

DOENÇA METABÓLICA ÓSSEA DA PREMATURIDADE

Miza M^a Barreto A. Vidigal

Capítulo do livro *Assistência ao Recém-Nascido*, editado por Paulo R. Margotto, 2^a Edição

DEFINIÇÃO

Conjunto de condições que determinam alterações no processo de mineralização óssea levando a fragilidade do suporte estrutural deste e nos casos mais graves, pode ocasionar o aparecimento de fraturas espontâneas. A doença metabólica óssea da prematuridade é também conhecida como osteopenia da prematuridade e síndrome da deficiência de fósforo no RN prematuro.

INCIDÊNCIA : 30% RN pré-termos menor de 1500g
60% RN pré-termos menor de 1000g

FISIOPATOLOGIA

Transferência de Ca (cálcio) e P (fósforo) através da placenta ocorre durante toda gestação. O período de maior desenvolvimento esquelético e a mineralização óssea ocorrem no 3^o trimestre quando o feto incorpora altas quantidades de Ca (130-150mg/Kg/dia e P (60-75 mg/Kg/dia)).

O RN pré-termo com menos de 32 semanas de idade gestacional necessita complementação de Ca e P na dieta tendo em vista que o leite humano não supre as necessidades dos prematuros de muito baixo peso em fase de crescimento rápido. Sendo assim o RN deve receber quantidades equivalentes de Ca e P a fim de obter retenção e mineralização semelhantes as intrauterinas. Caracteristicamente estes RN têm hipofostatemia, hipofosfatúria, hipercalcemia, hipercalcúria, níveis normais ou baixos de parathormônio e níveis elevados de 1,25(OH) D-CALCITRIOL- que por sua vez aumenta a absorção intestinal de cálcio, além de aumentar a reabsorção óssea com maior liberação de cálcio e fósforo. No entanto, na presença de hipofosfatemia, uma quantidade limitada de cálcio pode ser depositada no osso, resultando hipercalcemia e hipercalcúria. A hipercalcemia inibe a produção de parathormônio

A nível metabólico, uma diminuição do P no soro levaria a uma diminuição da mineralização de matrizes ósseas e cartilaginosas. São depositados ,então, osteóides recém formados e não calcificados levando a alterações radiológicas características.

ETIOLOGIA : multifatorial

I-FATORES INTRA-UTERINOS:

- ◆ deficiência materna severa de Ca e Vit. D
- ◆ hipoparatiroidismo ou hiperparatiroidismo materno
- ◆ tratamento materno prolongado com Mg ou Fosfato

II-FATORES PÓS-NATAIS –

A)NUTRICIONAIS

- ◆ prematuridade: 80% do acréscimo de Ca e P ocorre no terceiro

trimestre

- ◆ baixa ingestão de Ca e/ou P principalmente prematuro em aleitamento materno exclusivo pois apresenta baixos teores de Ca e P em relação às necessidades diárias ideais.
- ◆ Os RN menores que 1500g tem menores depósitos de Ca e P
- ◆ Nutrição Parenteral Total Prolongada (NPT)- aporte insuficiente de P e contaminação da NPT por alumínio (quelante de P) e possível formação de complexo Ca e P insolúveis
- ◆ Uso de furosemide e/ou anfotericina levando a perda renal de Ca
- ◆ RN enfermos : colestase ;dificuldade em estabelecer alimentação enteral total e/ou má absorção intestinal de Vit D
 - * Doença Pulmonar Crônica restrição hídrica, NPT e diurético, esteróide e metilxantinas
 - * Persistência do Canal Arterial: baixa oferta de Ca e P devido restrição hídrica
 - * Nutrição Parenteral Prolongada com baixo conteúdo de íons.
- ◆ RN alimentados com fórmulas de soja onde se dá baixa absorção de Ca e P

B) DEFEITOS ADQUIRIDOS

Alteração tubular renal

- ◆ Alteração no metabolismo da Vit. D ou do parathormônio

QUADRO CLÍNICO

A hipomineralização óssea pode se desenvolver já nas primeiras semanas pós-natais e geralmente é sub-clínica. Manifestações clínicas evidentes 3-4 meses pós-natal .

A maioria dos casos de osteopenia são diagnosticados durante a investigação de complicações da prematuridade não relacionadas com o esqueleto.

O único exame precoce para o diagnóstico é a FOTOABSOCIOMETRIA

RX simples só evidencia sinais quando ocorreu 40% de perdas de minerais

FATORES DE RISCO

RN prematuro com IG menor que 32 sem, especialmente menor que 28 sem, e peso menor que 1000g—fazendo uso de ventilação pulmonar prolongada, DPC (uso crônico de diurético, esteróide), dificuldade na alimentação enteral com NPT Prolongada, demora na recuperação do peso de nascimento, imobilização por períodos prolongados (a atividade física- extensão e flexão gentis das extremidades superiores e inferiores- nestes RN de risco por 5-10 minutos diariamente , esteve associado com melhor mineralização óssea: tem sido demonstrado aumento da leptina com o exercício e vários estudos evidenciam que a leptina é secretada pelos osteoclastos humanos e promove a mineralização óssea).

