiopatias congênitas, que necessitam de restrição hídrica.

Em situações clínicas específicas, foram utilizadas as fórmulas semi-elementar (FSE) e elementar (FE), devido constituição extensamente e totalmente hidrolisada, respectivamente, em recém-nascidos com alergia à proteína do leite de vaca ou intolerância alimentar, quadro diarréico, síndrome do intestino curto ou distúrbios absorptivos. Já a fórmula antirregurgitação (FAR) foi indicada em casos de refluxo, regurgitação ou disfunção oral.

As fórmulas foram preparadas no lactário, em área destinada para preparação, rotulagem e envase, por lactaristas treinadas, seguindo procedimento operacional padronizado, com adequada paramentação das funcionárias para evitar contaminação durante manipulação. A diluição das fórmulas seguiu a recomendação do fabricante de 1 medida

padrão para cada 30ml de água a 70° Celsius ou 1 medida padrão para cada 25ml de água, para a fórmula hipercalórica.

A fórmula infantil preparada foi porcionada até o volume da prescrição médica, através de uma seringa, em recipiente estéril graduado, colocados em banho-maria a 40° Celsius, até o momento da distribuição, identificado com nome, unidade de destino, volume e horário. O transporte lactário–unidade neonatal foi feito em caixa isotérmica própria para a função, antes de cada horário de administração.

Os recipientes foram mantidos bem vedados para evitar absorção de odores e outros voláteis nocivos, e organizados na caixa sem sobreposição, de modo a evitar queda e perda da fórmula infantil. Na unidade neonatal, foi novamente aspirado com uma seringa estéril, até o volume da prescrição médica, e ofertado imediatamente ao recém-nascido pela enfermeira ou técnica de enfermagem responsável na unidade.

5.6.2.6 Composição nutricional

A composição nutricional da fórmula de nutrientes e demais dietas utilizadas pelo serviço de nutrição da instituição estão descritas nos quadros 2 e 3, e as recomendações nutricionais para a faixa etária de acordo com a via de nutrição são demonstradas no quadro 4.

Quadro 3 – Composições nutricionais das dietas ofertadas nas unidades neonatais.

	Leite humano		Fórmulas infantis					
	LHOC	LHOP	FPT ¹	FP ²	FSE ³	FE ⁴	FHIPER ⁵	FAR ⁶
Densidade calórica (Kcal/dl)	64	*	80	66	66	67	100	67
Proteína (g/dl)	1,8	1,6	2,5	1,3	1,8	1,9	2,6	1,2
Carboidrato (g/dl)	5,5	5,8	7,6	7,3	6,8	7,2	10	7,6
Lipídio (g/dl)	3,6	2,4	4,4	3,5	3,5	3,4	5,5	3,5
Cálcio (mg/dl)	31		120	56	50	77	101	42
Fosforo (mg/dl)	14		66	28	28	55	57	23
Zinco (mcg/dl)	325		900	550	500	730	910	690
Vitamina D (UI/dl)	180		120	48	52	48	80	38

Fonte: BRASIL, 2009; CARVALHO; TAVARES, 2010; FEFERBAUM *et al.*, 2016.

Legenda: ¹Aptamil Pré®. ²Aptamil Premium 1®. ³Pregomin Pepti®. ⁴Neocate LCP®.

⁵Infatrini®. ⁶Nan AR®.

* O valor calórico determinado por técnica do crematócrito foi considerado para análise.

Quadro 4 – Recomendações nutricionais para recém-nascidos pré-termo em terapia nutricional parenteral e enteral.

	TNP	TNE
Ingestão Calórica (kcal/kg/dia)	90 – 110	110 – 130
Proteínas (g/kg/dia)	3,5 – 4,0	3,5 – 4,5
Glicose ou carboidrato	11 – 12 mg/kg/minuto	11,6 – 13,2 g/kg/dia
Lipídeos (g/kg/dia)	3	4,55 – 8,1
Cálcio (mg/kg/dia)	65 – 100	120 – 220
Fósforo (mg/kg/dia)	50 – 80	70 – 120
Relação Cálcio/Fósforo	1,7:1	2:1
Zinco (mcg/kg/dia)	400	2000 – 3000
Vitamina D (UI/dia)	-	400 – 1000

Fonte: KOLETZKO *et al.*, 2021; VILLELA; MOREIRA, 2020.

5.6.3 Suplementação nutricional

De interesse do objeto de estudo, são habitualmente suplementados na instituição, por indicação médica, o cálcio, fósforo, zinco e vitamina D. As formas de apresentação estão listadas no quadro 5.

Quadro 5 – Suplementos nutricionais comumente utilizados nas unidades neonatais.

Suplemento	Nutrientes	Apresentação
Fosfato tricálcio	Cálcio	50mg/ml
	Fosforo	25mg/ml
Zinco quelato	Zinco	2mg/ml
Polivitamínico (solução oral)	Vitamina D	900UI/ml
	Vitamina A, C, B1, B12, B5, B3, B6, B7.	-

Fonte: PAES; PINHEIRO, 2019.

5.7 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, atendendo aos critérios éticos da resolução 466/12 sob o número do parecer 4.246.798. O pedido de isenção para o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido consta no apêndice C. A pesquisa não trouxe desconforto e o risco foi mínimo, pois a coleta de dados necessitou apenas de informações básicas, retrospectivas e que foram coletadas diretamente dos prontuários das puérperas, de acordo com o Fiel Depositário (Apêndice B). O estudo contribuiu para a melhoria da qualidade do acompanhamento nutricional prestado aos recém-nascidos pré-termo, prevenindo complicações ósseas a curto e longo prazo.

5.8 Análises estatísticas

As características das puérperas e recém-nascidos foram descritas por medidas de tendência central e dispersão para variáveis contínuas, e frequência e porcentagem para variáveis categóricas. As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste X^2 e as variáveis contínuas por regressão logística bivariada para avaliar o efeito isolado de cada variável no desfecho.

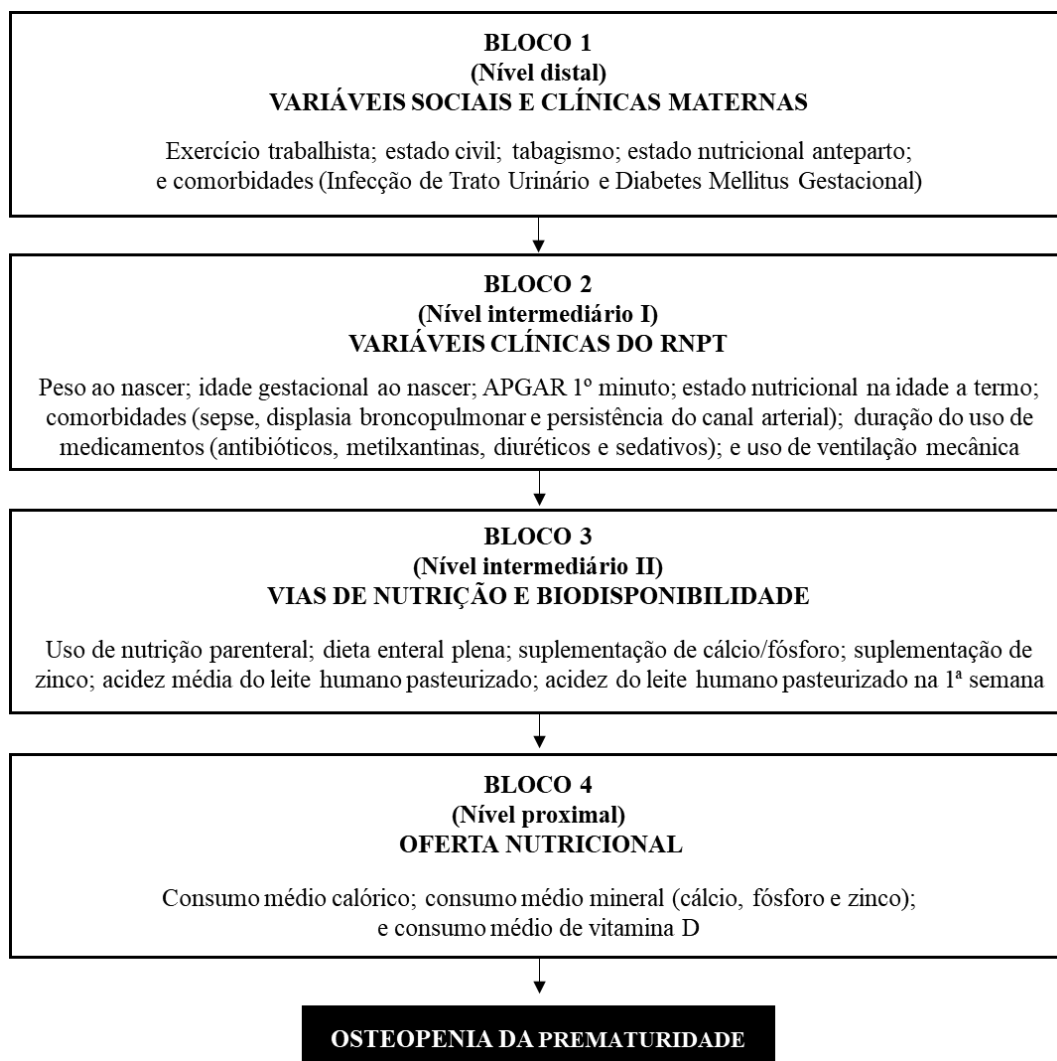
As variáveis foram utilizadas na análise multivariada para investigação dos fatores associados à ocorrência da doença, através da regressão logística e método *backward stepwise*. Inicialmente, as variáveis associadas ao desfecho na análise bivariada que apresentaram nível de significância $p \leq 0,20$ foram incluídas no modelo, de forma correspondente a seu nível de determinação (distal, intermediários ou proximal). A entrada de cada variável independente na análise multivariada ocorreu segundo o modelo teórico hierarquizado construído, que considerou quatro blocos de determinação causal (Figura 5).

