
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA
DOUTORADO EM PEDIATRIA

**MINERALIZAÇÃO ÓSSEA E
CRESCIMENTO DE RECÉM-NASCIDOS
PRÉ-TERMO AOS 6 ANOS DE IDADE**

Beatriz Silvana da Silveira Porto

biaporto@yahoo.com

Tese de Doutorado apresentada à
Faculdade de Medicina da PUCRS para
obtenção do título de Doutor em Medicina,
concentração em Pediatria

Orientador: Renato Machado Fiori

Porto Alegre, 2008

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

P853m Porto, Beatriz Silvana da Silveira
Mineralização óssea e crescimento de recém-nascidos pré-termo aos 6 anos de idade / Beatriz Silvana da Silveira Porto; orient. Renato Machado Fiori. Porto Alegre: PUCRS; 2008.

153f.: graf. il. tab.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina. Mestrado em Pediatria e Saúde da Criança.

1. CALCIFICAÇÃO FISIOLÓGICA. 2. CRESCIMENTO. 3. DENSIDADE ÓSSEA. 4. CONTEÚDO MINERAL ÓSSEO. 5. DENSITOMETRIA POR RAIOS X. 6. OSTEOPATIAS METABÓLICAS. 7. RECÉM-NASCIDO. 8. RECÉM-NASCIDO DE BAIXO PESO. 9. PREMATURO. 10. CRIANÇA. 11. NEONATOLOGIA. 12. ESTUDOS TRANSVERSAIS. 13. ESTUDO COMPARATIVO. I. Fiori, Renato Machado. II. Título.

C.D.D. 616.395

C.D.U. 616.71-007.1:612.6-053.2(043.2)

N.L.M. WE 250

Rosária Maria Lúcia Prena Geremia
Bibliotecária CRB10/196

*“A mim a criança ensinou tudo:
Ensinou-me a olhar para as coisas,
Ensinou-me que o amor é o pai da inteligência e que sem
amor todo o conhecimento permanece adormecido.”*

Rubem Alves

Dedicatória

Dedico este trabalho a minha avó Olga, que sempre me acompanha e a todas as crianças que participaram deste estudo e seus pais por compreenderem a importância da pesquisa.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Prof. Dr. Renato Machado Fiori, meu orientador, por todo conhecimento transmitido, pelo exemplo diário de dedicação, amor e competência ao seu trabalho, pelo apoio e incentivo constantes, pela maneira especial e cordial de se relacionar, pela atenção e paciência que sempre me dedicou.

À minha família, que é tudo para mim:

Ao Carlos Augusto e ao nosso filho Pedro Henrique, parte essencial de nossas vidas, meus companheiros de todas as horas, pela atenção, apoio e amor constantes e pela tolerância com que suportaram os momentos difíceis e as minhas ausências;

Aos meus pais Almiro e Iolanda por terem sempre estimulado meus estudos, vibrando por todas as pequenas conquistas;

Aos meus irmãos Marcos, Andréa e Leonardo, meu cunhado Eduardo e minha sobrinha Maria Fernanda, por estarem sempre ao meu lado, torcendo por mim, com a certeza de que eu conseguiria realizar mais este objetivo.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Santa Maria – UFSM, que me acolheu inicialmente como aluna e depois como professora, impulsionando minha pós-graduação.

Aos professores do Departamento de Pediatria e Puericultura da UFSM, pela colaboração, me liberando das tarefas de ensino e assistência, em função das atividades do Curso de Doutorado.

A Direção do Hospital Universitário de Santa Maria – HUSM pelo incentivo nesta fase de crescimento profissional.

A todos os colegas do HUSM, especialmente a equipe médica, de enfermagem e demais funcionários da UTI-RN pelo constante apoio recebido.

À Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS, pela oportunidade de realizar este Curso.

À CAPES, pelo incentivo à pesquisa e subsídios recebidos.

Aos professores e médicos do Serviço de Neonatologia do Hospital São Lucas da PUCRS, pela colaboração e amizade, em especial a Prof^ª Beatriz Nunes Lago, pelo auxílio com os dados iniciais e ao Prof. Dr. Humberto Holmer Fiori pelo estímulo e auxílio constantes.

Às secretárias Carla Rothmann e Ana Cardoso, sempre tão atenciosas e eficientes, pela ajuda prestada durante todo o tempo de realização deste trabalho.

A Flávia Costa e Lindinalva Gonçalves, funcionárias do Ambulatório de Seguimento Neonatal e do Ambulatório de Pediatria do HSL pelo auxílio com o agendamento das crianças.

Ao Serviço de Densitometria Óssea do HSL-PUCRS, em especial a Josiane Trajano Ribeiro e Andréa Maeski dos Santos, que foram incansáveis com sua atenção e carinho para com as crianças durante a realização dos exames.

À Nestlé Nutrition, pelo fornecimento do fortificante e da fórmula láctea para pré-termo utilizados durante o período de internação.

Ao Prof. Dr. Mário Wagner e a Dra. Daniela Benzano, pela fundamental e competente orientação na análise estatística.

Aos funcionários da Biblioteca, em especial à bibliotecária Rosária Geremia, pelo auxílio na revisão bibliográfica.

Aos médicos residentes do Serviço de Neonatologia do Hospital São Lucas da PUCRS, em especial a Dra. Fernanda Stringari e Dr. Walter Peres Júnior pela colaboração.

Aos colegas do Curso de Pós-Graduação pelo ótimo convívio nestes anos, dividindo dúvidas, angústias, alegrias e conquistas.

Aos meus tios Lourdes e Delmar Kraemer, minha prima Bianca Weber e aos demais familiares e amigos que compartilharam comigo esta jornada.

A todos que, de alguma forma, colaboraram para a realização deste trabalho.

Muito obrigada.....!

HOMENAGEM PÓSTUMA

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Araújo de Souza, incentivador do projeto, que possibilitou e participou da realização dos exames nas crianças, pelo conhecimento transmitido, pelo entusiasmo e espírito científico demonstrados durante nosso convívio tão tristemente interrompido.

SUMÁRIO

| | |
|------------------------------------|--------------|
| LISTA DE FIGURAS | xvi |
| LISTA DE TABELAS..... | xviii |
| LISTA DE ABREVIATURAS | xxiii |
| RESUMO | xxv |
| ABSTRACT | xxvii |

CAPÍTULO I

| | |
|---------------------------------------------------|----------|
| REFERENCIAL TEÓRICO | 2 |
| 1.1 Introdução | 2 |
| 1.2 Doença Metabólica Óssea da Prematuridade..... | 6 |
| 1.2.1 Patofisiologia | 7 |
| 1.2.2 Fatores de risco | 10 |
| 1.2.3. Marcadores Bioquímicos | 11 |

| | | |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.2.4 | Investigação Radiológica | 13 |
| 1.2.5 | Medidas de Avaliação do Conteúdo Mineral Ósseo e Composição Corporal | 13 |
| 1.2.5.1 | Fóton-absorção Simples..... | 14 |
| 1.2.5.2 | Densitometria Dupla de Fótons | 15 |
| 1.2.5.3 | Tomografia Computadorizada Quantitativa | 15 |
| 1.2.5.4 | Densitometria Óssea com Raios X de Dupla Energia | 16 |
| 1.2.5.4.1 | Radiação de exposição | 18 |
| 1.2.5.4.2 | Densitometria Óssea com Raios X de Dupla Energia em Crianças | 18 |
| 1.2.5.4.3 | Limitações na Interpretação da Medida de Densidade Mineral Óssea em Crianças | 19 |
| 1.2.5.4.4 | Valores Normativos | 20 |
| 1.2.5.4.5 | Considerações Técnicas | 21 |
| 1.3 | Determinantes do Conteúdo Mineral Ósseo | 22 |
| 1.3.1 | Fatores Neonatais Precoces e História de Nascimento Prematuro | 22 |
| 1.3.2 | Fatores Nutricionais Precoces..... | 23 |
| 1.3.2.1 | Tipo de Alimentação Láctea no Período Neonatal | 23 |

| | |
|--------------------------------------------------|-----------|
| 1.3.2.1.1 Fórmulas Especiais para Prematuro..... | 24 |
| 1.3.2.1.2 Leite Materno..... | 25 |
| 1.3.2.1.3 Fortificantes do Leite Materno | 27 |
| 1.3.2.2 Influências Nutricionais no Crescimento | |
| Ósseo de Crianças | 31 |
| 1.4 Dieta Precoce e Saúde Óssea Tardia..... | 33 |
| 2 JUSTIFICATIVA..... | 36 |
| 3 OBJETIVOS | 38 |
| 3.1 Objetivo Geral..... | 38 |
| 3.2 Objetivos Específicos | 38 |
| 4 REFERÊNCIAS..... | 40 |

CAPÍTULO II

| | |
|-------------------------------------|-----------|
| 5 PACIENTES E MÉTODOS | 58 |
| 5.1 Delineamento do estudo..... | 58 |
| 5.2 Local e período do estudo | 58 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 53. População | 59 |
| 5.4 Tamanho da amostra | 61 |
| 5.5 Caracterização dos grupos de pacientes e critérios de inclusão e exclusão..... | 61 |
| 5.5.1 Grupo Pré-termo | 61 |
| 5.5.2 Grupos Controle | 63 |
| 5.5.2.1 Grupo Controle RN | 63 |
| 5.5.2.2 Grupo Controle 6 anos | 64 |
| 5.6 Operacionalização das variáveis em estudo | 65 |
| 5.6.1 Características Gerais | 65 |
| 5.6.2 Avaliações Antropométricas | 65 |
| 5.6.2.1 Peso | 66 |
| 5.6.2.2 Comprimento e Estatura..... | 66 |
| 5.6.2.3. Perímetro Cefálico | 67 |
| 5.6.2.4. Indicadores Antropométricos | 68 |
| 5.6.3 Densitometria Óssea | 68 |
| 5.6.3.1 Equipamento utilizado | 68 |
| 5.6.3.2 Medidas de Massa Óssea e Composição Corporal..... | 69 |
| 5.7 Desfechos Principais..... | 72 |

| | |
|--------------------------------------------------------|----|
| 5.8 Coleta de dados | 73 |
| 5.9 Processamento de Dados e Análise Estatística | 73 |
| 5.10 Aspectos éticos | 74 |
| 5.11 Referências | 75 |

CAPÍTULO III

| | |
|------------------------------|-----------|
| ARTIGO ORIGINAL | 78 |
| PÁGINA DE ROSTO | 78 |
| ABSTRACT | 79 |
| RESUMO | 81 |
| INTRODUÇÃO | 83 |
| OBJETIVOS | 85 |
| MÉTODOS | 86 |
| RESULTADOS | 94 |
| DISCUSSÃO | 105 |
| REFERÊNCIAS | 114 |