SINAIS CLÁSSICOS

Deformidades esqueléticas severas, cifoescoliose e arqueamento dos ossos longos das pernas raramente presentes.

DIAGNÓSTICO

Necessário acompanhamento laboratorial. Em todo RN nascido com menos de 32sem de IG dosar Ca, P sanguíneo e urinário e fosfatase alcalina com 2 semanas de vida, esteja em alimentação parenteral ou enteral e depois de 21/21 dias até 40 sem de idade pós-concepcional e em seguida repetir Ca , P e fosfatase alcalina mensalmente até

48 sem. A hipercalcúria e a hipofosfatúria são alterações mais precoces da doença metabólica óssea.

Se exames alterados, completar a investigação para fazer o diagnóstico diferencial:

- 1- RX ossos longos
- 2 - Densimetria óssea
- 3 - Ca urinário de 24h
- 4 - Creatinina sérica e urinária de 24h
- 5 - Fósforo sérico e urinário de 24h

* Com os exames 2,3 ,4 e 5 podemos calcular a RTP (reabsorção tubular de P e fazer o diagnóstico diferencial entre deficiência de fósforo ou Vit D

$$RTP = \frac{1 - [\text{Purin/P sér}] \times 100}{[\text{creat urin/creat sér}]}$$

- 6 - Dosagem da 1,25 (OH)Vit D
- 7 - Dosagem parathormônio(PTH)

Dosagens bioquímicas: Fosfatase Alcalina: considerar alterado

valores 3x superiores ao normal (altos níveis refletem precocemente deficiência de substrato mineral ósseo)

- ↗ Ca normal ou aumentado (N=8-11mg/dl)
- ↗ P diminuído < 4mg% atualmente valor mais importante para diagnóstico (N= 6,6 -9,4 mg%)
- ↗ Fosfatase alcalina aumentada >450 UI (N=45-150)
- ↗ Parathormônio normal
- ↗ Calcitriol aumentado
- ↗ Hipercalcúria (>6mg%) é um sinal precoce da osteopenia
- ↗ Hipofosfatúria (<1mg%)

ALTERAÇÕES RADIOLOGICAS

- Grau I - rarefação da metáfise e adelgaçamento da cortical
 Grau II - irregularidade metafisária com imagem em forma de taça e alargamento da epífise/diagnóstico diferencial com sífilis
 Grau III-fraturas (estas ocorrem de forma geral entre 6-12 semanas)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

	Normal	DEF.P	DEF.Ca	DEF.Vit.D	HIPOFOSFOSFT.LI-GADA AOX
Psérico	5-8,5mg/d	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Ca total	9-111mg%	alto ou N	Baixo ou N	Baixo ou N	N(normal)
RTP	85-95%	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
F.Alcalina	<300UI	Alto	Alto	Alto	Alto
Ca Urina	<4-6mg/Kg/d	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
PTH	Variável	N	alto	Alto	N
25(OH) D	Variável	N	N	Baixo	N
1,25(OH)D	variável	N	alto	N ou baixo	Alto normal

TRATAMENTO

O tratamento profilático nessa patologia é de grande valor ,tendo em vista que se obtém resposta positiva pois nos RN onde é feita reposição adequadamente de Ca e fósforo, dificilmente desenvolverão osteopenia. Nos RN com peso ao nascer abaixo de 1500g sob nutrição parenteral total, fornecer 40mg/Kg de cálcio (4 ml/Kg de gluconato de cálcio a 10%) e 50 mg/Kg de fósforo (0,5ml/Kg de fosfato ácido de potássio). A suplementação do leite humano deve ser iniciado a partir de **15 dias** de vida ou quando a ingesta oral atingir **100ml/Kg dia** (1g/20 ml de leite),até que o RN esteja com sucção completa ao seio. Tempo de suplementação de cálcio e fósforo: 40 semanas de idade pós-concepcional e a seguir de acordo com o perfil bioquímico.

Doença instalada:

- Na deficiência de Vit D : 660.000UI Vit. D como tratamento total, sendo 66000UI (1 ampola) VO 2x sem.(Aderogyl D3-frasco-ampola com 66.000UI
- Na deficiência de Fósforo: 110-125mg/Kg/dia de P e 200-250mg/Kg/dia de Ca

Após 15 dias de tratamento repetir a dosagem de Ca, P e fosfatase alcalina : se normal ,considerar o RN tratado e manter as necessidades basais;se ainda apresentar alteração laboratorial,considerar nova triagem diagnóstica e tratamento.