Considerando a estreita relação entre osteopenia da prematuridade e deficiência mineral na etiologia da doença, adotamos as variáveis de aspectos nutricionais quantitativos no nível proximal de determinação causal, seguidas pelas variáveis de aspectos nutricionais qualitativos, que apresentam relação com absorção e incorporação dos nutrientes (nível intermediário II). As características clínicas do recém-nascido ao nascimento e durante o início da vida pós-natal foram agrupadas no nível acima (nível intermediário I) e, no nível distal, foram incluídas as características maternas que apresentam relação mais distante com a doença em estudo.

As variáveis incluídas em cada nível de determinação que apresentaram $p \leq 0,10$ foram mantidas no modelo final e permaneceram como fator de ajuste para as variáveis dos blocos posicionados hierarquicamente nos níveis inferiores. Considerou-se como fatores associados à osteopenia da prematuridade as variáveis que apresentaram no modelo final $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

A magnitude do efeito de cada variável foi estimada calculando-se a *Odds ratio* (razão de chances) e seus respectivos intervalos de confiança (IC) a 95%. Todas as análises foram realizadas no programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) na versão 20.0.

Figura 5 – Modelo teórico hierarquizado dos fatores associados à doença metabólica óssea em recém-nascidos pré-termos.



Fonte: Elaborado pelo autor.

6 RESULTADOS

A população de estudo foi composta por 115 recém-nascidos, sendo 46 casos (40%) e 69 controles (60%). Os recém-nascidos do sexo feminino e masculino constituíram 53% e 47% da população, respectivamente, sem diferença entre os casos e controles. A maioria (67%) nasceu por parto cesáreo, com idade gestacional e peso médio ao nascimento de 29 semanas ($\pm 2,24$) e 1,146kg ($\pm 0,36$). Quanto aos exames bioquímicos, os recém-nascidos diagnosticados com osteopenia apresentaram valores séricos médios, durante a internação hospitalar, de 1400UL/L (± 463) de fosfatase alcalina e 4,56mg/dl ($\pm 0,98$) de fósforo, superiores ao grupo controle ($p < 0,001$).

As características maternas podem ser observadas na tabela 1. A idade média das puérperas foi de 26 anos ($\pm 7,0$), a maioria possui escolaridade com ensino médio completo, não trabalha, mantém união estável com o companheiro, reside em municípios com mais de 100.000 habitantes, advindas de todas as regiões de Saúde do Estado (Figura 6), realizou consultas de pré-natal, não fuma, apresentou estado nutricional de excesso de peso anteparto, e foi diagnosticada com infecção do trato urinário e pré-eclâmpsia durante a gestação.

Tabela 1 – Análises bivariadas relacionadas às características sociais e clínicas maternas de casos e controles (Nível distal/Bloco 1). Fortaleza-Ceará, 2018-2019.

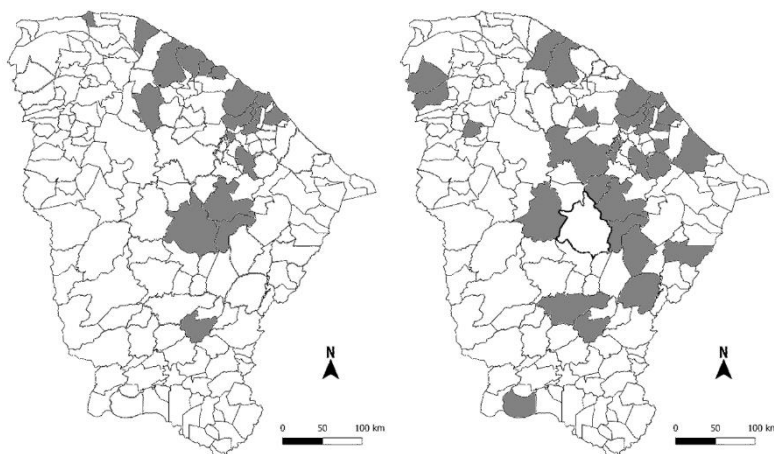
	Total	Caso (n=46)	Controle (n=69)	p
Idade				
Média \pm DP	26,4 \pm 7,0	25,9 \pm 6,4	26,8 \pm 7,4	0,485**
Escolaridade, n(%)				0,324
Sem escolaridade	1 (0,9)	-	1 (1,4)	
Ensino fundamental incompleto	30 (26,1)	10 (21,7)	20 (29,0)	
Ensino fundamental completo	14 (12,2)	9 (19,6)	5 (7,2)	
Ensino médio incompleto	15 (13,0)	5 (10,9)	10 (14,5)	
Ensino médio completo	44 (38,3)	16 (34,8)	28 (40,6)	
Ensino superior incompleto	6 (5,2)	4 (8,7)	2 (2,9)	
Ensino superior completo	5 (4,3)	2 (4,3)	3 (4,3)	
Vínculo empregatício, n(%)				0,090
Não trabalha	65 (56,5)	22 (47,8)	43 (62,3)	
Trabalha	50 (43,5)	24 (52,2)	26 (37,7)	
Estado Civil, n(%)				0,166
Solteira	33 (28,7)	9 (19,6)	24 (34,8)	
Casada	18 (15,7)	7 (15,2)	11 (15,9)	
União estável	64 (55,7)	30 (65,2)	34 (49,3)	

Habitantes do município, n(%)				0,632
<10.000	1 (0,9)	-	1 (1,4)	
≥10.000 <50.000	28 (24,3)	9 (19,6)	19 (27,5)	
≥50.000 <100.000	19 (16,5)	8 (17,4)	11 (15,9)	
≥100.000	67 (58,3)	29 (63,0)	38 (55,1)	
Região de saúde, n(%)				0,596
Fortaleza	91 (79,1)	37 (80,4)	54 (78,3)	
Sobral	6 (5,2)	3 (6,5)	3 (4,3)	
Cariri	4 (3,5)	1 (2,2)	3 (4,3)	
Sertão Central	11 (9,6)	5 (10,9)	6 (8,7)	
Litoral leste/Jaguaribe	3 (2,6)	-	3 (4,3)	
Pré-natal, n(%)				0,263*
Não realizou	8 (7,0)	5 (10,9)	3 (4,3)	
Realizou	107 (93,0)	41 (89,1)	66 (95,7)	
Tabagismo, n(%)				0,142*
Não	107 (93,0)	45 (97,8)	62 (89,9)	
Sim	8 (7,0)	1 (2,2)	7 (10,1)	
Estado nutricional anteparto, n(%)				0,074*
Baixo peso	13 (12,4)	5 (12,5)	8 (12,3)	
Adequado	42 (40,0)	21 (52,5)	21 (32,3)	
Excesso de peso	50 (47,6)	14 (35,0)	36 (55,4)	
Comorbidades na gestação, n(%)				
Infecção do trato urinário	45 (39,1)	21 (45,7)	24 (34,8)	0,165
Pré-eclâmpsia	41 (35,7)	18 (39,1)	23 (33,3)	0,330
Diabetes gestacional	14 (12,2)	3 (6,5)	11 (15,9)	0,156*
Síndrome HELLP	8 (7,0)	5 (10,9)	3 (4,3)	0,263*

Fonte: Dados de pesquisa.

Teste X². *Teste Exato de Fisher. ** Regressão logística.

Figura 6 – Representação do Estado do Ceará e distribuição dos municípios de origem das puérperas de casos (esquerda) e controles (direita) incluídos no estudo.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Referente ao recém-nascido, resultados da análise bivariada mostram que a osteopenia está associada às piores condições ao nascimento, como menor índice APGAR no primeiro minuto de vida [OR 1,76 (IC 1,06-2,92); $p=0,017$], prematuridade extrema (<28 semanas) [OR 2,59 (IC 1,74-3,88); $p<0,001$] e extremo baixo peso ao nascer (<1000g) [OR 3,59 (IC 2,21-5,84); $p<0,001$] e, ao longo da internação hospitalar, à presença de sepse [OR 1,64 (IC 1,19-2,25); $p=0,001$], displasia broncopulmonar [OR 1,71 (IC 1,13-2,59); $p=0,003$] e uso de suporte ventilatório invasivo por tempo prolongado [OR 1,05 (IC 1,03-1,08), $p<0,001$] (Tabela 2).

Recém-nascidos com osteopenia receberam antibióticos [OR 1,03 (IC 1,001-1,06); $p=0,040$], diuréticos [OR 1,05 (IC 1,02-1,08); $p<0,001$] e metilxantinas [OR 1,09 (1,05-1,13); $p<0,001$] por mais tempo, e na idade a termo, apresentaram estado nutricional de desnutrição em maior proporção [OR 1,90 (IC 1,24-2,91); $p=0,013$], se comparados aos controles (Tabela 2).

Tabela 2 – Análises bivariadas relacionadas às características clínicas dos recém-nascidos casos e controles (Nível intermediário I/Bloco 2). Fortaleza-Ceará, 2018-2019.

