

**Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Programa de Residência Médica de Nutrologia Pediátrica
Trabalho de Conclusão de Residência Médica**

**Doença metabólica óssea em prematuros submetidos a nutrição parenteral:
perfil clínico, laboratorial e nutricional de uma série de casos**

**Residente: Elen Sara Rosa dos Santos
Orientadora: Prof^a Dr^a Luciana Verçoza Viana
Colaboradores: Prof. Dr^a. Rita de Cássia dos Santos Silveira
Dra. Márcia Andréa Oliveira Schneider
Dra. Patrícia Picoli de Mello
Raquel Stocker Pérsico
Marcel Bernard Rosa Nery**

Porto Alegre, 17 de fevereiro de 2022.

Doença metabólica óssea em prematuros submetidos a nutrição parenteral: perfil clínico, laboratorial e nutricional de uma série de casos

Objetivo: Avaliar a incidência e o perfil dos pacientes prematuros da UTI neonatal submetidos a nutrição parenteral, por um período superior a 15 dias, que desenvolveram alterações laboratoriais e/ou radiológicas compatíveis com doença metabólica óssea (DMO).

Métodos: Série de casos retrospectiva, centro-único em hospital terciário. De 2015 a 2020, foram avaliados pacientes <33 semanas de idade gestacional ou <1500 gramas de peso ao nascer, submetidos a nutrição parenteral >15 dias com critérios para DMO (fosfatase alcalina >800U/L e fósforo <3,5mg/dL e/ou alterações radiológicas compatíveis). Foram excluídos pacientes com displasias ósseas, necessidades de cirurgias ortopédicas, hemorragia intraventricular graus III e IV, leucomalácia periventricular e insuficiência renal crônica ou hepatopatia grave. Foram coletados dados clínicos, laboratoriais e radiológicos durante 90 dias de vida e/ou alta/óbito.

Resultados: A incidência de DMO foi de 17,7% em cinco anos. A idade gestacional ao nascimento foi $26\pm 1,41$ semanas; peso ao nascer 745 (592-858) gramas; fosfatase alcalina máxima foi $1091\pm 243,87$ U/L e o nadir do fósforo $2,45\pm 0,48$ mg/dL. Dos 14 pacientes com DMO, 12 pacientes apresentavam diagnóstico laboratorial, seis radiológico e quatro ambos; dois pacientes apresentaram fratura; 42% dos pacientes foram tratados com cálcio e fósforo enteral e 50% receberam reposição endovenosa de cálcio.

Conclusões: A incidência de DMO foi compatível com a encontrada na literatura internacional. O diagnóstico de DMO foi, na maior parte dos casos, através da vigilância dos exames laboratoriais. No entanto, o tratamento da DMO requer medidas mais ativas e preventivas nos grupos de risco.

Palavras-chave: Preterm infants; Low Bone Mineral Density; Metabolic Bone Diseases; Osteopenia; Nutrition, Parenteral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
2	MÉTODOS	Erro! Indicador não definido.
3	DISCUSSÃO	22
4	FINANCIAMENTO	22
5	CONFLITOS DE INTERESSE.....	22
6	AGRADECIMENTOS	22
	REFERÊNCIAS.....	13

1 INTRODUÇÃO

A doença metabólica óssea (DMO) do recém-nascido (RN), previamente denominada osteopenia da prematuridade, caracteriza-se por uma redução do tecido e inadequada mineralização óssea pós-natal com repercussões clínicas e laboratoriais entre a 3ª a 12ª semanas de vida pós-natal. ⁽¹⁻³⁾ Ela é associada a fatores de risco nutricionais e biomecânicos como extremo baixo peso (EBP) ao nascer (<1000 gramas), muito baixo peso ao nascer (<1500 gramas), necessidade de restrição hídrica e/ou ventilação mecânica, displasia broncopulmonar, uso de diuréticos, enterocolite com necessidade de abordagens cirúrgicas, uso prolongado de nutrição parenteral (NP), uso prolongado de corticoesteróide, intolerância a fórmula ou ao leite humano suplementado com cálcio e fósforo e privação de mobilização – características clínicas comuns que atingem as crianças prematuras. ⁽⁴⁻⁶⁾ A incidência da DMO é inversamente correlacionada a idade gestacional (IG) e ao peso ao nascer (PN), sendo estes os principais fatores de risco. ⁽⁷⁻⁸⁾ Estima-se que a DMO ocorra entre 16 a 40% dos pacientes MBP e 50% dos pacientes EBP, entretanto no Brasil sua frequência ainda é desconhecida. ⁽⁹⁾