CAPÍTULO IV

| | |
|------------------------|------------|
| CONCLUSÕES..... | 120 |
|------------------------|------------|

CAPÍTULO V

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Outros Resultados..... | 123 |
| 1. Características e Variáveis Estudadas em Cada Grupo..... | 123 |
| 2. Estudos Comparativos Entre os Grupos..... | 131 |
| 3. Correlações..... | 139 |
| 4. Oferta de Cálcio e Fósforo e a Relação Ca:P Conforme o Volume e o Tipo de Leite Administrado na Unidade Neonatal..... | 143 |

ANEXOS

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO E ESCLARECIDO | 145 |
| ANEXO 2 - FICHA DE ACOMPANHAMENTO E CONTROLE CLÍNICO..... | 146 |
| ANEXO 3 - DENSITOMETRIA ÓSSEA | 150 |
| ANEXO 4 - TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO E ESCLARECIDO GRUPO CONTROLE | 151 |
| ANEXO 5 - GRUPO CONTROLE - FICHA DE INFORMAÇÕES CLÍNICAS..... | 152 |

APÊNDICE

| | |
|---------------------------------------------------|-----------|
| Banco de dados – Variáveis Estudadas | ii |
|---------------------------------------------------|-----------|

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO II

- Figura 1** - Imagem de uma criança prematura no aparelho de densitometria óssea durante a realização do exame71
- Figura 2** - Imagem de uma criança ex-prematura com 6 anos de idade no aparelho de densitometria óssea durante a realização do exame....72

CAPÍTULO III

- Figura 1** - Conteúdo mineral ósseo ajustado por kilo de peso corporal (CMO/kg) do Grupo Pré-termo (na alta da Unidade Neonatal), Grupo Controle Neonatal (ao termo ou próximo ao termo) e aos 5-7 anos. Os dados são mostrados com média e desvio padrão.....99
- Figura 2** - Distribuição dos valores do Conteúdo mineral ósseo (CMO/kg) aos 5-7 anos dos pacientes do grupo Pré-termo em relação aos percentis do Grupo Controle 6 anos de acordo com o tipo de dieta recebido durante internação na Unidade Neonatal. Os dados são apresentados como média e desvio padrão.....101
-

CAPÍTULO V

- Figura 1** - Gráfico de dispersão de pontos mostrando a correlação entre
Conteúdo Mineral Ósseo (CMO) e peso aos 5-7 anos nos Grupos
Pré-termo (círculos) e Controle 6 anos (quadrados)..... 140
- Figura 2** - Conteúdo mineral ósseo (CMO) de corpo inteiro aos 5-7 anos nos
Grupos Pré-termo e Controle 6 anos 141
- Figura 3** - Conteúdo mineral ósseo (CMO/kg) aos 5-7 anos nos Grupos Pré-
termo e Controle 6 anos..... 142
-

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO II

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 – Composição média básica de nutrientes do leite materno, do complemento FM85, da mistura de ambos na proporção de 5g do pó/100ml (LMF) e da fórmula para prematuros (FP)..... | 60 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

CAPÍTULO III

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 - Composição média básica de nutrientes do leite materno, do complemento FM85, da mistura de ambos na proporção de 5g do pó/100ml (LMF) e da fórmula para prematuros (FP)..... | 87 |
| Tabela 2 - Características, dados antropométricas e valores de CMO, CMO/kg e DMO no período neonatal dos Grupos Pré-termo e Controle Neonatal..... | 96 |
| Tabela 3 - Comparação da idade, sexo, dados antropométricos, massa óssea e composição corporal de corpo inteiro aos 5-7 anos entre os Grupos Pré-termo e Controle 6 anos | 98 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 4 - Comparação dos dados do Grupo Controle 6 anos com os dados neonatais e aos 5-7 anos das crianças do Grupo Pré-termo, conforme o tipo de alimentação recebida na UN | 104 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

CAPÍTULO V

1. CARACTERÍSTICAS E VARIÁVEIS ESTUDADAS DE CADA GRUPO:

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 1.1 - GRUPO PRÉ-TERMO | 123 |
| Tabela 1.2 - GRUPO PRÉ-TERMO NÃO ENCONTRADO..... | 124 |
| Tabela 1.3 - GRUPO CONTROLE NEONATAL | 124 |
| Tabela 1.4 - GRUPO CONTROLE 6 ANOS | 125 |
| Tabela 1.5 - Distribuição em percentis da idade e medidas antropométricas aos 5-7 anos do Grupo Pré-termo e Grupo Controle 6 anos..... | 126 |
| Tabela 1.6 – Número e percentual de crianças dos Grupos Pré-termo e Controle 6 anos conforme sua distribuição pelas faixas de percentil de peso, estatura e perímetro cefálico do CDC 2000..... | 127 |
| Tabela 1.7 – Número de crianças e valores de CMO dos Grupos Pré-termo e Controle 6 anos conforme sua distribuição pelas faixas de percentil de peso do CDC 2000..... | 128 |

Tabela 1.8 – Número de crianças e valores de CMO dos Grupos Pré-termo e Controle 6 anos conforme sua distribuição pelas faixas de percentil de estatura do CDC 2000. 129

Tabela 1.9 – CMO, CMO/kg e do DMO em meninas e meninos aos 5-7 anos 129

Tabela 1.10 – Distribuição em percentis das medidas de CMO em gramas e DMO em gramas/cm² de meninas e meninos aos 5-7 anos no Grupo Pré-termo e Grupo Controle 6 anos..... 130

2. ESTUDOS COMPARATIVOS ENTRE GRUPOS

Tabela 2.1 - GRUPO PRÉ-TERMO (AVALIADO EM TORNO DOS 6 ANOS) X GRUPO PRÉ-TERMO NÃO-ENCONTRADO PARA AVALIAÇÃO: dados neonatais comparativos..... 131

Tabela 2.2 - GRUPO PRÉ-TERMO X GRUPO CONTROLE NEONATAL: características, dados antropométricos e valores de CMO e DMO. 132

Tabela 2.3 – GRUPO PRÉ-TERMO X GRUPO CONTROLE 6 ANOS: Características, dados antropométricos e valores de CMO e DMO aos 5-7 anos..... 133

Tabela 2.4 – Comparação da composição corporal e massa óssea de corpo inteiro entre os Grupos em torno dos 6 anos de idade..... 134

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 2.5 – Comparação dos dados neonatais e dos 5-7 anos das crianças do Grupo Pré-termo, conforme o tipo de alimentação recebida na UN. | 135 |
| Tabela 2.6 – Comparação dos dados do Grupo Controle 6 anos com os dados neonatais e aos 5-7 anos das crianças do Grupo Pré-termo, conforme o tipo de alimentação recebida na UN..... | 136 |
| Tabela 2.7 – Comparação da composição corporal e massa óssea de corpo inteiro das crianças do Grupo Controle 6 anos e do Grupo Pré-termo aos 5-7 anos conforme o tipo de dieta recebido na UN: leite materno exclusivo e leite materno fortificado ou fórmula para prematuros (leites com maior teor de proteína, sódio, cálcio, fósforo e outros nutrientes)..... | 137 |

3. CORRELAÇÕES

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 3.1 – Coeficientes de correlação entre o CMO (g) ao termo ou próximo ao termo (na alta da UN) e idade gestacional e parâmetros antropométricos na alta da Unidade Neonatal no grupo Pré-termo. | 139 |
| Tabela 3.2 – Coeficientes de correlação entre CMO(g) e parâmetros antropométricos aos 5-7 anos nos Grupos Pré-termo e grupo Controle 6 anos..... | 139 |

4. Oferta de Ca e P e a relação Ca/P conforme o volume e o tipo de leite administrado na UN:

Tabela 4.1- Composição média básica de nutrientes do leite materno, do complemento FM85, da mistura de ambos na proporção de 5g do pó/100ml (LMF) e da fórmula para prematuros (FP)..... 143

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| AAP | American Academy of Pediatrics |
| Ca | Cálcio |
| CDC | National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion |
| CMO | Conteúdo Mineral Ósseo |
| DMO | Densidade Mineral Óssea |
| DMOP | Doença Metabólica Óssea da Prematuridade |
| DPA | Fóton-absortimetria dupla |
| DUM | Data da última menstruação |
| DXA | Densitometria óssea com Raio-X de dupla energia |
| ESPGAN | European Society of Gastroenterology and Nutrition |
| FA | Fosfatase alcalina |
| FP | Fórmula especial para prematuro |
| HSL-PUCRS | Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul |
| IMC | Índice de Massa Corporal |
| LM | Leite materno |

| | |
|-------------|-----------------------------------------|
| LMF | Leite Materno Fortificado |
| Na | Sódio |
| NS | Não significativo |
| P | Fósforo |
| pQTC | Tomografia computadorizada quantitativa |
| SPA | Fóton-absortimetria simples |
| UN | Unidade Neonatal |
| UTIN | UTI Neonatal |

RESUMO

INTRODUÇÃO: Recém-nascidos pré-termo têm risco aumentado de apresentarem crescimento diminuído e mineralização óssea deficiente em relação a recém-nascidos a termo, mas os efeitos a longo prazo desta deficiência mineral não estão bem determinados.

OBJETIVO: Avaliar o crescimento e a mineralização óssea, através de densitometria de corpo inteiro, de crianças nascidas pré-termo em torno dos 6 anos de idade.

MÉTODOS: Medidas de massa óssea e composição corporal de corpo inteiro foram realizadas através de densitometria óssea com raios X de dupla energia (DXA) em crianças em torno de 6 anos de idade, nascidas com peso ≤ 1750 g e idade gestacional ≤ 34 semanas e que haviam realizado uma densitometria no momento da alta da Unidade Neonatal-UN (Grupo Pré-termo). Foram obtidas medidas antropométricas ao nascimento, na alta hospitalar e aos 5-7 anos, bem como informações sobre o tipo de alimentação láctea utilizada por estas crianças no período neonatal. Para comparação foram estudadas 20 crianças recém-nascidas saudáveis a termo ou próximas ao termo (Grupo Controle Neonatal) e 20 crianças com idade entre 5-7 anos, saudáveis, nascidas a termo (Grupo Controle 6 anos).