	Total	Caso (n=46)	Controle (n=69)	P
Sexo, n(%)				0,485
Feminino	61 (53,0)	25 (54,3)	36 (52,2)	
Masculino	54 (47,0)	21 (45,7)	33 (47,8)	
APGAR 1º minuto, n(%)				0,017
<7	65 (56,5)	32 (69,6)	33 (47,8)	
≥7	50 (43,5)	14 (30,4)	36 (52,2)	
Idade gestacional ao nascer, n(%)				<0,001
<28 semanas	30 (26,1)	22 (47,8)	8 (11,6)	
≥28 semanas	85 (73,9)	24 (52,2)	61 (88,4)	
Peso ao nascer, n(%)				<0,001
<1000g	42 (36,5)	31 (67,4)	11 (15,9)	
≥1000g	73 (63,5)	15 (32,6)	58 (84,1)	
Diagnósticos clínicos, n(%)				
Icterícia	104 (90,4)	42 (91,3)	62 (89,9)	1,000*
Forame oval patente	75 (65,2)	29 (63,0)	46 (66,7)	0,419
Sepse	59 (51,3)	32 (69,6)	27 (39,1)	0,001
Hemorragia intraventricular	59 (51,3)	24 (52,2)	35 (50,7)	0,515
Persistência do canal arterial	55 (47,8)	25 (54,3)	30 (43,5)	0,170
Displasia bronco pulmonar	37 (32,2)	22 (47,8)	15 (21,7)	0,003
Retinopatia da prematuridade	36 (31,3)	15 (32,6)	21 (30,4)	0,482

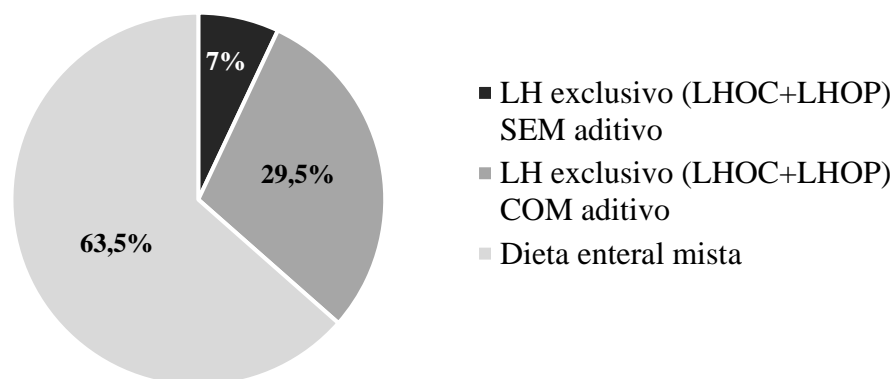
Suporte (Dias), média±DP				
Ventilação não invasiva	23±17,2	22±17,9	23±16,7	0,753**
Ventilação mecânica invasiva	16±18,6	25±21,8	10±12,9	<0,001**
Fisioterapia (Dias)				
Média±DP	49±8,3	49±6,7	49±9,3	0,590**
Medicamentos (Dias), média±DP				
Antibióticos	23±13,1	26±12,5	21±13,2	0,040**
Diuréticos	11±13,9	16±15,8	7±11,1	<0,001**
Metilxantinas	38±14,2	46±10,8	33±13,9	<0,001**
Corticoides	3±6,0	4±6,7	2±5,5	0,216**
Antiulcerativo	3±7,7	2±4,2	4±9,3	0,203**
Sedativos	9±14,9	12±15,3	8±14,5	0,143**
Estado nutricional a termo, n(%)				0,013
Escore Z ≤-3DP	18 (15,7)	12 (26,1)	6 (8,7)	
Escore Z >-3DP	97 (84,3)	34 (73,9)	63 (91,3)	

Fonte: Dados de pesquisa.

Teste X². *Teste Exato de Fisher. ** Regressão logística.

A principal fonte dietética da nutrição enteral foi a alimentação mista, composta de leite humano e fórmula infantil (Gráfico 1). Após ajuste por idade gestacional e peso, não houve diferença na fonte da dieta ofertada aos recém-nascidos que desenvolveram ou não a doença (p=0,080).

Gráfico 1 – Fontes dietéticas da nutrição enteral dos recém-nascidos internados em UTIN. Fortaleza-Ceará, 2018-2019.



Fonte: Dados de pesquisa.

Na análise bivariada, a osteopenia apresentou associação com o uso de nutrição parenteral [OR 1,42 (IC 1,07-1,88); p=0,017] e dieta enteral plena superior a 14 dias [OR 0,59 (IC 0,43-0,81); p=0,001], e consumo de leite humano ordenhado pasteurizado com acidez

superior ou igual a 4ºDornic [OR 1,45 (IC 1,001-2,11); p=0,025]. A oferta nutricional apresentou diferença entre casos e controles, sendo o maior consumo calórico [OR 0,95 (IC 0,92-0,99); p=0,013] e de vitamina D [OR 0,99 (IC 0,99-0,99); p<0,001] fatores protetivos e, de risco, o maior consumo de cálcio [OR 1,01 (IC 1,00-1,02); p=0,013] e fósforo [OR 1,02 (IC 1,00-1,03); p=0,008]. A relação cálcio/fósforo e o uso de fórmula de nutrientes não diferiu entre os grupos (Tabela 3).

Tabela 3 – Análises bivariadas relacionadas às vias de nutrição e biodisponibilidade nutricional (Nível intermediário II/Bloco 3), e ofertas nutricionais dos recém-nascidos casos e controles (Nível proximal/Bloco 4). Fortaleza-Ceará, 2018-2019.

	Total	Caso (n=46)	Controle (n=69)	P
Terapia nutricional parenteral, n(%)				0,017
≥14 dias	73 (63,5)	35 (76,1)	38 (55,1)	
<14 dias	42 (36,5)	11 (23,9)	31 (44,9)	
Dieta enteral trófica, n(%)				0,255
≥7 dias	47 (40,9)	21 (45,7)	26 (37,7)	
<7 dias	68 (59,1)	25 (54,3)	43 (62,3)	
Dieta enteral plena, n(%)				0,001
≥14 dias	55 (47,8)	13 (28,3)	42 (60,9)	
<14 dias	60 (52,2)	33 (71,7)	27 (39,1)	
Leite humano ordenhado pasteurizado, média±DP				
Acidez total (ºDornic)	3,8±0,58	3,91±0,55	3,77±0,59	0,191*
Acidez primeira semana				0,025
≥4 ºDornic, n (%)	39 (33,9)	21 (45,7)	18 (26,1)	
<4 ºDornic, n (%)	76 (66,1)	25 (54,3)	51 (73,9)	
Fórmula de nutrientes (FM85)				0,202
Não	41 (35,7)	19 (41,3)	22 (31,9)	
Sim	74 (64,3)	27 (58,7)	47 (68,1)	
Suplementação, n(%)				
Fosfato tricálcio	84 (73,0)	43 (93,5)	41 (59,4)	<0,001
Zinco quelato	44 (38,3)	13 (28,3)	31 (44,9)	0,053
Vitamina D	114 (99,1)	45 (97,8)	69 (100)	0,400
Oferta nutricional, média±DP				
Valor energético total (Kcal/kg)	88,9±20,8	84,1±9,3	92,3±25,4	0,013*
Proteína (g/kg)	2,9±0,3	2,92±0,34	2,94±0,27	0,629*
Cálcio (mg/kg)	169,9±43,9	182,7±47,5	161,5±39,5	0,013*
Fósforo (mg/kg)	89,4±28,4	98,3±31,3	83,5±24,8	0,008*
Zinco (mcg/kg)	659±348	554±326	729±347	0,010*

Vitamina D (UI/dia)	485±176	410±160	536±169	<0,001*
Relação cálcio/fósforo média	1,95±0,25	1,92±0,25	1,96±0,25	0,367*

Fonte: Dados de pesquisa.

Teste X². *Teste Exato de Fisher. ** Regressão logística.

Após análise multivariada e ajustes, as variáveis que permaneceram no modelo final de determinação causal podem ser vistas na tabela 4. Em relação às puérperas solteiras, a presença do companheiro foi um fator protetivo e diminuiu as chances do desenvolvimento da osteopenia [OR 0,10 (IC 0,02-0,59); p=0,038], assim como o uso de sedativos por menor tempo [OR 0,89 (IC 0,83-0,98); p=0,010]. A probabilidade de desenvolver a doença foi maior nos recém-nascidos com extremo baixo peso ao nascer [OR 5,49 (IC 1,20-25,1); p=0,028], que desenvolveram sepse durante internação [OR 5,71 (IC 1,35-24,2); p=0,018], e que usaram, de forma prolongada, suporte ventilatório invasivo [OR 1,09 (IC 1,03-1,18); p=0,007].

Manteve-se a associação da doença com a acidez do leite humano e o consumo de cálcio. Recém-nascidos que consomem leite humano ordenhado pasteurizado de maior acidez, no início da vida pós-natal, possuem 5,36 vezes mais chance de desenvolver osteopenia (p=0,035). O maior consumo de cálcio, comparado ao grupo controle, também aumentou a probabilidade de ocorrência da doença [OR 1,05 (IC 1,006-1,1); p=0,025] (Tabela 4).

Tabela 4 – Modelo final da regressão logística multivariada hierarquizada dos fatores associados à osteopenia da prematuridade em recém-nascidos internados em uma maternidade de alto risco. Fortaleza-Ceará, 2018-2019.