Na DMO ocorrem alterações bioquímicas e/ou radiológicas as quais criam um ambiente propício ao seu desenvolvimento, que além de déficit de crescimento, pode resultar em fraturas. ⁽⁴⁻⁶⁾ Por definição, pacientes com fosfatase alcalina (FA) > 800 U/L e fósforo < 3,5 mg/dL e/ou alterações radiológicas, como diminuição da densidade óssea, irregularidade metafisária, aumento da luscência submetafisária, alargamento de epífises, rosário raquítico, craniotabes ou fraturas, configuram DMO no RN. ⁽¹¹⁻¹⁶⁾ A deficiência de cálcio e fósforo é a principal causa de DMO, visto que dificilmente consegue-se fornecer tais micronutrientes nas quantidades adequadas na população de risco. ⁽¹⁰⁾

Os minerais, cálcio, fósforo e magnésio, são considerados nutrientes essenciais aos RN prematuros, MBP e EBP. ⁽¹⁰⁾ O pico de transferência de substratos minerais da mãe para o feto, no 3º trimestre, é interrompido nos prematuros, ocasionando, no ambiente extra uterino, uma alta demanda para manutenção da saúde óssea e, conseqüentemente, maior de risco para o desenvolvimento da DMO.

(6,10,17)

A biodisponibilidade dos nutrientes ofertados por via enteral em prematuros pode ser afetada tanto pela baixa suplementação e/ou pela absorção incompleta. Embora o leite materno seja o alimento ideal para redução de morbidade e aumento da sobrevivência, ele é insuficiente em cálcio, fósforo e vitamina D, necessitando de suplementação.⁽¹⁸⁾ Exceto as fórmulas de prematuro, já ajustadas para tal demanda, as fórmulas de seguimento também têm este problema.⁽¹⁸⁾ A ingestão enteral recomendada para manutenção da saúde óssea pelas diretrizes americanas para RN MBP é cálcio entre 150-220 mg/kg/dia e fósforo entre 75-140 mg/kg/dia.⁽¹⁸⁾ Já as diretrizes europeias recomendam cálcio entre 120-140 mg/kg/dia e fósforo entre 65-90 mg/kg/dia.⁽¹⁰⁾ Mesmo com a incerteza dos níveis de vitamina D necessários para a absorção intestinal de cálcio, a recomendação de diretrizes já citadas, variam entre 200 a 1000 UI/dia.^(10, 18,19)

Nem sempre é possível, manter o aporte nutricional apenas enteral nestes pacientes, embora seja o mais fisiológico. Muitas vezes o uso de NP se faz necessário, configurando-se em um fator de risco adicional para DMO. Assim como na dieta enteral, na NP, uma oferta otimizada dos nutrientes assegura um ótimo crescimento e uma mineralização óssea adequada. Conforme diretrizes europeias, a recomendação de eletrólitos na NP de prematuros desde os primeiros dias de vida, passando pela fase mais aguda até o crescimento é de cálcio 0,8-3,5 mmol/kg/dia (32-140mg/kg/d), fósforo 1-3,5 mmol/kg/dia (31-108 mg/kg/dia) e magnésio 0,1-0,3 mmol/kg/dia (2,5-7,5 mg/kg/dia).⁽¹⁰⁾ Há recomendação de manutenção de uma razão molar cálcio:fósforo de 0,8;1,1 na primeira semana de vida e após, para crescimento, em torno de 1,3:1 (equivalente a 1,7 mg/mg).⁽¹⁰⁾ Estima-se que para cada um grama de acréscimo de proteína sejam necessários 0,3 mmol/kg/d de fósforo para fins de agregação proteica.^(10, 20, 21)

Mesmo com as recomendações bem estabelecidas, há dificuldade em fornecer cálcio, fósforo, magnésio e vitamina D. Seja via oral/enteral, seja via parenteral, o volume é um importante limitador.^(11,18) A criticidade do paciente prematuro extremo impõe restrições hídricas, o que impede o aporte adequado principalmente de eletrólitos. Na NP, há também a necessidade do uso de sais orgânicos, evitando assim a precipitação,⁽¹⁰⁾ e manutenção do produto cálcio e fósforo em no máximo 65mmol/L para o paciente pediátrico; medidas necessárias para manter a estabilidade da NP.