RESULTADOS: No Grupo Pré-termo (n=39) o peso e a idade gestacional ao nascer foram 1299 ± 266 g e $31,7 \pm 2,2$ semanas, respectivamente. No momento da alta da UN o peso era 1961 ± 118 g e a idade gestacional corrigida $38 \pm 3,2$ semanas. No Grupo Controle Neonatal eram 2350 ± 306 g e $36,8 \pm 1,3$ semanas. O conteúdo mineral ósseo (CMO) e o CMO ajustado pelo peso corporal (CMO/kg) no Grupo Pré-termo foram significativamente menores do que o do Grupo Controle Neonatal: $7,3 \pm 4,0$ g e $3,7 \pm 2,0$ g/kg *versus* $22,4 \pm 7,5$ g e $9,9 \pm 2,1$ respectivamente ($p < 0,001$). Em torno dos 6 anos o CMO do Grupo Pré-termo foi significativamente menor do que no Grupo Controle 6 anos ($614,4 \pm 102,7$ g *versus* $697,5 \pm 102,3$ g - $p < 0,05$), porém a diferença não foi mais observada quando o CMO foi ajustado pelo peso ($30,2 \pm 3,5$ *versus* $28,8 \pm 3,4$ g/kg, respectivamente - $p = 0,14$). Aos 6 anos de idade os pacientes do Grupo Pré-termo eram mais leves e mais baixos que os do Grupo Controle 6 anos (peso $20,4 \pm 3,1$ kg *versus* $24,5 \pm 4,6$ kg - $p < 0,001$ e estatura $114,4 \pm 4,8$ cm *versus* $118,2 \pm 5,1$ cm - $p < 0,01$). Nesta idade, o grupo de crianças que recebeu na UN leite materno sem adições tinha, em média, um peso menor que o grupo de crianças que recebeu leite com maior concentração de nutrientes, incluídos no mesmo grupo crianças que receberam fórmula e leite materno fortificado ($19,3 \pm 2,2$ kg *versus* $21 \pm 3,4$ kg - $p < 0,005$). Entretanto, o CMO e o CMO/kg aos 6

anos eram similares nestes dois grupos (CMO 566,4±99,5g *versus* 641,3±96 e CMO/kg 29,3g±4,2 *versus* 30,7±3,1g, respectivamente).

CONCLUSÕES: recém-nascidos pré-termo, que na alta da UN tinham evidências de desmineralização óssea, recuperaram-se na avaliação em torno de 6 anos de idade. Entretanto, nesta idade, tiveram em média crescimento inferior à das crianças saudáveis nascidas a termo. Da mesma forma, aos 6 anos de idade as crianças alimentadas no período neonatal com leite materno sem adições tiveram, em média um peso mais baixo que as alimentadas com um leite com uma concentração maior de nutrientes.

Palavras-chave: Conteúdo mineral ósseo, DXA, crescimento, prematuridade, recém-nascido de baixo peso.

ABSTRACT

BACKGROUND: Preterm babies are at a greater risk of having stunted growth and insufficient bone mineralization than full-term infants; however, the long-term effects of this mineral deficiency have not been clearly established.

OBJECTIVE: To assess growth and bone mineralization using whole body densitometry in children aged around 6 years who were born prematurely.

METHODS: Bone mass and whole-body composition were measured by dual energy X-ray absorptiometry (DXA) in children aged around 6 years who had weighed ≤ 1750 g at birth, with gestational age ≤ 34 weeks, and who had been submitted to densitometry at the time of discharge from the neonatal unit (preterm group). Anthropometric measurements were obtained at birth, at hospital discharge and at 5-7 years, as well as information about the type of milk diet used in the neonatal period. For comparison purposes, 20 healthy full-term or near-term infants (neonatal control group) and 20 healthy children aged 5-7 years born to term (6-year-old control group) were assessed

RESULTS: Birth weight and gestational age in the preterm group (n=39) were $1299\text{g}\pm 266$ and 31.7 ± 2.2 weeks, respectively. These infants were discharged from the neonatal unit with a weight of 1961 ± 118 g and at a corrected gestational age of 38 ± 3.2 weeks, comparatively to $2350\text{g}\pm 306$ and 36.8 ± 1.3 weeks, respectively, in the neonatal control group. The bone mineral content (BMC) and the BMC adjusted for body weight (BMC/kg) were significantly lower in the preterm group than in the neonatal control group: 7.3 ± 4.0 g and 3.7 ± 2.0 g/kg *versus* 22.4 ± 7.5 g and 9.9 ± 2.1 , respectively ($p<0.001$). Around the sixth year of life, the BMC of the preterm group was significantly lower than that of the 6-year-old control group (614.4 ± 102.7 g *versus* 697.5 ± 102.3 g - $p<0.05$), but no difference was observed when the BMC was adjusted by body weight (30.2 ± 3.5 *versus* 28.8 ± 3.4 g/kg, respectively - $p=0.14$). At the age of 6 years, patients in the preterm group had a lighter weight and were shorter than those in the 6-year-old control group (weight of 20.4 ± 3.1 kg *versus* 24.5 ± 4.6 kg - $p<0.001$ and height of 114.4 ± 4.8 cm *versus* 118.2 ± 5.1 cm - $p<0.01$). At this age, the group of infants who had been given unfortified breastmilk in the neonatal unit had a lower average weight than those infants fed fortified human milk or preterm formula who were included in the same group (19.3 ± 2.2 kg *versus* 21 ± 3.4 kg - $p<0.005$). Nevertheless, the BMC and the BMC/kg at 6 years were similar in these two groups (BMC of 566.4 ± 99.5 g *versus* 641.3 ± 96 and BMC/kg of $29.3\text{g}\pm 4.2$ *versus* 30.7 ± 3.1 g, respectively).

CONCLUSIONS: preterm babies with evidence of bone demineralization at the discharge from the neonatal unit showed recovery around the age of 6 years. However, at this age, their average growth was lower than that of healthy full-term infants. Likewise, at the age of 6 years, those infants who had been given

unfortified breastmilk in the neonatal period had a lower average weight than those fed higher density of nutrients milk.

KEY WORDS: Bone mineral content, growth, DXA, prematurity, low birth weight infants.

CAPÍTULO I

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 INTRODUÇÃO

A vida pré-natal, a infância e a adolescência são períodos críticos caracterizados por alta plasticidade, onde a exposição a um estímulo ou agravo significativo pode levar à ajustes metabólicos precoces, podendo causar alterações persistentes no funcionamento do organismo e determinando desfechos mórbidos ao longo da vida.^{1,2}

Sabe-se que o desenvolvimento ósseo do recém-nascido prematuro é complexo e que restrição do crescimento intra-uterino e pós-natal pode levar à repercussões na idade adulta.³ Nos últimos anos tem havido um grande interesse em determinar quais fatores influenciam a mineralização óssea na criança porque, cada vez mais, torna-se claro que a quantidade de massa óssea adquirida nas fases iniciais da vida é um importante determinante do pico de massa óssea e no risco futuro de osteoporose e fraturas. Por isso, é

fundamental que crianças otimizem sua massa óssea antes e durante os períodos de crescimento para garantir pleno desenvolvimento do seu potencial genético.

A mineralização óssea tem seu início na vida fetal, estende-se por toda a infância e apresenta seu pico máximo na idade adulta. Assim, o decorrer da infância e da adolescência constituem-se no período de maior incremento no capital mineral ósseo, sendo uma época fundamental para aquisição da massa óssea em ambos os sexos.

É referido na literatura que crianças nascidas prematuras têm risco aumentado para menor crescimento e mineralização óssea comparadas com crianças nascidas a termo. Segundo alguns autores, no momento da alta hospitalar que, em geral, coincide com a aquisição da idade gestacional a termo corrigida, crianças prematuras tem conteúdo mineral ósseo (CMO) significativamente menor que recém-nascidos a termo, indicando que a aquisição da massa óssea no meio intra-uterino é maior que no extra-uterino neste período.⁴⁻⁶ As consequências a curto prazo da deposição inadequada do substrato mineral durante o período de rápido crescimento esquelético podem ser manifestadas por pobre mineralização, crescimento linear diminuído, raquitismo ou fraturas.

As conseqüências no longo prazo da desmineralização óssea e da chamada doença metabólica óssea da prematuridade (DMOP) através da infância, adolescência e idade adulta, porém, ainda não estão bem

estabelecidas. Não está claro se crianças nascidas prematuras recuperam a massa óssea após o período neonatal e como se comportam em relação às crianças nascidas a termo ao longo da infância.^{7,8}

Em relação à nutrição neonatal os desafios ainda são muitos e, apesar dos avanços no conhecimento das peculiaridades nutricionais dos prematuros, existem muitas controvérsias em relação a nutrição, ao crescimento e ao desenvolvimento dessas crianças a curto e longo prazo.⁹

Idealmente, a dieta do prematuro deveria satisfazer suas necessidades nutricionais específicas, garantindo um crescimento pós-natal semelhante ao crescimento intra-uterino do feto normal da mesma idade gestacional.¹⁰⁻¹² Porém, esse objetivo muitas vezes não é possível de ser atingido devido as inúmeras intercorrências que atingem essas crianças no início da vida.

O desenvolvimento, nos últimos anos, de métodos para avaliar a massa óssea com grande acurácia permitiram obter uma melhor compreensão da dinâmica do tecido ósseo.¹³ Entre eles, a densitometria óssea de dupla emissão com fonte de raios X (DXA) se destaca, propiciando uma análise altamente precisa e com baixa exposição à radiação, sendo adequada para avaliação de massa óssea e composição corporal de crianças e adolescentes, especialmente a medida de CMO de corpo inteiro, considerada atualmente a melhor abordagem em crianças, uma vez que o desenvolvimento ósseo da criança não é homogêneo, o que limita a avaliação através de estudos regionais.^{14,15,16} No entanto, existem poucos estudos comparando prematuros

com crianças saudáveis nascidas a termo para avaliação da recuperação da massa óssea medindo CMO utilizando DXA de corpo inteiro e os resultados são controversos. Se, por um lado, alguns destes estudos indicam que a recuperação tardia da mineralização óssea é possível,^{7,17} por outro não há consenso sobre a época em que isso ocorre e se ocorre.^{18,19}

Resultados de estudos prospectivos sugerem que a nutrição precoce afeta o crescimento tardio, especialmente crescimento linear em crianças nascidas prematuras, sugerindo que a mineralização óssea é afetada negativamente pela alimentação com leite humano não fortificado e positivamente com alimentação com fórmulas enriquecidas, porém para efeitos a longo prazo não há dados suficientes.²⁰ O padrão de crescimento a ser considerado inclui não somente peso e comprimento, mas também valores para as taxas de retenção individual de nutrientes e minerais.^{21,22}

Dentro desta perspectiva, a nutrição precoce dos prematuros com foco nos minerais adquire importância, pois estes apresentam funções diferenciadas no organismo, embora haja pouco conhecimento sobre os mesmos e várias questões permanecem controversas quanto ao metabolismo mineral e mineralização óssea mais adequada a longo prazo de crianças nascidas prematuras.^{10,22}

1.2 Doença Metabólica Óssea da Prematuridade

A Doença Metabólica Óssea da Prematuridade (DMOP), também chamada de “osteopenia da prematuridade”, hipomineralização, submineralização ou desmineralização é um problema bem reconhecido do lactente prematuro e refere-se às alterações de mineralização esquelética observadas nestas crianças, quando comparado ao esqueleto fetal normal, resultante de deficiente acréscimo mineral no período neonatal.^{23,24} Segundo Senterre, nenhum dos termos é o ideal para uma condição que engloba uma variedade de distúrbios variando de uma leve submineralização ao franco raquitismo com diagnóstico radiológico de fraturas.²⁵

Considera-se que a DMOP atinge todos os RN de risco na sua forma leve que é a osteopenia, sendo que cerca de 30% destes recém-nascidos evoluem para as formas mais graves. Alguns autores relatam a incidência de 55% para os RN com peso inferior a 1000g e de 23% para os RN menores de 1500g, com ocorrência de fraturas em 24% dos casos. Há relato de incidência de DMO nos prematuros alimentados com leite humano de 40% e de 16% naqueles recebendo fórmulas especiais para prematuros.²⁶

As manifestações clínicas, usualmente aparecem entre a 6^o e a 12^o semanas de vida pós-natal, e não existe um quadro clínico característico, podendo variar de uma parada no crescimento longitudinal, com manutenção de perímetro cefálico, até o raquitismo na sua forma mais grave com

craniotabes, edema das junções costochondrais, alargamento de ossos longos, e fraturas espontâneas. Estes recém-nascidos podem apresentar quadro de insuficiência respiratória por falta de sustentação do arcabouço ósseo torácico, com formação de atelectasias, podendo agravar um quadro de displasia bronco pulmonar.