	Modelo bruto OR (IC95%)	p	Modelo ajustado OR (IC95%)	p
<i>BLOCO 1: Variáveis sociais e clínicas maternas</i>				
Estado Civil		0,166		0,038
Solteira	1		1	
Casada	0,43 (0,17-1,06)		0,10 (0,02-0,59)	
União estável	0,72 (0,25-2,09)		0,72 (0,11-4,79)	
Tabagismo		0,142		0,171
Sim	1		1	
Não	0,66 (0,49-0,90)		21,8 (0,27-1788)	
Est. nutricional anteparto		0,074		0,131
Adequado	1		1	
Baixo peso	3,86 (0,94-15,7)		2,71 (0,30-24,5)	
Excesso de peso	2,57 (1,08-6,10)		6,72 (1,33-34,0)	
Comorbidades na gestação				
Infecção do trato urinário	1,21 (0,87-1,67)	0,165	0,56 (0,14-2,21)	0,411

<i>BLOCO 2: Variáveis clínicas do recém-nascido pré-termo</i>				
Peso ao nascer		<0,001		0,028
≥1000g	1		1	
<1000g	3,59 (2,21-5,84)		5,49 (1,20-25,1)	
APGAR 1º minuto		0,017		0,273
≥7	1		1	
<7	1,76 (1,06-2,92)		2,22 (0,53-9,26)	
Suporte ventilatório				
Ventilação mecânica	1,05 (1,03-1,08)	<0,001	1,09 (1,03-1,18)	0,007
Diagnóstico clínico				
Sepse	1,64 (1,19-2,25)	0,001	5,71 (1,35-24,2)	0,018
Medicamentos (Duração)				
Metilxantinas	1,09 (1,05-1,13)	<0,001	1,06 (0,99-1,13)	0,060
Sedativos	1,02 (0,99-1,05)	0,143	0,89 (0,83-0,98)	0,010
<i>BLOCO 3: Vias de nutrição e biodisponibilidade</i>				
Acidez na primeira semana		0,025		0,035
<4 °Dornic	1		1	
≥4 °Dornic	1,45(1,001-2,11)		5,36 (1,13-25,5)	
<i>BLOCO 4: Oferta nutricional</i>				
Calcio (mg/kg)	1,01 (1,00-1,02)	0,013	1,05 (1,006-1,1)	0,025
Fósforo (mg/kg)	1,02 (1,00-1,03)	0,008	0,95 (0,89-1,01)	0,091

Fonte: Dados de pesquisa.

ORbruto: Análise bivariada; ORajustado: ajuste por variáveis internas ao bloco e pelo(s) blocos anteriores.

Ajuste do modelo final: -2 Log LR= 71,007; R²= 0,699; p<0,001.

7 DISCUSSÃO

Este estudo identificou que a osteopenia da prematuridade está associada a fatores nutricionais, como a acidez do leite humano e o consumo elevado de cálcio. Extremo baixo peso ao nascer, presença de sepse, suporte ventilatório invasivo e uso de sedativos são importantes fatores ao nascimento e durante internação hospitalar, relacionados à presença de osteopenia, e a presença do companheiro é um componente social materno de proteção associado à doença.

Após o nascimento e cessação do suprimento nutricional constante, via cordão umbilical, a nutrição parenteral é instalada de forma precoce, dado a imaturidade de órgãos e às dificuldades da oferta exclusivamente via enteral. A baixa solubilidade e precipitação de nutrientes é um problema relatado nos estudos que abordam a osteopenia da prematuridade, principalmente, diante da utilização dessa via nutricional de forma prolongada como única ou principal fonte dietética (FEWTRELL, 2011).

Por isso, juntamente com a nutrição parenteral, é recomendado que seja administrada a nutrição enteral de forma precoce, considerando a biodisponibilidade da fonte dietética (CHEN *et al.*, 2021). No RNPT, a primeira dieta de escolha deve ser o leite ordenhado da própria puérpera e, na falta desse, o leite humano ordenhado pasteurizado de doadoras, fornecido pelo Banco de Leite Humano (VILLELA; MOREIRA, 2020). Após ordenha, algumas bactérias são capazes de fermentar a lactose presente no leite e produzir ácido lático, que além de aumentar a acidez, eleva a osmolaridade e diminui a biodisponibilidade de cálcio e fósforo, levando à precipitação e à insolubilização dos minerais (ALMEIDA; NOVAK; GUIMARÃES, 2011).

Portanto, mesmo estando quantitativamente presentes e sendo passíveis de detecção, os minerais têm sua biodisponibilidade reduzida. Quanto maior o período entre ordenha e oferta, maior a quantidade de ácido lático produzido e, conseqüentemente, menor a biodisponibilidade de cálcio e fósforo no leite humano ordenhado (ALMEIDA; NOVAK; GUIMARÃES, 2011). Considerar esse aspecto qualitativo torna-se relevante no cuidado nutricional, seja durante a oferta do leite humano ordenhado cru, que deve ser oferecido, de preferência, logo após a ordenha, à beira leite (KARPEN, 2018); seja durante a oferta do leite humano ordenhado pasteurizado, cujo resultado neste estudo incentiva acidez inferior a 4ºDornic na primeira semana em dieta enteral.

Em relação à oferta nutricional quantitativa, o estudo mostrou dados contraditórios com a literatura. Um dos fatores etiológicos mais apontados para a osteopenia é a ingestão inadequada de cálcio e fósforo (CHEN *et al.*, 2018). Por isso, desde a década de 1990, recomenda-se atenção à oferta mineral e suplementação de cálcio e fósforo, de forma precoce, aos recém-nascidos em risco (BACKSTRÖM; KUUSELA; MAKI, 1996) com o objetivo de fornecer aporte nutricional pós-natal semelhante ao fornecido no ambiente intrauterino, permitindo o crescimento e desenvolvimento adequados (FAIENZA *et al.*, 2019).

Embora ambos os grupos tenham apresentado consumo dos minerais dentro das faixas de adequação no presente estudo, o consumo mais elevado de cálcio aumentou a chance do desenvolvimento da osteopenia, mesmo após ajustes. Por um lado, este resultado representa a necessidade de reavaliação e discussão sobre recomendações atuais para ingestão nutricional mineral em recém-nascidos pré-termo, no período pós-natal inicial, como destaca Avila-Alvarez *et al* (2020). Por outro lado, Sharp e Simmer, em 2003, já relatavam a importância de considerar a biodisponibilidade dos minerais suplementados.

Neste estudo, recém-nascidos com osteopenia receberam suplementação mineral em maior proporção e por mais tempo, se comparados com seus controles [21 dias ($\pm 11,6$) vs. 13 dias ($\pm 12,9$), $p=0,002$], e na análise inicial, a suplementação também apresentou associação com a doença. A forma de fosfato tricálcio, na proporção de cálcio e fósforo de 2:1., adotado na instituição de pesquisa, possui biodisponibilidade relatada de aproximadamente 38% (PEREIRA *et al.*, 2009). Além disso, sais de fosfato inorgânico precipitam rapidamente quando combinados com suplementação de cálcio, reduzindo a biodisponibilidade de ambos os minerais (MIHATSCH; THOME; SAENZ DE PIPAON, 2021). Portanto, mesmo com oferta quantitativamente adequada, após a suplementação, e até superior aos controles, esses minerais podem não ter sido efetivamente absorvidos e utilizados pelos recém-nascidos.

Mesmo sem associação após ajustes, este estudo também demonstrou a dificuldade da oferta nutricional conforme as recomendações. Segundo os achados, essa inadequação nutricional parece ter relação com o menor volume de dieta ofertada, que também reflete uma menor oferta mineral e contribui com a ocorrência da osteopenia. Assim como mostra Chen *et al* (2021), o volume de dieta enteral reduzido é um fator de risco para osteopenia. O volume de leite humano fornecido no início da vida pós-natal é positivamente

associado ao conteúdo mineral ósseo (KÖRNMANN et al., 2017; VILLELA; MOREIRA, 2020).

Devido essa dificuldade na oferta hídrica, a literatura estimula a aditivização do leite humano ou o uso das fórmulas infantis como tentativa de adequar as dietas de menor volume, além de garantir a oferta adequada dos demais nutrientes e manutenção do estado nutricional (CHINOY; MUGHAL; PADIDELA, 2019). No entanto, Faerk *et al* (2000) avaliaram o efeito da dieta no conteúdo mineral ósseo, e não encontraram benefícios no uso de suplementação mineral de fosfato, aditivo de leite humano e fórmula infantil em comparação com recém-nascidos alimentados apenas com leite humano, mesmo o leite humano contendo, aproximadamente, 25% da quantidade de cálcio e fósforo necessária para a mineralização óssea normal durante o crescimento pós-natal.

Neste estudo, RNPT que apresentaram osteopenia receberam leite humano com fórmula de nutrientes em maior proporção (68,1%) e, de forma geral, 64,3% receberam o aditivo de leite humano por uma média de $9\pm 9,3$ dias, sem diferença entre os casos e controles. Corroborando com Faerk *et al* (2000), o uso, duração e quantidade da fórmula de nutrientes não diferiu entre os grupos de análise e não representou efeito benéfico na prevenção ou tratamento da osteopenia. Observa-se, portanto, que os conceitos atuais sobre suplementação mineral e aditivização do leite humano são insuficientes e precisam ser reavaliados (KÖRNMANN et al., 2017).