Quantidade de Ca e P nas fórmulas lácteas, medicações e Leite Humano com adionador (FM 85):

Fosfato Ácido de Potássio: 1ml = 96mg de P

Gluconato de Ca 10%: 1ml = 9,6mg de Ca elementar

Fosfato Tricálcico 12,9% Xarope 1ml = 50mg Ca e 25mgP

FM 85 51mg Ca / 5g do pó e 34mgP / 5g do pó

Enfamil e Similac: 85mg Ca e 45mg P para cada 100ml solução

Pré Nan : 70mg Ca e 46mg P para cada 100ml de sol.

Enfalac : 95mg Ca e 53mg P para cada 100ml sol.

LEITE MATERNO

Contém 24mg de Ca e 14 mg de P por 100ml de leite, tanto no RN pré-termo como no a termo; 150-200ml/Kg/dia provê 51 - 28mg/Kg/dia de Fósforo;sabendo-se que a taxa de aquisição intra-uterina de Ca é 120mg/Kg/dia e de P, 60-75mg/Kg/dia,entendemos a importância da suplementação do leite materno para os RN com peso abaixo de 1500g.

Como calculamos a administração de fosfato tricálcico a 12,9 %:

RN de 1300g, com Ca urinário > 4mg/Kg/dia e P urinário < 1mg/Kg/dia e em uso de leite humano (20 ml X 8)

- P = 100mg/Kg (90% de absorção intestinal): $1,3 \times 100 = 130\text{mg}$

- P do leite humano: 1 ml= 0,14mg

$20 \times 8 = 160 \times 0.14 = 22,4\text{mg}$

Descontar a ingesta da quantidade que queremos suplementar: $130 - 22,4 = 107,6\text{mg}$

Fosfato tricálcico a 12,5% a ser administrado de 6/6horas se o RN estiver em uso de leite humano sem fortificante será: 1 m = 25mg de P. Então: 107,6 divididos por 25 = 4,3 que corresponde a 1,1 ml de 6/6 horas com a dieta.

Iniciar com 0,1 para cada 10 ml de leite humano e depois, aumentar até alcançar a quantidade calculada. Observe que neste exemplo, o RN está recebendo

196mg/Kg de Ca (4,3 ml de fosfato tricálcico x 50 = 215mg + 40mg de Ca pelo leite humano = 255 dividido por 1,3 = 196mg de Ca).

Bibliografia

1. Zanardo V, Danci C, Trevisanuto D. et al. Methylxanthines increase renal calcium excretion in preterm infants. *Biol Neonate* 68: 169, 1995.
2. Kamitsuka M D, Willians M A, Nyberg D. A. et al. Renal calcification: bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 15: 359, 1995.
3. Rubin L P .Disorders of calcium and phosphorus metabolism. IN: Taesch H. W., Ballard R. A.. *Avery's Diseases of the newborn*. W. B. Saunders Company, Philadelphia, Seventh edition, pg 1189, 1998.
4. Lima G M L, Ribeiro S D M. Osteopenia da prematuridade. IN: Marba S T M, Filho Mezzacappa F. *Manual de neonatologia*. UNICAMP. Revinter, Rio de Janeiro, pg 223, 1998.
5. Schanler R J. Conveniência do leite humano para o neonato de baixo peso. *Clin Perinatol* 1: 209, 1995.
6. Campbell D E, Fieischman A. R. Rickets of prematurity: controversies in causation and prevention. *Clin Perinatol* 15: 879, 1988.
7. Faria M R, Matsuda N S, Marino W T, Costa H P F. Doença óssea da prematuridade. *Rev Paul Pediatría* 15: 205, 1997.
8. Lucas A, Brooke O G, Baker B A. et al. High alkaline phosphatase activity and growth in preterm neonates. *Arch Dis Child* 64: 902, 1989.
9. Abdallah V O S, Gonçalves A L, Jorge S.M, Mattos C L C. Estudo do cálcio, fósforo, magnésio e fosfatase alcalina em RN de muito baixo peso ao nascer, durante os primeiros dois meses de vida. *J pediatria* 67: 257, 1991.
10. Moyer- Mileur L, Luetkemeier M et al. Effect of physical activity on bone mineralization in premature infants. *J Pediatrics* 127: 620, 1995.
11. Sonntag J. Effect of dexamethasone and spironolactone therapy in premature infants with a birth weight under 1500 g. *Klin Pediatrics* 210: 354, 1998.
12. Ramos J L. Osteopenia da prematuridade. In Margotto P R. *Boletim Informativo Pediátrico-BIP(Brasília)*, N° 61, pg 71 , 1998
13. Schanler RJ, Hurst NM, Lau C. The use of human milk and breastfeeding in premature infants. *Clin Perinatol* 26:379, 1999
14. Comitê de follow-up de Recém-nascidos de Alto Risco da Sociedade Brasileira de Pediatría Biênio 88/90. Osteopenia da prematuridade , pg 83,1990
15. Leone C. Doença metabólica óssea . .In Margotto P R. *Boletim Informativo Pediátrico-BIP(Brasília)*, N° 64, pg 169 , 2001
16. Eliakim A, Dolfín T, et al. The effects of exercise on body weight and circulating leptin in premature infants. *J Perinatol* 22:550, 2002