Na verdade, doença óssea franca, com manifestações clínicas de fraturas e problemas respiratórios é relativamente incomum; a grande maioria dos casos com doença óssea são subclínicos. Um estudo de Lucas *et al*, encontrou que 66% dos prematuros com peso de nascimento inferior a 1200g tinham fosfatase alcalina (FA) superior a 1000UI/L e que menos de 2% destes prematuros apresentavam manifestações clínicas, alertando que a DMO pode ser silenciosa, sendo importante o seu reconhecimento, pelas alterações de crescimento que os RNPT podem apresentar na sua evolução.²⁷

1.2.1 Patofisiologia

No início do século, a principal causa para a DMOP era a deficiência de vitamina D. Hoje, quando um número muito maior de pré-termos de muito baixo peso está sobrevivendo, o principal fator etiológico parece ser um aporte mineral insuficiente através de uma oferta inadequada de cálcio (Ca) e fósforo (P) na dieta dos pré-termos, sendo que a incidência desta desordem pode ser

reduzida pelo suplemento da oferta destes minerais para este grupo de lactentes.²⁶

As taxas de acréscimo mineral para Ca e P aumentam durante a gestação, alcançando um máximo durante o terceiro trimestre quando 80% do total de 30g do Ca do esqueleto fetal é retido. O suprimento mineral para o recém-nascido pré-termo recebendo somente leite humano, parece ser insuficiente. A α -1-hidroxilase, que é essencial para a síntese da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ parece ser funcional somente durante o período fetal. Quando um prematuro é alimentado somente com leite humano, a liberação reduzida do P estimula a produção renal da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Esta, por sua vez, aumenta a absorção intestinal tanto de Ca como de P. Em adição, a liberação do paratormônio é inibida, reduzindo a perda de P urinário. Ao mesmo tempo, a reabsorção renal do Ca é reduzida, com conseqüente hipercalcúria. A inibição da liberação do paratormônio pode também reduzir o processo de reabsorção óssea.

Entretanto, a potente atividade de reabsorção óssea da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ continuará a remover algum Ca e P do osso, ativando uma bomba de Ca osteoblástico e aumentando a produção de interleucina 1 e osteocalcina nos osteoblastos. Estes fatores estimulam a atividade osteoclástica. Osteoblastos e osteoclastos atuam juntos para promover a reabsorção óssea. Os osteoclastos, que não possuem receptores para o paratormônio, evidenciam atividade reabsortiva em resposta aos sinais dos osteoblastos.^{25,26} A manutenção da

oferta deficiente de minerais leva a uma mobilização cada vez maior, com conseqüente intensificação da perda óssea.²⁸

Reduzidas concentrações de fosfato na urina e plasma precedem uma perda urinária aumentada de Ca, e em casos extremos, hipercalcúria. Entretanto, calciúria de mais de 4mg/kg/dia é um achado comum mesmo em um prematuro com uma dieta com alto conteúdo de Ca e P.²⁹

Os estudos desenvolvidos por Koo et al mostraram que os níveis séricos de 25(OH)D e de 1,25(OH)2D encontram-se normais em prematuros alimentados com fórmula pré-termo com adequado conteúdo de Ca e P, recebendo 160 UI/dia de vitamina D, reforçando a hipótese de que a deficiência de vitamina D não seja um fator determinante de DMOP.³⁰

Um estudo com recém-nascidos pré-termo alimentados com leite materno exclusivo, sem suplementação de vitamina D até as 16 semanas de idade pós-natal, mostrou uma mineralização normal nestes prematuros, sugerindo que neste período o leite materno fornece quantidades suficientes de vitamina D para garantir uma boa mineralização.³¹

Mais recentemente, estudos sobre determinantes genéticos de CMO em prematuros verificaram que lactentes com receptores para vitamina D do genótipo “tt” tem CMO mais elevado do que os dos genótipos “Tt” ou “TT”, sugerindo que múltiplos gens podem estar envolvidos na regulação de sites específicos de acúmulo de massa óssea durante a infância.³²

1.2.2 Fatores de risco

A prematuridade é um fator importante para osteopenia neonatal porque a passagem de Ca e P é maior após 24 semanas de gestação, sendo que 2/3 do acréscimo ocorre durante este período.³³ O Ca e o P são importantes para a mineralização óssea fetal e pós-natal. O período de maior desenvolvimento esquelético e de mineralização óssea ocorre no terceiro trimestre da gestação, quando o feto incorpora quantidades elevadas de Ca e P, em média 120 a 140 mg/kg/dia e 60 a 75 mg/kg/dia, respectivamente. Os níveis de incorporação mineral aumentam exponencialmente entre 24 e 37 semanas, resultando em 80% de acúmulo de minerais no terceiro trimestre. Como consequência, prematuros nascidos com idades gestacionais entre 24 e 34 semanas ficarão privados de suprimento intra-uterino de Ca, afetando a mineralização óssea intra-uterina e a pós-natal. Assim, recém-nascidos pré-termo têm estoque mineral ósseo que pode não ser adequado para o rápido crescimento ósseo que ocorre no período pós-natal.

Fatores mecânicos também estão relacionados. O desenvolvimento do esqueleto é fortemente influenciado por forças que são exercidas sobre os ossos. Crianças com níveis diminuídos de atividade física e movimentação contra uma resistência tem risco de osteopenia, pois a falta de estímulo mecânico leva a um aumento na reabsorção óssea, diminuindo a massa óssea e aumentando a perda urinária de Ca.^{34,35}

Alguns medicamentos utilizados para doenças neonatais são outro fator de risco. Em pré-termos o uso de metilxantinas e diuréticos (como a furosemida) pode aumentar a perda urinária de minerais necessários para crescimento ósseo, enquanto que tratamentos com corticosteróides sistêmicos podem levar a uma redução na fosfatase alcalina óssea e na osteocalcina e estão associados a repercussões futuras no crescimento e aquisição óssea.^{17,36,37}

Deficiência nutricional pós-natal resultante de nutrição parenteral prolongada, nutrição com baixo aporte de cálcio e fósforo, leite materno exclusivo também é referida como fator de risco aumentado em pré-termos. Os aspectos nutricionais serão abordados mais adiante.

1.2.3 Marcadores Bioquímicos

As alterações bioquímicas são observadas em torno da terceira semana de vida. A avaliação das alterações fisiológicas é realizada através de marcadores bioquímicos urinários e séricos como o cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, osteocalcina, hidroxipolina, etc., que têm sido usados para determinar o balanço entre formação e reabsorção óssea e detectar o desenvolvimento de osteopenia em crianças prematuras, porém existem várias limitações para o uso destes marcadores, além de haver dúvidas se esses marcadores são

capazes de diferenciar crescimento linear de crescimento por ganho de massa corpórea.³⁸ Há poucos estudos correlacionando esses marcadores com CMO.

Estudo avaliando o "status" mineral ósseo através de fóton absorptiometria simples, mostrou relação significativa com as concentrações de FA em neonatos pré-termo. No entanto, esta relação não pode ser utilizada como um preditor acurado de CMO, pois a atividade da FA é um marcador de "turnover" ósseo, e não de CMO.³⁹

Assim, os estudos relacionando a FA com o CMO são escassos e conflitantes, observando-se relatos de associação pobre em outros estudos.^{40,41} Faerk *et al.*, em estudo relacionando FA com CMO determinado com densitometria por absorção de fótons não observou associação entre CMO e a FA ou o P sérico em pré-termos, por ocasião da idade corrigida a termo.⁴¹

Fosfatase alcalina óssea, um marcador mais específico que está localizado na superfície dos osteoblastos pode dar uma visão mais acurada do "turnover" ósseo e pode ser considerada em casos de fosfatase alcalina total elevada para aumentar o valor diagnóstico.³⁷

Outro marcador de atividade osteoblástica é a osteocalcina, uma proteína não-colagenosa da matriz óssea, cujos níveis circulantes estão elevados durante os períodos de turnover ósseo aumentado.³⁷ Apesar da especificidade, não foi encontrada correlação entre osteocalcina sérica e CMO durante os primeiros 4 meses de vida.⁴⁰

1.2.4 Investigação Radiológica:

O osso é um material composto de aproximadamente 1/3 de matéria orgânica (colágeno) e 2/3 de componente inorgânico. O componente inorgânico consiste de cristais de carbonato, que contém uma forma de fosfato cálcico chamado hidroxiapatita. Por causa de seu alto coeficiente de redução, a fração mineral contribui para a representação radiográfica do osso. Estudos radiográficos podem, às vezes, mostrar evidências de osteopenia como, por exemplo, fraturas prévias e cortical mais delgada. Porém, a avaliação do CMO no esqueleto por radiografia convencional é relativamente pouco sensível, e a massa óssea já pode ter um decréscimo de 30 a 40% quando a alteração de massa óssea é detectada. Assim, o desenvolvimento recente de métodos mais sensíveis para medir o CMO tem contribuído significativamente para uma melhor avaliação das variações na massa óssea.^{42,43}

1.2.5 Medidas de Avaliação do Conteúdo Mineral Ósseo e Composição Corporal

A importância de se avaliar a mineralização óssea em neonatos cresceu com o número de prematuros pequenos que sobrevivem, que são os que apresentam maior risco para desenvolver osteopenia. Todos os métodos

previamente disponíveis para a estimativa indireta de CMO e composição corporal em lactentes mostraram-se falhos e nenhum apresentou uma técnica “padrão ouro”.⁴³