O crescimento também pode ser considerado um indicador importante da mineralização óssea (FAERK *et al.*, 2000). Monitorar a ingestão alimentar e as curvas de crescimento contribuem para a otimização do crescimento extrauterino e desenvolvimento (VILLELA; MOREIRA, 2020). Mesmo sem associação com osteopenia após ajustes, neste estudo, 15,7% dos recém-nascidos apresentaram diagnóstico nutricional de desnutrição na idade a termo, mostrando a importância do monitoramento do estado nutricional nas escolhas dietéticas durante a internação e após a alta hospitalar.

A variabilidade dietética é comum no cuidado nutricional nas unidades neonatais. No estudo de Chen *et al* (2021), 70,5% dos RNPT receberam leite humano de forma exclusiva, 18,6% receberam alimentação mista e 10,9% receberam apenas fórmula infantil. Essa diversidade reflete a variabilidade da oferta de nutrientes e a necessidade da individualidade no cuidado nutricional. Mostra, ainda, a importância do trabalho multiprofissional e do diálogo entre a prescrição médica e dietética, de modo a garantir, a

cada recém-nascido, a proporção de nutrientes, via dieta ou outras fontes de forma complementar, suficientes para atender as demandas nutricionais, evitando deficiências e excessos do ponto de vista quantitativo e qualitativo.

Faerk *et al.* (2000) mostraram que 40% das puérperas já haviam cessado completamente a ordenha após a primeira semana de vida pós-natal, e o restante expressava menos de 15% do volume diário de leite ingerido pelos RNPT. Na rotina hospitalar, não é possível prever quais puérperas continuarão fornecendo leite humano ordenhado cru e quais interromperão a ordenha, nem a disponibilidade do BLH, nem as condições clínicas que podem interferir na escolha dietética. Na prática clínica, observa-se que a ordenha de puérperas de pré-termos não tem conseguido suprir as demandas dos recém-nascidos, e isso pode ser demonstrado no presente estudo, onde nenhum recém-nascido recebeu LHOC de forma exclusiva durante a internação hospitalar.

A presença materna nas unidades neonatais faz parte do processo de recuperação do recém-nascido e, excetuando casos em que a segurança do binômio esteja em risco, esse vínculo torna-se importante. Porém, puérperas de pré-termos vivenciam dificuldades, como o estresse pela prematuridade e baixo peso ao nascer, separação do binômio, desconforto com o ambiente da UTIN, sentimento de dúvida, medo, tristeza e angústia (NASCIMENTO *et al.*, 2022). Este estudo possui puérperas advindas de todas as regiões de saúde do Estado do Ceará, desde municípios menores que 10000 habitantes até municípios com mais de 100000 habitantes.

Puérperas residentes de municípios mais distantes e com menos habitantes, têm, em sua maioria, renda derivada de atividades agrícolas, não suficientes para custos de translados diários; dependem da disponibilidade de transporte intermunicipal oferecido pelo poder público; têm que conviver com a longa duração da internação do RNPT; e não possuem rede de apoio familiar no município da instituição de internação (SERRA; SCOCHI, 2004). Por um lado, essa distribuição dos municípios de origem demonstra certa representatividade do Estado na população deste estudo. Por outro, reforça as dificuldades exemplificadas anteriormente.

Consequentemente, a frequência de visitas e o vínculo com os recém-nascidos ficam prejudicados. Os resultados deste estudo mostram que as chances do desenvolvimento da osteopenia são menores em recém-nascidos de mulheres casadas. Todas essas situações citadas abalam a convivência e dinâmica familiar, além de interferir na produção, manutenção

da lactação e no desejo de amamentar e/ou extrair o leite humano (SERRA; SCOCHI, 2004). Portanto, as puérperas necessitam de acolhimento e uma rede de apoio bem estruturada, pois torna-se comum seu isolamento no período do pós-parto.

Esse apoio estrutura-se nos cuidados em casa, com os outros filhos, nas informações partilhadas e experiências sociais, de modo que a puérpera possa se afastar da realidade externa e ocupar-se nos cuidados ao recém-nascido (ALMEIDA; RAMOS; FIGUEIREDO, 2019). Destaca-se, diante do discutido, a importância do incentivo ao aleitamento materno, às políticas públicas de atenção a mulher desde o pré-natal até o acompanhamento ambulatorial do pré-termo (LAMOUNIER, 2016) e a necessidade de diretrizes baseadas em evidências para gestão e prática nutricional padronizada na osteopenia, principalmente, diante de outras situações de risco ao nascimento e durante internação hospitalar (CHINOY; MUGHAL; PADIDELA, 2019).

Em relação aos fatores de risco relacionados ao nascimento, observa-se que RNPT com osteopenia apresentam idade gestacional, peso ao nascer e APGAR no primeiro minuto de vida menores (AVILA-ALVAREZ *et al.*, 2020). A idade gestacional inferior a 32 semanas, principalmente, inferior a 28 semanas é considerada um importante fator de risco na literatura (CHINOY; MUGHAL; PADIDELA, 2021), e o extremo baixo peso ao nascer pode ser considerado um dos fatores independentes que mais aumentam a chance para osteopenia (LOTFI *et al.*, 2016), assim como o encontrado neste estudo.

O recém-nascido pré-termo possui fisiologia imatura, baixa tolerância à alimentação e maior risco de morbidades clínicas. A restrição do crescimento intrauterino e o comprometimento do peso ao nascimento contribuem para o desenvolvimento da osteopenia por refletir uma pior reserva nutricional, já comprometida na prematuridade, prejudicando o alcance da oferta calórica e mineral adequada, a recuperação do estado nutricional pós-natal, o crescimento e a incorporação mineral na matriz óssea (FROTA *et al.*, 2019; LOTHE; SINN; STONE, 2011).

RNPT também apresentam um perfil de microbioma intestinal que os tornam mais vulneráveis a infecções e complicações metabólicas (MILANI *et al.*, 2017; RODRIGUES *et al.*, 2020). Assim como o extremo baixo peso, a presença de sepse está associada ao aumento da probabilidade de desenvolvimento da osteopenia. O tratamento com antibióticos, em situações de sepse, impacta a flora intestinal, prejudicando a integridade da mucosa, a

capacidade absorptiva do intestino delgado, a solubilidade e absorção mineral (CHERNIKOVA *et al.*, 2018; HAWRELAK; MYERS, 2004). Além disso, a presença da sepse está associada à instabilidade clínica e restrição de ganho de peso pós-natal por causar intolerância total ou parcial da alimentação por via enteral, dificultando a abordagem nutricional (CHEN *et al.*, 2018).

Outra questão importante é que a hipofosfatemia presente na osteopenia gera uma fraqueza muscular, prejudicando a realização de exercícios e leva à imobilidade (AVILA-ALVAREZ *et al.*, 2020). Em condições de maior gravidade, o uso de sedativos e de suporte ventilatório, durante a internação hospitalar, aumentam o período de imobilização ao leito e manuseio mínimo, contribuindo para o aumento da reabsorção óssea e desmineralização, aumentando as chances do desenvolvimento da osteopenia (OLIVEIRA, 2018), assim como o encontrado no presente estudo. Sendo o osso um órgão, a sua formação é dependente da sua função. A estimulação aumenta os marcadores de formação óssea e de leptina, atenuando o declínio natural pós-natal no osso, e ajuda a garantir o conteúdo mineral ósseo adequado e o desenvolvimento muscular (MACHADO *et al.*, 2015).

Por fim, apresenta-se, como principal limitação no estudo, a ausência de exames de imagem, considerados padrão ouro na avaliação da osteopenia. O estudo mostrou incidência de 40% da doença, dentro da faixa relatada na literatura. Embora seja sugerido que o diagnóstico precoce baseado em exames bioquímicos possa superestimar casos de osteopenia, nosso resultado corrobora com um recente estudo de Angelika *et al.* (2021), que encontrou 43% de recém-nascidos com a doença, diagnosticada por exames de imagem, ressaltando sua importância como comorbidade incidente em recém-nascidos pré-termo, independentemente do método de triagem.

Outra limitação pauta-se no tipo de estudo realizado. Como a coleta de dados deu-se de forma retrospectiva não foi possível avaliar variáveis de relevância para o estudo, como a ingestão alimentar e deficiências nutricionais da puérpera durante a gestação. Porém, segundo conhecimento dos autores, esse é o primeiro estudo que avaliou a acidez do leite humano como aspecto qualitativo associado à osteopenia da prematuridade. Além disso, realizou-se um estudo monocêntrico, os recém-nascidos seguiram o mesmo protocolo nutricional e foram diariamente acompanhados do nascimento até 8 semanas de vida pós-natal.

8 CONCLUSÃO

A doença metabólica óssea ou osteopenia possui incidência elevada em recém-nascidos pré-termos internados em Unidades de Terapia Intensiva Neonatais. Após análise das diferenças no cuidado nutricional de casos e controles, o estudo evidenciou que a acidez do leite humano e o consumo elevado de cálcio são fatores nutricionais de aspecto qualitativo e quantitativo associados ao desenvolvimento da doença, mesmo após ajustes por características maternas e do recém-nascido ao nascimento e durante internação hospitalar.

O achado quantitativo foi um resultado inesperado e confirma a necessidade de estudos esclarecedores sobre recomendação e suplementação nutricional de cálcio, e a associação entre acidez e osteopenia lança uma temática relevante para estudos posteriores, com o objetivo de atualizar os protocolos de cuidado neonatal, sobre o uso e distribuição do leite humano de menor acidez no início da vida pós-natal como medida preventiva da doença no recém-nascido pré-termo em risco de osteopenia.