Visto o somatório das características de risco dos prematuros, o conhecimento sobre o adequado aporte pós-natal de nutrientes é de suma importância, a fim de evitar que as deficiências resultem em DMO. O objetivo do estudo é descrever a

incidência e o perfil clínico, laboratorial e nutricional dos pacientes prematuros de uma unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal em hospital terciário, submetidos a NP por um período de superior a 15 dias, que desenvolveram alterações laboratoriais e/ou radiológicas compatíveis com DMO e suas características clínicas, nutricionais e laboratoriais, nos primeiros 90 dias de vida.

2 DISCUSSÃO

A incidência de DMO em nosso estudo foi compatível com a encontrada na literatura internacional. O diagnóstico de DMO depende em grande parte da vigilância laboratorial, no entanto, para o tratamento e prevenção da DMO em nossos pacientes, são necessárias medidas mais ativas nos grupos de risco.

3 FINANCIAMENTO

Esta pesquisa não recebeu financiamento externo.

4 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

5 AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer aos pacientes, os quais fomentaram o processo de aprendizagem, capacitando-nos para um melhor desempenho profissional.

REFERÊNCIAS

1. Tan YL, Tsao PN, Chou HC, Yen TA, Chen CY. Hypophosphatemia as an Early Metabolic Bone Disease Marker in Extremely Low-Birth-Weight Infants After Prolonged Parenteral Nutrition Exposure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2021 Aug;45(6):1268-1274. doi: 10.1002/jpen.2010. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32860429.
2. Rehman MU, Narchi H. Metabolic bone disease in the preterm infant: Current state and future directions. *World J Methodol.* 2015 Sep 26;5(3):115-21. doi: 10.5662/wjm.v5.i3.115. PMID: 26413483; PMCID: PMC4572023.
3. Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic Bone Disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. *Ital J Pediatr* 35, 20 (2009). doi.org/10.1186/1824-7288-35-20
4. Moreira A, Swischuk L, Malloy M, et al. Parathyroid hormone as a marker for metabolic bone disease of prematurity. *J Perinatol* 2014; 34:787
5. Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic Bone Disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. *Ital J Pediatr* 2009; 35(1): 20. pmid:19602277
6. Swathi Chacham, Rachna Pasi, Madhuradhar Chegondi, Najeeb Ahmad, Shanti Bhusan Mohanty. Metabolic Bone Disease in Premature Neonates: An Unmet Challenge. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020;12(4):332-339. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0091
7. Demarini S. Calcium and phosphorus nutrition in preterm infants. *Acta Paediatr Suppl.* 2005 Oct;94(449):87-92. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb02161.x. PMID: 16214772.
8. Montaner Ramón A, Fernández Espuelas C, Calmarza Calmarza P, Rite Gracia S, Oliván Del Cacho MJ. Factores de riesgo y marcadores bioquímicos de la enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro [Risk factors and biochemical markers in metabolic bone disease of premature newborns]. *Rev Chil Pediatr.* 2017;88(4):487-494. Spanish. doi: 10.4067/S0370-41062017000400007. PMID: 28898316.
9. Takada M, Shimada M, Hosono S, Tauchi M, Minato M, Takahashi S, Okuni M, Takeuchi S. Trace elements and mineral requirements for very low birth weight infants in rickets of prematurity. *Early Hum Dev.* 1992 Jun-Jul;29(1-3):333-8. doi: 10.1016/0378-3782(92)90188-m. PMID: 1396263.
10. Mihatsch W, Fewtrell M, Goulet O, Molgaard C, Picaud J.-C, Senterre T, ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium. *Clinical Nutrition* 37 (2018) 2360-2365
11. Angelika D, Ugrasena IDG, Etika R, Rahardjo P, Bos AF, Sauer PJJ. The incidence of osteopenia of prematurity in preterm infants without phosphate supplementation: A prospective, observational study. *Medicine (Baltimore).* 2021 May

7;100(18):e25758. doi: 10.1097/MD.00000000000025758. PMID: 33950963; PMCID: PMC8104251.