1.2.5.1 Fóton-absorção simples (SPA)

É um método largamente utilizado para avaliações de CMO em lactentes; entretanto, tem valor limitado, pois apenas um único local é avaliado, quer seja o meio do úmero ou o terço distal do rádio.⁴⁴⁻⁴⁷ Com a SPA do antebraço, curvas de acréscimo intra-uterino foram construídas utilizando dados de cortes transversais obtidos de recém-nascidos de várias idades gestacionais. Porém, com esta técnica os lactentes de muito baixo peso, no momento da alta, tiveram valores de CMO consideravelmente mais baixos do que a população de referência.⁴⁸ Avaliações utilizando sítios regionais devem ser interpretadas com cuidado em crianças, pois que o desenvolvimento ósseo da criança não é homogêneo, podendo haver diferenças de mineralização em determinadas partes do esqueleto num mesmo momento, o que limita a avaliação através de estudos regionais.^{14,15,16}

1.2.5.2 Densitometria dupla de fótons (DPA)

Foi introduzida mais tarde como um método de medir a densidade de segmentos do esqueleto que são cercados por tecidos não homogêneos, tais como a coluna e quadril, embora densidades regionais e de corpo inteiro também possam ser determinadas.⁴⁹ Uma das maiores limitações para o uso de SPA e DPA é que são inapropriados para uma abordagem de observações longitudinais.^{43,50}

1.2.5.3 Tomografia computadorizada quantitativa (pQTC)

Permite uma avaliação seletiva da densidade mineral (BMD) da coluna lombar e também a avaliação da densidade tri-dimensional verdadeira (g/cm^3), ao contrário da densidade de área (g/cm^2), que é medida pelas técnicas mencionadas anteriormente. A maior desvantagem da pQTC é a alta dose de radiação usada (200mrem), o que praticamente exclui o seu uso para neonatos, além de haver poucos dados normativos e pouca disponibilidade do aparelho.^{43,51} Porém, tem sido cada vez mais utilizada em crianças maiores e adultos.^{52,53}

1.2.5.4 Densitometria Óssea com Raio X de Dupla Energia

A densitometria com raio-X de dupla energia (DXA) é considerada a técnica não invasiva mais precisa e reprodutível para definir a mineralização óssea *in vivo*, tornando-se, desde a sua introdução em 1987 a técnica mais comumente empregada para medir composição corporal. Determinação de conteúdo mineral ósseo, área óssea, massa magra e porcentagem de gordura podem ser obtidos.⁴⁴ Oferece maior precisão que as medidas de emissão simples, além de expor a criança a uma dose mínima de radiação e fornecer dados de CMO do corpo inteiro.^{5,49,50,51,54,55} Os locais anatômicos preferidos para medidas de CMO por DXA, incluem a coluna lombar, o fêmur proximal e corpo inteiro, mas locais periféricos tais como antebraço e mãos também podem ser avaliados.⁵⁵

Com DXA, um tubo de raios X é a fonte de fótons, resultando em um fluxo de fóton 1000x superior, com melhor poder de detecção e, portanto, melhor precisão. O princípio básico de aquisição de dados da DXA está baseado na atenuação sofrida pelos raios X ao atravessar os diferentes tecidos de um corpo (osso e tecidos moles). Os dois tipos de energia padronizados nesses raios X possibilitam a diferenciação entre os vários tecidos corporais: a baixa energia de fótons penetra somente em tecidos moles que envolvem o osso, enquanto que os fótons de alta energia penetram em ambos (tecidos moles e osso). Um detector passa pelo paciente, registrando a variação de

níveis de raios X que são absorvidos pelas estruturas anatômicas do paciente, medindo os fótons que saem da região de interesse e enviando os dados para um computador que gera uma imagem do corpo em "pinpoint pixels", que podem ser "contados", dividindo o organismo em conteúdo mineral, massa gorda e massa magra (isenta de gordura). No compartimento ósseo, o método é capaz de determinar a quantidade de mineral em gramas (conteúdo mineral ósseo) contida em uma determinada projeção do osso. Os valores resultantes são convertidos em medidas de massa do mineral com o uso de materiais de calibração e os resultados são expressos como CMO em gramas (g). Dividindo esse conteúdo mineral pela área óssea projetada do local analisado, obtém-se o que se convencionou chamar de densidade mineral óssea (DMO), embora se trate de uma medida de g/cm^2 , isto é, areal e não volumétrica (CMO/área). Como estas medidas não são representativas da densidade verdadeira do osso, elas são comumente referidas como densidade de área.⁴²

Empregando esta técnica e calculando o CMO e a área óssea (AO), observou-se que ambas as medidas correlacionam-se com o peso corporal, o comprimento e a idade gestacional. Em análise multivariada, o peso corporal foi o maior preditor destes parâmetros.¹⁴

1.2.5.4.1 Radiação de Exposição

A radiação de exposição envolvida em exames por DXA é extremamente baixa. A dose efetiva estimada é de $1\mu\text{Sv}$ para medidas de coluna lombar e cerca de $4\mu\text{Sv}$ para medidas de corpo inteiro, sendo 10x menor que a radiação de um raio X de tórax.^{42,56} Devido ao fato dos raios X serem direcionados o operador pode permanecer na sala e nenhum cuidado adicional é necessário.

1.2.5.4.2 Densitometria Óssea com Raio X de Dupla Energia (DXA) em Crianças

Os primeiros estudos realizados em neonatos com análise de CMO foram de coluna lombar.⁵⁷ Atualmente, o método mais utilizado em neonatologia e pediatria é a análise de corpo inteiro, que permite a aquisição de dados referentes a CMO total do esqueleto e composição corporal.⁶⁰ Medidas regionais tem valor limitado em crianças porque o desenvolvimento do esqueleto e da mineralização óssea não é um processo homogêneo: os componentes cortical e trabecular do esqueleto não acumulam minerais nas mesmas taxas e algumas partes do esqueleto (por exemplo, coluna lombar) podem permanecer osteopênicas por um período de tempo mais longo.⁵⁸

1.2.5.4.3 Limitações na interpretação da medida de Densidade Mineral Óssea (DMO) em Crianças

Para populações adultas a DMO é largamente utilizada na avaliação do risco de fraturas, porém, na população infantil há uma limitação no seu uso e uma dificuldade de interpretação dos dados. Por definição, a DMO medida por DXA é resultante do conteúdo mineral ósseo dividido pela unidade de área do osso (CMO/área, g/cm²), que é uma medida bidimensional (medida areal). A verdadeira densidade é uma medida tridimensional e deveria ser resultante do CMO dividido pela área óssea avaliada e profundidade do osso (medida volumétrica). Assim, como a medida de densidade obtida por DXA é areal e não volumétrica e como a área não aumenta na mesma proporção que o volume durante o crescimento, ossos grandes superestimam e ossos pequenos subestimam a DMO, devido a uma limitação técnica do método.⁵⁹ A infância e a adolescência são períodos de crescimento, portanto, o tamanho dos ossos varia intensamente e neste caso, variações de DMO nessas faixas etárias podem refletir crescimento volumétrico do esqueleto e não aumento na mineralização.⁶⁰

1.2.5.2.4 Valores Normativos

A Organização Mundial de Saúde (OMS) desde 1994 estabeleceu critérios para definir osteoporose baseada em valores médios de uma população adulta jovem (20-30 anos) e utilizando T score (número de desvios padrão abaixo desta média) para diagnóstico (T score abaixo de de -2,5 é considerado osteoporose e score T entre -1 e -2,5 osteopenia).⁶¹ No entanto, não há curvas similares para crianças e não é possível utilizar os mesmos critérios definidos pela OMS, comparando crianças ou adolescentes com adultos jovens, utilizando T score para definir o diagnóstico, o que se constitui em erro freqüente na interpretação de resultados.⁶²

Alguns fabricantes disponibilizam curvas de DMO obtidas em populações americanas com resultados apresentados em z score (número de desvios padrão distantes da média) e curvas com valores de referência de DXA para crianças normais nascidas a termo tem sido publicadas.^{44,49,63-68} Para a faixa etária do nosso grupo de estudo e utilizando DXA de corpo inteiro com método e aparelho similar existem poucos estudos na literatura, em geral com número reduzido de pacientes, além de tratar-se de crianças nascidas a termo.⁶³⁻⁶⁷ Para a padronização da massa óssea normal na infância e na adolescência muitas variáveis devem ser levadas em consideração (idade, estatura, peso, sexo, origem étnica, estágio puberal), o que dificulta estabelecer um padrão de normalidade adequado. Além disso, é difícil realizar comparações de dados normativos para recém-nascidos e crianças dos estudos do CMO

devido a variedade de locais avaliados (rádio, ulna ou ambos, ou úmero, coluna vertebral, corpo inteiro, etc.), como também por causa dos diferentes aparelhos (marcas, modelos e softwares variados).^{49,51,69}

Foi demonstrado em estudos de calibração cruzada que diferentes densitômetros ou modelos de scanners podem influenciar os resultados de CMO. O uso de diferentes instrumentos de absorciometria e softwares por diferentes investigadores, na ausência de estudos adequados de calibração cruzada, não permite comparações rigorosas dos resultados obtidos em diferentes centros.^{45,46,47,49,70}

1.2.5.4.5 Considerações Técnicas

O método de DXA não requer qualquer preparação especial do paciente; estes devem vestir roupas leves para evitar a absorção de qualquer material que possa criar um artefato. Geralmente as crianças ficam na posição supina na mesa de exame com uma folha de papel interposta e crianças pequenas podem ser envolvidas em gaze ortopédica presa com fita crepe para evitar movimentação durante as avaliações. Sedação geralmente não é necessária. A presença de artefatos de movimento, contrastes radiográficos e peças ortopédicas não metálicas interferem significativamente com as leituras de CMO.⁴⁹ Recentes estudos mostraram que artefatos de movimento podem

aumentar os valores de área óssea projetada em 9% e CMO em 13%. O posicionamento correto também tem importância nos estudos em crianças.⁴²

Outras limitações de estudos de DXA em crianças muito pequenas incluem sua falta de cooperação para a realização do exame, resultando em movimentação e presença de artefatos no scan.

O tempo para a realização do procedimento inicialmente era de 6 a 15 minutos, com o aperfeiçoamento dos aparelhos de última geração, este tempo foi reduzido para até 2 minutos.

1.3 Determinantes do Conteúdo Mineral Ósseo

Tamanho e composição corporal, hormônios, fatores genéticos e fatores ambientais interagem entre si para influenciar o acréscimo de massa óssea através da infância. Dentre os fatores ambientais estão influências neonatais e fatores nutricionais precoces que serão abordados aqui.