Na prática clínica, a observância dos fatores nutricionais apontados deve ser priorizada nos recém-nascidos com comprometimento do peso ao nascimento, acometidos durante a internação por complicações infecciosas, como a sepse, e que permanecem por longos períodos de imobilização, com uso de sedação e suporte ventilatório invasivo, situações em que as chances do desenvolvimento da doença estão aumentadas.

O diálogo multiprofissional deve ser reforçado para tomada de decisões sobre oferta nutricional, suplementação, fonte dietética e biodisponibilidade. Os profissionais e os serviços de saúde devem incentivar a prática do aleitamento materno em puérperas de recém-nascidos pré-termos, bem como incentivar a ordenha do leite humano e oferta beira-leito. Além disso, devem orientar e fazer parte da rede de apoio, principalmente, de puérperas solteiras, cujos recém-nascidos apresentam maior chance de desenvolver osteopenia.

REFERÊNCIAS

ABDALLAH, E. A.; SAID, R. N.; MOSALLAM, D. S.; MOAWAD, E. M.; KAMAL, N. M.; FATHALLAH, M. G. Serial serum alkaline phosphatase as an early biomarker for osteopenia of prematurity. **Medicine**, [S.L.], v. 95, n. 37, p. 4837-4842, set. 2016.

ABRAMS, S. A. In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin d. **The American Journal of Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 85, n. 2, p. 604-607, fev. 2007.

ABRAMS, S. A. Calcium and Vitamin D Requirements of Enterally Fed Preterm Infants. **Pediatrics**, [S.L.], v. 131, n. 5, p. 1676-1683, abr. 2013.

AGÊNCIA BRASIL. **Prematuridade: 17 de novembro é dia de alerta para o tema:** ministério da mulher promove evento online sobre os desafios. Ministério da Mulher promove evento online sobre os desafios. 2020. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2020-11/prematuridade-17-de-novembro-e-dia-de-alerta-para-o-tema>. Acesso em: 25 ago. 2021.

ALMEIDA, J. A. G.; NOVAK, F. R.; GUIMARÃES, V. **Leite Humano Ordenado: Determinação da Acidez Titulável – Método Dornic**. Rio de Janeiro: Rede Brasileira de Bancos de Leite Humano, 2011.

ALMEIDA, L. I. V.; RAMOS, S. B.; FIGUEIREDO, G. L. A. Apoio e rede social no contexto urbano: percepções de mães de crianças prematuras. **Aletheia**, v. 52, n. 1, p. 22-36, 2019.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Nutritional needs of low birth weight infants. **Pediatrics**, v. 75, p. 976-986, 1985.

ANGELIKA, D.; UGRASENA, I. D. G.; ETIKA, R.; RAHARDJO, P.; BOS, A. F.; SAUER, P. J.J. The incidence of osteopenia of prematurity in preterm infants without phosphate supplementation. **Medicine**, [S.L.], v. 100, n. 18, p. 1-7, maio 2021.

AVILA-ALVAREZ, A.; URISARRI, A.; FUENTES-CARBALLAL, J.; MANDIÁ, N.; SUCASAS-ALONSO, A.; COUCE, M. L. Metabolic Bone Disease of Prematurity: risk factors and associated short-term outcomes. **Nutrients**, [S.L.], v. 12, n. 12, p. 1-13, dez. 2020.

BACKSTRÖM, M. C.; KUUSELA, A.; MÄKI, R. Metabolic Bone Disease of Prematurity. **Annals of Medicine**, [S.L.], v. 28, n. 4, p. 275-282, jan. 1996.

BATISTA, D. M.; PAES, L. S. N. **Protocolo: doença metabólica óssea (DMO)**. Ebserh. PRO.MED-NEO.021. v. 1, p. 1-4, 2019.

BLENCOWE, H.; COUSENS, S.; OESTERGAARD, M. Z.; CHOU, D.; MOLLER, A.; NARWAL, C, *et al.* National, regional and worldwide estimates of preterm birth. **Lancet**, [S.L.], v. 379, p. 2162–2172, 2012.

BOZZETTI, V.; TAGLIABUE, P. Metabolic Bone Disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. **Italian Journal of Pediatrics**, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 20, 2009.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. **Saúde da criança: nutrição infantil: aleitamento materno e alimentação complementar**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. **Projeto de lei n.º 1.468 de 2019, que estabelece diretrizes gerais sobre a política de atenção à prematuridade**. Câmara dos Deputados, Sala das Sessões, 2019a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos. **Nascidos vivos - Ceará**. 2019b. Disponível em:
<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sinasc/cnv/nvce.def>. Acesso em: 19 set. 2021.

BRASIL. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Cidades e Estados**: Fortaleza. Fortaleza. 2020. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/ce/fortaleza.html>. Acesso em: 26 nov. 2020.

CARVALHO, M.R.; TAVARES, L. A. M. **Amamentação**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2010.

CHEN, W.; YANG, C.; CHEN, H.; ZHANG, B. Risk factors analysis and prevention of metabolic bone disease of prematurity. **Medicine**, [S.L.], v. 97, n. 42, p. 12861-12866, out. 2018.

CHEN, W.; ZHANG, Z.; DAI, S.; XU, L. Risk factors for metabolic bone disease among preterm infants less than 32 weeks gestation with Bronchopulmonary dysplasia. **Bmc Pediatrics**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 1-8, maio 2021.

CHERNIKOVA, D. A.; MADAN, J. C.; HOUSMAN, M. L.; ZAIN-UL-ABIDEEN, M.; LUNDGREN, S. N.; MORRISON, H. G, *et al.* **Pediatr Res**, v. 84, p. 71-79, 2018.

CHIN, L. K.; DOAN, J.; TEOH, Y. S.; STEWART, A.; FORREST, P.; SIMM, P. J. Outcomes of standardised approach to metabolic bone disease of prematurity. **Journal Of Paediatrics and Child Health**, [S.L.], v. 54, n. 6, p. 665-670, jan. 2018.

CHINOY, A.; MUGHAL, M. Z.; PADIDELA, R. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. **Archives of Disease in Childhood - Fetal And Neonatal Edition**, [S.L.], v. 104, n. 5, p. 560-566, maio 2019.

CHINOY, A.; MUGHAL, M. Z.; PADIDELA, R. Metabolic bone disease of prematurity- National survey of current neonatal and paediatric endocrine approaches. **Acta Paediatrica**, [S.L.], v. 110, n. 6, p. 1855-1862, nov. 2021.

COÊLHO, J. C. A.; KRAIEVSKI, E. S.; PEREIRA, L. C. B.; SILVA, M. C. Fisiologia da Remodelação Óssea: revisão da literatura. **Revista Conexão Eletrônica**, Mato Grosso do Sul, v. 13, n. 1, p. 1-7, 2016.

COSTA B.C.; VECCHI A.A.; GRANZOTTO J.A.; LOREA C.F.; MOTA D.M.; ALBERNAZ E.P. *et al.* Análise comparativa de complicações do recém-nascido prematuro tardio em relação ao recém-nascido a termo. **Bol Cient Pediatr**. v. 4, n. 2, p.33-37, 2015.

COSTA, R.; FRANCO, C.; SANTOS, N.; MAIO, P.; VIEIRA, F.; ANTUNES, S, *et al.* Doença Metabólica Óssea da Prematuridade em Recém-Nascidos de Muito Baixo Peso: estudo observacional retrospectivo. **Acta Médica Portuguesa**, [S.L.], v. 32, n. 7-8, p. 536, ago. 2019.

CZECH-KOWALSKA, J.; CZEKUC-KRYSKIEWICZ, E.; PLUDOWSKI, P.; ZANIUK, K.; JAWORSKI, M.; ŁUBA, A, *et al.* The Clinical and Biochemical Predictors of Bone Mass in Preterm Infants. **Plos One**, [S.L.], v. 11, n. 11, p. 1-13, nov. 2016.

DANONE. **Fórmulas Infantis**. 2021. Disponível em: <https://www.danonenutricia.com.br/produtos/infantil/formulas-infantis>. Acesso em: 25 ago. 2021.

DEMIRBAŞ F.; ARISOY A. E.; DEMIR H. The Long-Term Effect of Very Low Birth Weight and Prematurity on Bone Mineral Density In 5-7 Years Old Children. **Dicle Med J**, v. 47, n. 2, p. 268-277, 2020.

DOMBROVSKI, F. M. O. S.; MÉNDEZ, C. K. I.; VARGAS, D. M. Ocorrência de doença metabólica óssea em prematuros de muito baixo peso internados em uti neonatal. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, Santa Catarina, v. 2, n. 48, p. 12-20, jun. 2019.

ELIAKIM, A.; LITMANOVITZ, I.; NEMET, D. The Role of Exercise in Prevention and Treatment of Osteopenia of Prematurity: an update. **Pediatric Exercise Science**, [S.L.], v. 29, n. 4, p. 450-455, nov. 2017.

EMBLETON, N.; WOOD, C. L. Growth, bone health, and later outcomes in infants born preterm. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 90, n. 6, p. 529-532, nov. 2016.

FAERK, J.; PETERSEN, S.; PEITERSEN, B.; MICHAELSEN, K. F. Diet and Bone Mineral Content at Term in Premature Infants. **Pediatric Research**, [S.L.], v. 47, n. 1, p. 148, 2000.

FAIENZA, M. F.; D'AMATO, E.; NATALE, M. P.; GRANO, M.; CHIARITO, M.; BRUNETTI, G.; D'AMATO, G. Metabolic Bone Disease of Prematurity: diagnosis and management. **Frontiers In Pediatrics**, [S.L.], v. 7, p. 1-8, abr. 2019.