12. Mitchell SM, Rogers SP, Hicks PD, Hawthorne KM, Parker BR, Abrams SA. High frequencies of elevated alkaline phosphatase activity and rickets exist in extremely low birth weight infants despite current nutritional support. *BMC Pediatr.* 2009;9:47

13. Harrison CM, Johnson K, McKechnie E. Osteopenia of prematurity: a national survey and review of practice. *Acta Paediatr.* 2008;97(4):407–413

14. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol.* 2014;1:85–91

15. Wada Y, Kubo K, Tsubata S. Craniotabes in a newborn. *CMAJ.* 2020 Oct 5;192(40):E1163. doi: 10.1503/cmaj.200192. PMID: 33020123; PMCID: PMC7546739.

16. A. Tjan, P. Aditha, P. Putu Yuli Anandasari, E. Dwi Martadiani; Denpasar/ID. Intracranial Hypertension As Rickets Unusual Manifestation: Establishing Diagnosis Through A Skeletal Survey Imaging Learning objectives; the Electronic Presentation Online System. October 2017, DOI:10.1594/ranzcr2017/R-0094

17. Crofton PM, Hume R. Alkaline phosphatase in the plasma of preterm and term infants: serial measurements and clinical correlation. *Clin Chem.* 1987;33:1783-7.

18. Abrams AS, Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics* 2013; 131: e1676–e1683

19. Hardy G, Wong T, Morrissey H, Anderson C, Moltu SJ, Poindexter B, Lapillonne A, Ball PA. Parenteral Provision of Micronutrients to Pediatric Patients: An International Expert Consensus Paper. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020 Sep;44 Suppl 2:S5-S23. doi: 10.1002/jpen.1990. PMID: 32767589.

20. Moltu SJ, Bronsky J, Embleton N, Gerasimidis K, Indrio F, Köglmeier J, de Koning B, Lapillonne A, Norsa L, Verduci E, Domellöf M; ESPGHAN Committee on Nutrition. Nutritional Management of the Critically Ill Neonate: A Position Paper of the ESPGHAN

21. K. Joosten et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. *Clinical Nutrition* 37 (2018) 2309e2314

22. Yeşiltepe Mutlu G, Kırmızıbekmez H, Ozsu E, Er I, Hatun S. Metabolic bone disease of prematurity: report of four cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6(2):111-5. doi: 10.4274/Jcrpe.1282. PMID: 24932605; PMCID: PMC4141572.

23. Costa R, Franco C, Santos N, Maio P, Vieira F, Antunes S, Martins L, Tuna ML. Doença Metabólica Óssea da Prematuridade em Recém-Nascidos de Muito

Baixo Peso: Estudo Observacional Retrospectivo [Metabolic Bone Disease of Prematurity in Very Low Birthweight Infants: Retrospective Observational Study]. *Acta Med Port.* 2019 Aug 1;32(7-8):536-541. Portuguese. doi: 10.20344/amp.10994. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31445534.

24. Hung YL, Chen PC, Jeng SF, Hsieh CJ, Peng SS, Yen RF, Chou HC, Chen CY, Tsao PN, Hsieh WS. Serial measurements of serum alkaline phosphatase for early prediction of osteopaenia in preterm infants. *J Paediatr Child Health.* 2011 Mar;47(3):134-9. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01901.x. Epub 2010 Nov 21. PMID: 21091586.

25. Backström MC, Kouri T, Kuusela AL, Sievänen H, Koivisto AM, Ikonen RS, Mäki M. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. *Acta Paediatr.* 2000 Jul;89(7):867-73. PMID: 10943972.

26. Cormack B, Sinn J, Lui K, Tudehope D. Australasian neonatal intensive care enteral nutrition survey: implications for practice. *J Paediatr Child Health.* 2013 Apr;49(4):E340-7. doi: 10.1111/jpc.12016. Epub 2012 Dec 11. PMID: 23227901.

27. Avila-Alvarez A, Urisarri A, Fuentes-Carballal J, Mandiá N, Sucasas-Alonso A, Couce ML. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Risk Factors and Associated Short-Term Outcomes. *Nutrients.* 2020 Dec 10;12(12):3786. doi: 10.3390/nu12123786. PMID: 33321828; PMCID: PMC7764323.

28. Chen W, Yang C, Chen H, Zhang B. Risk factors analysis and prevention of metabolic bone disease of prematurity. *Medicine (Baltimore).* 2018 Oct;97(42):e12861. doi: 10.1097/MD.00000000000012861. PMID: 30334994; PMCID: PMC6211899.