1.3.1 Fatores Neonatais Precoces e História de Nascimento prematuro

Como já referido, o maior acréscimo de cálcio durante a gestação ocorre no último trimestre.⁷¹ Em decorrência do acréscimo ósseo substancial

que ocorre durante o último trimestre crianças nascidas pré-termo tem CMO menor que crianças nascidas a termo.^{72,73} Apesar do uso de fórmulas para pré-termo com alto teor mineral ter reduzido a ocorrência de osteopenia neste grupo de alto risco, segundo estudos publicados, esta prática não eliminou a doença.^{4,74} Alguns estudos com avaliação regional do radio mostram recuperação do CMO em pré-termos.^{75,76} Vários estudos, porém, tem mostrado que crianças nascidas prematuras tendem a ser mais baixas e mais leves que seus pares nascidos a termo.^{18,77} Em um deles foi encontrado CMO de corpo inteiro e área cortical no terço distal da tibia eram mais baixos, mesmo após ajuste pelo peso corporal em crianças nascidas prematuras aos 3-5 anos comparadas com crianças nascidas a termo.⁷⁸ A razão para essa deficiência a longo prazo entre crianças nascidas prematuras não está clara.

1.3.2 Fatores Nutricionais Precoces

1.3.2.1. Tipo de alimentação láctea no período neonatal

Vários estudos tem comparado mudanças no CMO e na DMO através de avaliação de densitometria regional e de corpo inteiro em recém-nascidos a termo e pré-termo utilizando diferentes tipos de dieta.^{50,79-85} Estudos tem encontrado que crianças alimentadas com leite humano tem menor acréscimo

ósseo comparadas a crianças alimentadas com fórmulas. O tipo de formula também parece ter um papel na determinação do acréscimo de massa óssea durante a infância.

1.3.2.1.1 Formulas especiais para prematuros

A utilização de fórmulas especiais para prematuros tem o objetivo de assegurar uma incorporação de Ca e P, em níveis semelhantes aos que ocorre intra-utero, e promover aceleração no crescimento no primeiro ano de vida.

A Academia Americana de Pediatria (AAP) recomenda que as formulas lácteas a partir do leite de vaca, desenvolvidas especialmente para o recém-nascido pré-termo, promovam a seguinte oferta mineral: Ca=140-160 mg/100 Kcal, P=95 mg/100Kcal e vitamina D=400UI/dia.¹⁰ A ESPGAN recomenda uma oferta diária de: Ca =77-231mg/Kg, P=55-148 mg/Kg e vitamina D=800-1000 UI/ dia.¹¹

A oferta mineral contida nas fórmulas pode afetar a homeostase do cálcio e o acréscimo ósseo. No período neonatal, uma fórmula com relação Ca:P baixa, como naquelas de alto conteúdo de fósforo, leva a um decréscimo no cálcio sérico resultando em aumento na concentração sérica de paratormônio.⁸⁶ Este aumento na concentração de paratormônio pode aumentar

o "turnover" ósseo e levar a uma diminuição no acréscimo mineral ósseo. Contudo, durante o período neonatal, fórmulas de conteúdo mineral elevado levam a um maior acréscimo de massa óssea.

Estudo randomizado em 2 fases no primeiro ano de vida, utilizando 3 dietas com conteúdo mineral diferente a cada 6 meses mostrou que crianças que receberam mais aporte mineral nos primeiros 6 meses tiveram maior acréscimo de massa óssea, porém, ao final dos 12 meses de vida não havia diferença no CMO entre os grupos, mostrando que o aporte mineral precoce está associado com acréscimo de massa óssea, e quando a oferta mineral é aumentada posteriormente, essa diferença desaparece.⁸⁵

1.3.2.1.2 Leite materno

O leite humano promove vários benefícios ao pré-termo e seus componentes funcionais tem sido associados com cognição, crescimento e função visual.^{87,88,89}

Cálculos teóricos para a composição do leite, porém, sugerem que pré-terms de muito baixo peso irão receber quantidades inadequadas de proteína e sódio do leite de sua própria mãe após a primeira semana de lactação ou leite maduro de doadoras em qualquer fase que o leite seja usado.^{90,91,92} O conteúdo

de Ca e P do leite humano no volume possível de ser ministrado, não é suficiente para manter a mineralização pós-natal de prematuros de muito baixo peso em níveis observados na fase intra-uterina e não supre a demanda dos mesmos para crescimento.^{9,93,94,95}

Assim, as vantagens do leite “pré-termo” não parecem se estender ao seu conteúdo mineral, pois as concentrações de Ca e P do leite da mãe do RNPT são similares às do leite maduro (que fornece 340mg/l de Ca, 140 mg/l de P, e 20-60 UI de vitamina D) e não levam os prematuros a acumularem estes minerais nas taxas intrauterinas.⁹⁰ O recém-nascido pré-termo que é alimentado com o leite de sua própria mãe com um volume de 180-200ml/kg/d, recebe somente 40 a 60 mg/kg/d de Ca e 20 a 30mg/kg/d de P, não atingindo os valores preconizados de ingestão destes minerais para suas necessidades nutricionais, a fim de promover uma incorporação comparável à intra-uterina no terceiro trimestre.²¹ Como resultado, evidência bioquímica de depleção de P caracterizada por hipofosfatemia, hipercalciúria, hipofosfatúria e níveis elevados de fosfatase alcalina são comumente observados em recém-nascidos pré-termo alimentados com leite humano.^{27, 93,96}

Assim, apesar das vantagens e das transformações no conteúdo de nutrientes através das fases da lactação, ele não satisfaz completamente as necessidades nutricionais do pré-termo, considerando-se o seu conteúdo mineral.

A retenção de Ca, diferentemente de sua absorção, depende da quantidade de P ingerida. Desta forma, como o LM é pobre em P, a retenção de Ca dos pré-termos alimentados com LM é de apenas 25-28mg/kg/dia, insuficiente em relação a Ca e P, contribuindo para uma mineralização óssea deficiente. Por este motivo, a suplementação do leite humano para pré-termos de muito baixo peso com estes minerais está indicada.^{12,20}

Estudos demonstram que o crescimento e a mineralização óssea dos prematuros alimentados com LM não suplementado são afetados durante o período de hospitalização e também após a alta hospitalar.⁹⁶⁻⁹⁹ Crianças alimentadas com leite materno exclusivo tem CMO menor que as alimentadas com fórmula.⁸⁵ O baixo conteúdo de vitamina D no leite humano e a redução na concentração de fósforo ao longo da lactação são fatores relacionados ao menor acréscimo ósseo em crianças alimentadas com leite materno. Porém, os resultados dos estudos são controversos e não consistentes e podem ser devidos ao fato que os achados ósseos utilizando DXA ou SPA em crianças diferem.⁸⁶

1.3.2.1.3 Fortificantes do leite materno

São preparações industrializadas (sob a forma líquida ou em pó) adicionadas ao leite materno, desenvolvidas para melhorar a oferta de

nutrientes, particularmente de calorias, proteínas e minerais nos recém-nascidos prematuros, objetivando a prevenção da DMOP e promovendo uma melhor absorção destes nutrientes, aproximando sua absorção às taxas de retenção intra-uterina.^{83,100,101}

Com a utilização destes enriquecedores obtém-se uma oferta total de Ca= 148-232 mg/kg/dia e de P=76-128mg/kg/dia e estudos mostram uma melhor retenção de Ca e P e uma mineralização óssea mais adequada.^{48,97}

A suplementação com um único multinutriente tem sido associada com um melhor crescimento e status nutricional no curto prazo. A suplementação mineral do leite humano não fortificado durante a hospitalização previne um decréscimo no crescimento linear e melhora a mineralização óssea durante e após o período neonatal.^{98,99} Quando energia e proteínas são suplementadas, ocorre um melhor ganho de peso, e melhor status nutricional proteico, incluindo nitrogênio ureico e albumina sérica a curto prazo.¹⁰²

Estudos de seguimento de lactentes prematuros alimentados com leite humano suplementado, na América do Norte, indicam que eles recebem menos volume, mas com uma maior oferta de proteínas e minerais, e experimentam um maior ganho de peso e acréscimo no crescimento linear do que os prematuros alimentados com leite humano não suplementado.^{81,83,103}

Com a utilização do leite humano suplementado, as taxas de retenção de nutrientes se aproximam mais das taxas de acréscimo intrauterino

esperadas. Por este motivo, tem sido recomendada a suplementação do leite humano com minerais e proteínas, no suporte nutricional do pré-termo. A utilização de suplementos para o leite humano, na tentativa de aumentar a oferta protéica e mineral, principalmente, tornou-se uma prática freqüente, havendo já vários estudos sugerindo os benefícios a curto prazo desses suplementos. Estudo de meta-análise comparou prematuros alimentados com leite humano não suplementado com prematuros alimentados com leite humano suplementado. Os prematuros alimentados com leite humano suplementado, (n > 500 lactentes), tiveram melhores resultados a curto prazo em ganho de peso, crescimento linear e perímetro cefálico. A retenção de nitrogênio e o CMO também foram maiores no grupo suplementado.²⁰

Entretanto, embora os suplementos disponíveis acrescentados ao leite humano, forneçam quantidades elevadas de Ca e P, nos mesmos níveis da oferta intra-uterina, os resultados quanto ao metabolismo destes minerais e a mineralização óssea a curto prazo não tem sido consistentemente os esperados e os resultados a longo prazo não são conhecidos.²⁰

Em estudo realizado em nosso serviço os pré-termos alimentados com leite da própria mãe fortificado (LMF) tiveram crescimento linear maior que os lactentes alimentados com LM. Porém, a suplementação do LM com FM 85[®] (Nestlé Nutrition) não melhorou o metabolismo cálcio-fósforo e não aumentou a mineralização óssea dos pré-termos quando comparados com os do grupo de LM, avaliando CMO através de DXA de corpo inteiro.¹⁰⁴

Diferenças nas taxas de crescimento em lactentes prematuros recebendo LMF versus fórmula pré-termo, mesmo para fórmulas contendo quantidades menores de proteínas e minerais do que as avaliáveis nos Estados Unidos, têm sido relatadas. Entretanto, nestes estudos a mineralização óssea não difere significativamente. Assim, taxas mais baixas de crescimento podem não ser um marcador de pobre status nutricional. Nenhum dos estudos sugere que taxas mais baixas de crescimento dos prematuros alimentados com LMF seja prejudicial. Na verdade, tem sido mostrado que estes lactentes tem menos tempo de hospitalização e menos infecções e enterocolite necrosante do que os lactentes alimentados com fórmula.⁴

Schanler et al, em um estudo de seguimento de crianças prematuras que receberam LMF como parte de seu manejo nutricional durante o período de hospitalização demonstraram que a mineralização óssea fez o seu “catch-up” no segundo ano de vida, e acreditam que sem o suporte nutricional adequado no início, o catch-up no CMO nestes prematuros poderia não ter ocorrido aos dois anos.⁷⁴

Wauben et al avaliaram crescimento e composição corporal de lactentes pré-termo e a influência da fortificação de nutrientes do leite materno durante a hospitalização e após a alta hospitalar concluindo que, embora a suplementação do leite humano com fortificantes tenha mostrado melhorar o crescimento a curto prazo, parece não trazer benefícios a longo prazo para o crescimento e composição corporal. A nutrição após a alta hospitalar parece ter

um maior impacto sobre a composição corporal durante o primeiro ano do que a nutrição no período neonatal inicial.¹⁰⁵

1.3.2.2 Influências Nutricionais no Crescimento Ósseo de Crianças

O prematuro de baixo peso, por ocasião da alta hospitalar, freqüentemente apresenta restrição do crescimento e hipomineralização óssea, decorrentes das dificuldades de receber nutrição adequada.¹⁰⁶ Estudos epidemiológicos sugerem que a restrição de crescimento intra-uterino e pós-natal pode levar a doenças no adulto, tais como: diabetes, hipertensão, cardiopatias³. O ritmo de crescimento tanto intra como extra-uterino parece ter importantes repercussões na vida futura da criança e o maior desafio atual é justamente encontrar o ritmo de crescimento adequado para cada criança.