FEFERBAUM, R.; FALCÃO, M. C.; SCHMIDER, K. R.; BARROS, K. **Recomendações nutricionais para prematuros e/ou recém-nascidos de muito baixo peso**. São Paulo: International Life Science Institute do Brasil. 2016.

FERREIRA, M. C.S. **Efeito Protetor do Aleitamento Materno no Desenvolvimento de Enterocolite Necrosante no Recém-Nascido de Muito Baixo Peso**. 2017. 58 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal, 2017.

FEWTRELL, M. S. Does early nutrition program later bone health in preterm infants? **The American Journal of Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 94, n. 6, p. 1870-1873, maio 2011.

FIGUERAS-ALOY, J.; ÁLVAREZ-DOMÍNGUEZ, E.; PÉREZ-FERNÁNDEZ, J.M.; MORETONES-SUÑOL, G.; VIDAL-SICART, S.; BOTET-MUSSONS, F. Metabolic Bone Disease and Bone Mineral Density in Very Preterm Infants. **The Journal of Pediatrics**, [S.L.], v. 164, n. 3, p. 499-504, mar. 2014.

FROTA, M. C. Q. A.; OLIVEIRA J. S.; SEVERIANO A. R. G.; CARNEIRO A. R. S.; TERCEIRO A. J. M. D.; SILVA T. B, *et al.* Importância pediátrica dos recém-nascidos com baixo peso ao nascer. **Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba**, v. 21, n. 3, p. 125-129, 2019.

GOLDBERG, D.; BECKER, P. J.; BRIGHAM, K.; CARLSON, S.; FLECK, L.; GOLLINS, L, *et al.* Identifying Malnutrition in Preterm and Neonatal Populations: Recommended Indicators. **J Acad Nutr Diet**, [S.L.], v. 118, p. 1571–1582, 2018.

HARRISON, C.; JOHNSON, K.; MCKECHNIE, E. Osteopenia of prematurity: a national survey and review of practice. **Acta Paediatrica**, [S.L.], v. 97, n. 4, p. 407-413, abr. 2008.

HAWRELAK, J. A.; MYERS, S. P. The causes of intestinal dysbiosis: a review. **Alternative Medicine Review: a Journal of Clinical Therapeutic**, v. 9, n. 2, p. 180-197, jun. 2004.

HUNG, Y.; CHEN, P.; JENG, S.; HSIEH, C.; PENG, S. S.; YEN, R, *et al.* Serial measurements of serum alkaline phosphatase for early prediction of osteopaenia in preterm infants. **Journal Of Paediatrics and Child Health**, [S.L.], v. 47, n. 3, p. 134-139, 21 nov. 2010.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary reference intakes for calcium and vitamin D**. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.

JANDT, S. R.; GERZSON, L. R.; ALMEIDA, C. S. Fisioterapia motora na prevenção e tratamento da osteopenia da prematuridade: uma revisão integrativa. **Ciência & Saúde**, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 251-258, 19 out. 2017.

KAIRALA, A. L. R.; ÄLVARES, F. T. F.; GUIMARÃES, M.; KAIRALA, N. R. Prevalência e fatores de risco para desenvolvimento de hemorragia peri-intraventricular em recém nascidos muito baixo peso em uma UTI neonatal. **Brazilian Journal of Health Review**, [S.L.], v. 3, n. 6, p. 19425-19437, 2020.

KARPEN, H. E. Mineral Homeostasis and Effects on Bone Mineralization in the Preterm Neonate. **Clinics In Perinatology**, [S.L.], v. 45, n. 1, p. 129-141, mar. 2018.

KOLETZKO, B.; POINDEXTER, B.; UAUY, R. **Nutritional Care of Preterm Infants: scientific basis and practical guidelines**. Germany: Karger, 2014.

KOLETZKO, B.; CHEAH, F. C.; DOMELLOF, M.; POINDEXTER, B. B.; VAIN, N.; VAN GOUDOEVER, J. B. Nutritional Care of Preterm Infants: scientific basis and practical guidelines. *In: Material técnico-científico Pediatria Nestlé. Atualizações na Nutrição do Prematuro.* nov. 2021.

KÖRNMANN, M.; CHRISTMANN, V.; GRADUSSEN, C.; RODWELL, L.; GOTTHARDT, M.; VAN GOUDOEVER, J.; VAN HEIJST, A. Growth and Bone Mineralization of Very Preterm Infants at Term Corrected Age in Relation to Different Nutritional Intakes in the Early Postnatal Period. **Nutrients**, [S.L.], v. 9, n. 12, p. 1318, dez. 2017.

LAMOUNIER, J. A. Breastfeeding in preterm infants: public health policy in primary care. **Revista Paulista de Pediatria**, [S.L.], v. 34, n. 2, p. 137-138, jun. 2016.

LAND, C.; SCHOENAU, E. Fetal and postnatal bone development: reviewing the role of mechanical stimuli and nutrition. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 107-118, fev. 2008.

LOPES, J. B. **COLOSTROTERAPIA: UMA REVISÃO DA LITERATURA.** 2016. 40 f. TCC (Graduação) - Curso de Nutrição, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

LOTFI, A.; SHIASI, K.; AMINI, R.; JAHANGIRI, M.; SHARIF, M. R.; AKBARI, H, *et al.* Comparing the Effects of Two Feeding Methods on Metabolic Bone Disease in Newborns with Very Low Birth Weights. **Global Journal of Health Science**, v. 8, n. 1, p. 249, 2016.

LOTHE, A.; SINN, J.; STONE, M. Metabolic bone disease of prematurity and secondary hyperparathyroidism. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 47, n. 8, p. 550-553, 2011.

MACHADO, Â.; ROCHA, G.; SILVA, A. I.; ALEGRETE, N.; GUIMARÃES, H. Fraturas Ósseas em uma Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais. **Acta Médica Portuguesa**, Portugal, v. 28, n. 2, p. 204-208, abr. 2015.

MENDES, A. N.; FILGUEIRAS, L. A. Leite humano como fator de proteção contra enterocolite necrosante em recém-nascidos prematuros. **Boletim Informativo Geum**, Piauí, v. 3, n. 7, p. 16-23, set. 2016.

MIHATSCH, W.; THOME, U.; SAENZ DE PIPAON, M. Update on Calcium and Phosphorus Requirements of Preterm Infants and Recommendations for Enteral Mineral Intake. **Nutrients**, v. 13, p. 1470, 2021.

MILANI, C.; DURANTI, S.; BOTTACINI, F.; CASEY, E.; TURRONI, F.; MAHONY, J, *et al.* The First Microbial Colonizers of the Human Gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. **Microbiology And Molecular Biology Reviews**, [S.L.], v. 81, n. 4, dez. 2017.

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO - EBSEH. **Sobre a Maternidade**. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/ch-ufc/assistencia/meac/sobre-o-hospital>. Acesso em: 01 jun. 2021.

MORAES, P. S.; OLIVEIRA, M. M. B.; DALMAS, J. C. Perfil calórico do leite pasteurizado no banco de leite humano de um hospital escola. **Revista Paulista de Pediatria**, Londrina, v. 31, n. 1, p. 46-50, 2013.

NALLAGONDA, S.; NALLAGONDA, M.; DEORUKHKAR, A. Metabolic bone disease of prematurity – an overview. **Paediatrics And Child Health**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 14-17, jan. 2017.

NASCIMENTO, A. C. S. T.; MORAIS, A. C.; SOUZA, S. L.; WHITAKER, M. C. O. Percepção da prematuridade por familiares na unidade neonatal: estudo Transcultural. **Revista Cuidarte**. v. 13, n. 1, p. 1043, 2022.

NESTLÉ. **Produtos**. 2021. Disponível em: https://www.pediatrianeagle.com.br/produtos?field_prod_categories_target_id%5B462%5D=462&field_prod_categories_target_id%5B475%5D=475. Acesso em: 25 ago. 2021.

OLIVEIRA, J. B. **Osteopenia da prematuridade**. 2018. 30 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina Lisboa, Lisboa, 2018.

PAES, L. S. N.; PINHEIRO, R. S. P. **Protocolo: medicações habitualmente utilizadas na neonatologia**. Ebserh. PRO.MED-NEO.039. v. 2, p. 1-14, 2019.

PEREIRA, C. I. V.; DAMETTO, J. F. S.; OLIVEIRA, J. C. C. Evaluation of human milk titratable acidity before and after addition of a nutritional supplement for preterm newborns. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 92, n. 5, p. 499-504, set. 2016.

PEREIRA, G. A. P.; GENARO, P. S.; PINHEIRO, M. M.; SZEJNFELD, V. L.; MARTINI, L. A. Cálcio dietético: estratégias para otimizar o consumo. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [S.L.], v. 49, n. 2, p. 164-171, abr. 2009.

PEREIRA-DA-SILVA, L. Nutrição parentérica no recém-nascido: 1ª revisão do Consenso Nacional, 2008. **Acta Pediátrica Portuguesa**, p. 125-134, 2008.

PIELTAIN, C.; HALLEUX, V.; SENTERRE, T. H.; RIGO, J. Prematurity and Bone Health. *World Rev Nutr Diet*. **Karger**, [S.L.], v. 106, p. 181–188, 2013.

PITTARD, W. B.; GEDDES, K. M.; HULSEY, T. C.; HOLLIS, B.W. Osteocalcin, Skeletal Alkaline Phosphatase, and Bone Mineral Content in Very Low Birth Weight Infants: a longitudinal assessment. **Pediatric Research**, [S.L.], v. 31, n. 2, p. 181-185, fev. 1992.