Efeitos no curto prazo da deficiente ingestão de Ca e P, levando a CMO reduzido por ocasião da alta, têm sido relatados por diversos autores. Segundo Rigo et al., em 2000, em estudo com DXA de corpo inteiro, a recuperação da mineralização pode ocorrer ao redor da 12^a semana pós-termo.¹⁴ Entretanto, as conseqüências tardias sobre o esqueleto ainda precisam ser determinadas. Estudos no longo prazo são escassos e difíceis de serem avaliados em função dos diferentes tipos de protocolos de alimentação de prematuros. Há indícios de que o déficit no CMO desapareça na infância,

principalmente se corrigido em função de dados antropométricos. Kurl et al, em 2003, avaliou 64 prematuros com idades gestacionais inferiores a 32 semanas e, entre estes, 30 prematuros extremos com idade gestacional inferior a 28 semanas que receberam leite materno suplementado durante a internação. Após a alta, foram alimentados com leite materno ou fórmula padrão. Quando atingiram entre 5,0 e 7,0 kg, o CMO da coluna lombar foi avaliado por DXA coluna lombar. Por ocasião da alta, 70% deles haviam desenvolvido déficit de crescimento. Com o leite materno exclusivo, foi mantido o ganho de peso linear, porém com risco aumentado (OR 7,0; IC95% 1,2-41,7) de apresentar valores baixos de CMO. O P sérico baixo com 6 semanas de idade pós-natal foi identificado como fator de risco para hipomineralização óssea, concluindo os autores que a fortificação do leite humano após a alta hospitalar deve ser considerada.¹⁰⁷

Em outra pesquisa, Backstrom et al., em 1999, estudaram 2 grupos de prematuros que receberam LH sem e com suplementação de Ca (108 mg/kg/dia) e de P (53 mg/kg/dia) até atingir 2000 g e que foram examinados aos 3 meses de idade. O CMO foi 36% maior no grupo suplementado. Entretanto, quando examinado aos 9 e 11 anos de idade, o CMO foi igual em ambos os grupos e adequado para o tamanho.⁷⁶

Fewtrell et al, em 1999, ao avaliarem crianças aos 8-12 anos nascidas prematuras e alimentadas com leite humano, fórmula para prematuro ou fórmula de termo, com DXA de corpo inteiro, concluíram que os prematuros

permanecem menores do que os recém-nascidos de termo aos 8-12 anos, mas que o CMO, embora menor, estava adequado ao tamanho, concluindo que as diferenças na ingestão de minerais não afetaram a massa óssea deste grupo de crianças. Consideram que, para melhorar a massa óssea, há necessidade de melhorar o crescimento.¹⁸

Porém, a maior parte das pesquisas sobre conseqüências de hipomineralização em etapas precoces da vida refere-se à avaliação no longo prazo de coortes analisadas em anos anteriores, em geral, com casuística pequena e, por vezes, comparando prematuros que receberam, à época, dietas insuficientes do ponto de vista mineral. Além disso, há grande variedade de métodos de avaliação da mineralização, sendo poucos os estudos com DXA de corpo inteiro medindo CMO.⁸

1.4 Dieta Precoce e Saúde Óssea Tardia

Os efeitos biológicos da nutrição na saúde dos recém-nascidos pré-termo estão sendo ativamente pesquisados com o objetivo de verificar o quanto práticas alimentares precoces afetam a morbidade e quais os efeitos na saúde no longo prazo.

Na última década várias pesquisas focaram-se nos efeitos de diversos tipos de nutrição sobre o vulnerável lactente prematuro, introduzindo o conceito de “programação”, defendendo a idéia de que um estímulo ou uma agressão aplicados num período crítico ou sensível do desenvolvimento podem exercer um impacto no longo prazo ou de caráter duradouro sobre a estrutura ou função do organismo.^{17,108-115}

Bishop et al. relataram que pré-termo alimentados com leite materno suplementado no período neonatal tem massa óssea de corpo inteiro menor aos 5 anos comparados com pré-termos alimentados apenas com leite materno.¹⁷ Esses achados levaram a especulação de que realmente ocorre uma “programação precoce”, onde crianças com baixo aporte mineral em fase precoce da vida desenvolvem aumento na retenção de cálcio em anos posteriores. Contudo, estudo posterior dos mesmos autores, com grande número de pacientes, não encontrou associação entre CMO de corpo inteiro na infância e práticas de alimentação precoce.¹⁸

Estudo retrospectivo com 106 meninas em torno de 8 anos de idade encontrou CMO maior naquelas que receberam suplementação de vitamina D no primeiro ano de vida, utilizando, porém, DXA regional.¹¹⁶

Jones et al. por sua vez, medindo DMO regional e de corpo inteiro, encontraram associação benéfica entre amamentação nos primeiros 3 meses de vida e massa óssea aos 8 anos em crianças nascidas a termo, mas não encontraram o mesmo efeito em prematuros.¹¹⁷ Porém, este estudo apresenta

limitações importantes já que apenas 40% das crianças retornaram para reavaliação, além da utilização de DMO para avaliar a massa óssea. Por outro lado, se esta associação se confirmar em outras populações e permanecer até a idade do pico de massa óssea, significaria que os programas de prevenção de osteoporose deveriam iniciar muito mais precocemente no ciclo da vida.

Em resumo, influências nutricionais podem afetar o acréscimo mineral ósseo. Mas, a despeito das influências precoces mais definidas na literatura, as implicações no longo prazo são desconhecidas e os resultados dos estudos são controversos e intrigantes. Portanto, mais estudos utilizando DXA de corpo inteiro são necessárias para que esses resultados possam ser confirmados e indicar quais são as conseqüências tardias da hipomineralização no período pós-natal.

2 JUSTIFICATIVA

Questões importantes permanecem controversas em relação a evolução da mineralização óssea a longo prazo em crianças nascidas prematuras.

O desenvolvimento de técnicas de avaliação da massa óssea e composição corporal através de densitometria óssea tem confirmado as limitações das medidas bioquímicas para diagnóstico de osteopenia . Porém, o uso de DXA para neonatos e crianças é relativamente recente e os estudos mostram que não há consenso sobre recuperação de prematuros osteopênicos ao longo da infância. Os métodos de avaliação do CMO utilizados nestes estudos variam em relação ao equipamento (modelos e softwares diferentes), medidas utilizadas e locais avaliados, dificultando comparações. Há poucos estudos utilizando DXA de corpo inteiro, considerada atualmente a melhor abordagem e os resultados são conflitantes.

Assim, dentro deste panorama, decidimos comparar o crescimento e a mineralização óssea a longo prazo de recém-nascidos com peso de nascimento $\leq 1750\text{g}$ avaliados na alta da UN e aos 6 anos de idade e levantamos a hipótese de que condições associadas ao início da vida do pré-termo podem determinar diferenças no crescimento, CMO e composição corporal a longo prazo.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a mineralização óssea e o crescimento somático aos 5-7 anos de idade de crianças nascidas pré-termo e comparar com um grupo controle de crianças saudáveis nascidas a termo.

3.2 Objetivos Específicos

a) Comparar o CMO de corpo inteiro, outras medidas de mineralização óssea e dados antropométricos de recém-nascidos pré-termo na alta hospitalar com a de um grupo controle saudável, nascidos a termo ou próximos do termo.

b) Comparar as medidas de mineralização óssea no período neonatal com as medidas aos 5-7 anos de idade.

c) Comparar o CMO de corpo inteiro, outras medidas de mineralização óssea, composição corporal e dados antropométricos das crianças nascidas pré-termo aos 5-7 anos com um grupo controle de crianças saudáveis, nascidas a termo.

d) Avaliar a influência do tipo de alimentação láctea utilizada nas primeiras semanas de vida no crescimento e na mineralização óssea aos 5-7 anos.

4 REFERÊNCIAS

1. Charmandari E, Tsigos C., Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol* 2005; 67:259-84.
 2. Lucas A. Programming by early nutrition in man. In: *The childhood environment and adult disease*. Bock GR, Whelan J, editors. CIBA Foundation Symposium 156. Chichester, UK: Wiley; 1991. p.38-55.
 3. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MA. Developmental origins of health and disease DOHaD). *J Pediatr (Rio J)* 2007;83(6):494-504.
 4. Wauben IP, Atkinson SA, Grad TL, Shah JK, Paes B. Moderate nutrient supplementation of mother's milk for preterm infants supports adequate bone mass and short-term growth: a randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:465-72.
-

-
5. Lapillone AA, Gloriex FH, Salle BL et al. Mineral balance and whole body bone mineral content in very low birth weight infants. *Acta Paediatr* 1994;S405:117-22.
 6. Greer R, McCormick. Bone growth with low bone mineral content in very low birth weight preterm infant. *Pediatr Res* 1986; 20:925-8 (Abstract).
 7. Weiler HA, Yuen CK, Seshia MM. Growth and bone mineralization of young adults weighing less than 1500g at birth. *Early Hum Dev* 2002; 67(1-2):101-12.
 8. Trindade CEP. Importância dos minerais na alimentação do pré-termo extremo. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81(1Supl):S43-S51.
 9. Hay Jr WW, Lucas A, Heird WC Ziegler E, Levin E, Grave GD, et al. Workshop Summary: nutrition of the extremely low birth weight infant. *Pediatrics* 1999;104:1360-8.
 10. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutritional needs of low- birth-weight infants. *Pediatrics* 1985;75:976-86.
 11. Committee on Nutrition of the Preterm Infant. European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Nutrition and feeding of preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1987; 336:1-14.
 12. Canadian Paediatric Society, Nutrition Committee. Nutrient needs and feeding of premature infants. *Can Med Assoc J* 1995;152:1765-85.
-