RAMÓN, A. M. Risk factors of bone mineral metabolic disorders. *Seminars In Fetal and Neonatal Medicine*, [S.L.], v. 25, n. 1, fev. 2019.

REHMAN, M.U. Metabolic bone disease in the preterm infant: current state and future directions. **World Journal of Methodology**, [S.L.], v. 5, n. 3, p. 115, 2015.

RODRIGUERO, C. B.; ICHISATO, S. M. T.; TROMBELLI, F. S. O.; MACEDO, V.; OLIVEIRA, M. L. F.; ROSSETTO, E. G. Prematuro alimentado com leite humano versus leite humano acrescido de FM85®. **Acta Paulista de Enfermagem**, [S.L.], v. 32, n. 5, p. 538-545, out. 2019.

RODRIGUES, R. A.; DIAS, I. P.; LAGO, M. L.; NUNES, R. F. Probióticos e suas aplicações clínicas: uma abordagem multidisciplinar. **Revista Saúde Multidisciplinar**, v. 7, p. 101-107, 2020.

RUGOLO, L. M. S. S. Crescimento e desenvolvimento a longo prazo do prematuro extremo. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 81, n. 1, p. 101-110, 2005.

RUSTICO, S. E.; CALABRIA, A. C.; GARBER, S. J. Metabolic bone disease of prematurity. **Journal Of Clinical & Translational Endocrinology**, [S.L.], v. 1, n. 3, p. 85-91, set. 2014.

SANTOS, A. M. R.; MEIRA, Z. M. A.; PEREIRA, M. C. N. Echocardiography Role in Assessing Cardiovascular Changes in Very Low Birth Weight Babies, With Emphasis on the Presence of the Ductus Arteriosus. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Imagem Cardiovascular**, [S.L.], v. 29, n. 2, p. 47-57, 2015.

SANTOS, R. J. **Prematuridade no brasil: um estudo epidemiológico, no período de 2007 a 2016**. 2018. 43 f. TCC (Graduação) - Curso de Bacharelado em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Pernambuco, Vitória de Santo Antão, 2018.

SANTOS, T. M. S. A.; PAES, L. S. N. **Protocolo: nutrição parenteral**. Ebserh. PRO.MED-NEO.044. v. 1, p. 1-10, 2018.

SANTOS, G. G.; NUNES, V. L. C.; MARINHO, S. M. O. C.; SANTOS, S. R. A.; ROSSI, A. M.; MIGUEL, F. B. Biological behavior of magnesium-substituted hydroxyapatite during bone repair. **Brazilian Journal of Biology**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 147-154, fev. 2020.

SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ. **Nascidos Vivos no Estado do CEARÁ**. 2021. Disponível em: <http://extranet.saude.ce.gov.br/tabulacao/deftohtm.exe?sim/nascido.def>. Acesso em: 25 ago. 2021.

SERRA, S. O. A.; SCOCHI, C. G. S. Dificuldades maternas no processo de aleitamento materno de prematuros em uma UTI neonatal. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 597-605, ago. 2004.

SHARP, M.; SIMMER, K. Fracture and fortified breast milk in an extremely preterm infant. **Journal Of Paediatrics and Child Health**, [S.L.], v. 39, n. 6, p. 470-473, ago. 2003.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **SEGUIMENTO AMBULATORIAL DO PREMATURO DE RISCO**. São Paulo: Departamento Científico de Neonatologia, 2012.

SOUZA, K. G.; SANTOS, P. L.; MARQUES, R. F. C.; JAFELICCI JUNIOR, M.; SANTOS, F. A.; MAGDALENA, A. G. The Influence of Zinco on Bone Repair: a literature review. **Revista Virtual de Química**, [S.L.], v. 10, n. 3, p. 474-486, 2018.

TERRY, M. B.; FORMAN, M. R. Empowering Pediatricians to Prevent Chronic Disease Across Generations. **Pediatrics**, [S.L.], v. 138, p. 92-94, nov. 2016.

VACHHARAJANI, A. J.; MATHUR, A. M.; RAO, R. Metabolic Bone Disease of Prematurity. **Neoreviews**, Washington, p. 402-411, ago. 2009.

VILLAR, J; ISMAIL, L. C.; VICTORA, C. G.; OHUMA, E. O.; BERTINO, E.; ALTMAN, D. G, *et al.* International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the newborn cross-sectional study of the intergrowth-21st project. **The Lancet**, [S.L.], v. 384, n. 9946, p. 857-868, set. 2014.

VILLELA, L. D.; MOREIRA, M. E. L. **Protocolo Nutricional da Unidade Neonatal**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2020.

VISWANATHAN, S.; KHASAWNEH, W.; MCNELIS, K.; DYKSTRA, C.; AMSTADT, R.; SUPER, D. M, *et al.* Metabolic Bone Disease. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, [S.L.], v. 38, n. 8, p. 982-990, ago. 2013.

WIECHERS, C.; BERNHARD, W.; GOELZ, R.; POETS, C. F.; FRANZ, A. R. Optimizing Early Neonatal Nutrition and Dietary Pattern in Premature Infants. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, v. 18, p. 7544, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Como melhorar os desfechos clínicos nos partos prematuros**. Geneva: Department of Maternal, Newborn, Child & Adolescent Health World Health Organization, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **SURVIVE AND THRIVE**: transforming care for every small and sick newborn. Geneva: World Health Organization, 2019.

XIE, L. F.; ALOS, N.; CLOUTIER, A.; BÉLAND, C.; DUBOIS, J.; NUYT, A. M., *et al.* The long-term impact of very preterm birth on adult bone mineral density. **Bone Rep**, v. 10, 2019.

YLPPÖ, A. Zur Physiologie, Klinik und zum Schicksal der Frühgeborenen. **Zeitschrift Für Kinderheilkunde**, [S.L.], v. 24, n. 1-4, p. 1-110, dez. 1919.

APÊNDICE B: TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO**EBSERH**

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES
MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND
GERÊNCIA DE ATENÇÃO À SAÚDE - GAS

MEAC**TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO**

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. Francisco Edson de Lucena Feitosa, Gerente de Atenção à Saúde, depositário(a) dos documentos consubstanciados dos **PRONTUÁRIOS**, da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, situada à Rua Cel. Nunes Melo S/N, Rodolfo Teófilo, após ter tomado conhecimento do protocolo de pesquisa: **FATORES NUTRICIONAIS DE RISCO E DE PROTEÇÃO NA DOENÇA METABÓLICA ÓSSEA EM RECÉM-NASCIDO PRÉ-TERMO DE UMA MATERNIDADE DE ALTO RISCO** autorizo **MÔNICA RAQUEL CHAVES PINTO** e **HERMANO ALEXANDRE LIMA ROCHA** a coletar dados para instrumentalização do protocolo de pesquisa, ficando esta responsável solidariamente, pela guarda e custódia dos dados e informações que receberam do depositário, resguardando os direitos assegurados pela resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, em especial:

- 1) Garantia da privacidade, da confidencialidade, do anonimato e da não utilização das informações em prejuízo dos envolvidos ou de terceiros;
- 2) Emprego dos dados somente para fins previstos nesta pesquisa.

Fica claro que o fiel depositário pode, a qualquer momento, retirar sua **AUTORIZAÇÃO** e ciente de que todas as informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional do pesquisador responsável.

Fortaleza, 21 julho de 2020.

Prof. Francisco Edson de Lucena Feitosa
Gerente de Atenção à Saúde da MEAC/UFC

APÊNDICE C: PEDIDO DE ISENÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND

PEDIDO DE ISENÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Solicito ao Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição, a isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) deste projeto encaminhado para vossa apreciação.

O projeto intitulado “**Fatores Nutricionais de Risco e de Proteção na Doença Metabólica Óssea em Recém-Nascidos Pré-Termo de uma Maternidade de Alto Risco**” é um estudo retrospectivo, descritivo e analítico, de abordagem quantitativa, do tipo caso-controle e, portanto, não intervencionista, dispensando a coleta de informações diretamente com o sujeito de pesquisa. As razões para solicitação da isenção do TCLE são enumeradas abaixo:

1. Levantamento retrospectivo de dados em prontuários, o que não interfere no cuidado recebido pelo paciente;
2. Não há riscos físicos e/ou biológicos para o paciente uma vez que o estudo é observacional;
3. A confidencialidade da identificação pessoal dos pacientes é garantida pelo pesquisador principal e pelas técnicas de levantamento e guarda dos dados.
4. Os pacientes serão identificados através de números de registro que servem apenas para validar a individualidade da informação.
5. População de estudo eventualmente sem seguimento na instituição no presente.

Por esses motivos e como o uso e destinação dos dados coletados durante este projeto de pesquisa estão descritos no mesmo, solicitamos a dispensa do referido documento.

Atenciosamente,

Fortaleza, 21 de julho de 2020.

Mônica Raquel Choveres Pinto
Assinatura do Pesquisador Responsável

APÊNDICE D: PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UFC - MATERNIDADE ESCOLA
ASSIS CHATEAUBRIAND DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ / MEAC - UFC

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: FATORES NUTRICIONAIS DE RISCO E DE PROTEÇÃO NA DOENÇA METABÓLICA ÓSSEA EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO DE UMA MATERNIDADE DE ALTO RISCO

Pesquisador: MONICA RAQUEL CHAVES PINTO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 36357120.9.0000.5050

Instituição Proponente: Maternidade Escola Assis Chateaubriand / MEAC/ UFC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.246.798