-
13. Wren TA, Liu X, Pitukcheewanont P, Gilsanz V. Bone acquisition in healthy children and adolescent: comparisons of dual-energy x-ray absorptiometry and computed tomography measures. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Apr;90(4):1925-8.
 14. Rigo J, De Curtis M, Pieltain C, Picaud JC, Salle BL, Senterre J. Bone mineral metabolism in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000;27(1):147-70.
 15. De Schepper J, Cools F, Vandenplas Y, Louis O. Whole body bone mineral content is similar at discharge from the hospital in premature infants receiving fortified breast milk or preterm formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(2):230-4.
 16. Petit MA, Beck TJ, Kontulainen SA. Examining the developing bone: What do we measure and how do we do it? *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005;5(3):213-24.
 17. Bishop NJ, Dahlenburg SL, Fewtrell MS, Morley R, Lucas A. Early diet of preterm infants and bone mineralization at age five years. *Acta Paediatr* 1996;85(2):230-6.
 18. Fewtrell MS, Prentice A, Jones SC, Bishop NJ, Stirling D, Buffenstein R, Lunt M, Cole TJ, Lucas A. Bone mineralization and turnover in preterm infants at 8-12 years of age: the effect of early diet. *J Bone Miner Res* 1999. 14:810-20.
 19. Wang D, Vandermeulen J, Atkinson S. Early life factors predict abnormal growth and bone accretion at prepuberty in former premature infants
-

- with/without neonatal Dexamethasone exposure. *Pediatr Res* 2007.61(1)111-6.
20. Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk to promote growth in preterm infants. *Cochrane Review*. Disponível em: <<http://www.update-software.com/cochrane.htm>>. Acesso em 20 de março de 2006.
21. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, et al. Body composition of the reference fetus. *Growth* 1976;40:329-41.
22. Abdalah, VOS. Estudo do crescimento pondero-estatural, do metabolismo protéico e do estado relativo ao cálcio, fósforo e magnésio em crianças com muito baixo peso (Peso \leq 1500 g) e alimentadas com três diferentes tipos de dietas do 15° ao 45° dias de vida [Tese de Doutorado]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 1993.214p.
23. Mataloun MMGB, Catache M. Cálcio, Fósforo, Magnésio. *Nutrição do recém-nascido*. Feferbaum R, Falcão MC (ed,). Ed Atheneu, São Paulo 2003;8:97-102.
24. Greer F. Osteopenia of prematurity. *Ann Rev Nutr* 1994;14(1):169-85.
25. Senterre J. Osteopenia versus rickets in premature infants. In: Glorieux FH. *Rickets*. Nestlé Nutrition Workshop Series 1991;21:145-51.
26. Catache M, Leone CR. Análise crítica dos aspectos fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos da doença metabólica óssea em recém-
-

-
- nascidos de muito baixo peso. J Pediatr (Rio J) 2001;77(suppl 1):S53-S62.
27. Lucas A, Chir B. Feeding the preterm infant. Clinical Nutrition of the Young Child. Volume 2, Nestlé Ltd., Vevey/Raven Press Ltd. New York, 1991. p. 317-36.
28. Rowe J, Rowe D, Horak E, et al. Hypophosphatemia and hypercalciuria in small premature infants fed human milk: evidence for inadequate dietary phosphorus. J Pediatr 1984; 104:112-7.
29. Abrams SA, Yergey AL, Schanler RJ, et al. Hypercalciuria in premature infants receiving high mineral-containing diets. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993 ; 8:20-4.
30. Koo WKW, Krug-Wispe S, Neylan M, et al. Effect of three levels of vitamin D intake in preterm infants receiving high mineral containing milk. J. Pediatr Gastroenterol Nutr 1995; 21:182-9.
31. Roberts CC, Chan GM, Folland D, et al . Adequate bone mineralization in breast-fed infants. J Pediatr 1981;99:192-6.
32. Backström MC, Mahonen A, Ala-Houhala M, et al. Genetic determinants of bone mineral content in premature infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2001;85: 214-6.
33. Sparks JW. Human intrauterine growth and nutrient accretion. Semin Perinatol 1984;8:74-93.
-

-
34. Eliakim A, Nemet D, Friedland O, Dolfin T, Regev RH. Spontaneous activity in premature infants affects bone strength. *J Perinatol* 2002;22:650-2.
 35. Moyer-Mileur L, Luetkemeier M, Boomer L, Chan GM. Effect of physical activity on bone mineralization in premature infants. *J Pediatr* 1995;127:620-5.
 36. Zanardo V, Dani C, Trevisanuto D, et al. Methylxanthines increase renal calcium excretion in preterm infants. *Biol Neonate* 1995;68:169-74.
 37. Ng PC, Lam CW, Wong GW, et al. Changes in markers of bone metabolism during DXA methasone treatment for chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86:F49-54.
 38. Koo WW. Laboratory assessment of nutritional metabolic bone disease in infants. *Clin Biochem* 1996;29:430-8.
 39. Ryan SW, Truscott J, Simpson M, Phosphate, alkaline phosphatase and bone mineralization in preterm neonates. *Acta Paediatr* 1993;82:518-21.
 40. Pittard WB 3rd, Geddes KM, Hulsey TC, Hollis BW. Osteocalcin, skeletal alkaline phosphatase, and bone mineral content in very low weight infants: a longitudinal assessment. *Pediatr Res* 1992;31:181-5.
 41. Faerk J, Petersen B, Petersen S, Michaelsen KF. Bone mineralization in premature infants cannot be predicted from serum alkaline phosphatase or serum phosphate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:133-6.
-

-
42. Gilsanz V. Assessment of bone mass development during childhood and adolescence by quantitative imaging techniques. In: Bonjour JP, Tsang R, editors. Nutrition and bone development. Nestlé Nutrition Workshop Series; 1999. 41:147-64.
 43. Salle BL, Glorieux HF. Assessment of bone mineral content in infants: the new age. *Acta paediatr* 1993;82:709-10.
 44. Picaud JC, Rigo J, Nyamugado K, et al. Evaluation of dual-energy x-ray absorptiometry for body-composition assessment in piglets and term human neonates. *Am J Clin Nutr* 1996;63:157-63
 45. Leonard MB, Propert KJ, Zemel BS, et al. Discrepancies in pediatric bone mineral density reference data: potencial for misdiagnosis of osteopenia. *J Pediatr* 1999;135:182-8.
 46. Williams JR, Davidson F, Menon G, et al. A portable dual energy x-ray absorptiometry technique for the measurement of bone mineral in preterm infants. *Pediatr Res* 1994;36:351-7.
 47. Truscott JG, Milner R, Holland PC, et al. A portable system for measuring bone mineral density in the pre-term neonatal forearm. *British J Radiol* 1996;69:532-8.
 48. Bainbridge RR, Koo WWK, Tsang RC. Neonatal calcium and phosphorus disorders. In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders Company 1996:p.76-80.
-

-
49. Lapillonne A, Braillon MP, Delmas PD, et al. Dual-energy x-ray absorptiometry in early life. *Horm Res* 1997;48:43-9.
 50. Pittard WB, Geddes KM, Sutherland SE, Miller MC, Hollis BW. Longitudinal changes in the bone mineral content of term and premature infants. *Am J Dis Child* 1990;144:36-40.
 51. Rubinacci A, Sirtori P, Moro G, et al. Is there an impact of birth weight and early life nutrition on bone mineral content in preterm born infants and children? *Acta Paediatr* 1993;82:711-3
 52. Kirmani S, McCready L, Holets M, Fisher Pr, Riggs BL, Melton LJ, Khosia S. Decreases in cortical thickness, and not changes in trabecular microstructure, are associated with the puberal increase in forearm fractures in girls. *J Bone Miner Res* 2007;22(1):S54-5.
 53. Backstrom MC, Kuusela AL, Koivisto AM, Sievanem H. Bone structure and volumetric density in young adults born prematurely: a peripheral, quantitative computed tomography study. *Bone* 2005;36(4):688-93.
 54. Lapillonne A, Brailon P, Claris O, et al. Body composition in appropriate and in small for gestational age infants. *Acta Paediatr* 1997;86:196-200.
 55. Southard RN, Morris JD, Mahan JD, et al. Bone mass in healthy children: measurement with quantitative DXA. *Radiology* 1991;170:735-8.
 56. Fewtrell MS. British Paediatric & Adolescent Bone Group. Bone densitometry in children assessed by dual x absorptiometry: uses and pitfalls. *Arch Dis Child* 2003;88:795-8.
-

-
57. Alpay F, Unay B, Narin Y, et al. Measurement of bone mineral density by dual energy x-ray absorptiometry in preterm infants fed human milk or formula. *Eur J Pediatr* 1998; 157:505-7.
 58. Hori C, Tsukahara H, Fujii Y et al. Bone mineral status in preterm-born children. Assesment by dual-energy X-Ray absorptiometry. *Biol Neonate* 1995; 68:254-8.
 59. Prentice A, Parsons TJ, Cole TJ. Uncritical use of bone mineral density in absorptiometry may lead to size-related artifacts in the identification of bone mineral determinants. *Am J Clin Nutr* 1994;60:837-42.
 60. Lazaretti-Castro M. Por que medir densidade mineral óssea em crianças e adolescentes? *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:439-40.
 61. World Health Organization study group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1-129.
 62. Gafnai RI, Baron J. Overdiagnosis of osteoporosis in children dua to misinterpretation of dual-energy x-ray absortiomerty (DXA). *J Pediatr*. 2004;144:253-7.
 63. B Binkley TL, Specker BL, Witting TA. Centile curves for bone densitometry measurements in healthy males and females ages 5-22yr. *J Clin Densitom* 2002;5(4):343-53.
 64. Molgaard C, Thomsen BL, Prentice A, et al. Whole body bone mineral content in healthy children and adolescents. *Arch Dis Chil* 1997;76:9-15.
-

-
65. Willing MC, Torner JC, Burns TL et al. Percentile distributions of bone measurements in Iowa children: the Iowa Bone Development Study. *J Clin Densitom* 2005;8(1):39-47.
 66. Ellis KJ, Shypailo RJ, Hardin DS et al. Z score prediction model for assessment of bone mineral content in pediatric diseases. *J Bone Miner Res* 2001;16(9):1658-64.
 67. Horlick M, Wang J, Pierson Jr RN, Thornton JC. Prediction models for evaluation of total-body bone mass with dualenergy X-ray absorptiometry among children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:e337-45.
 68. Rigo J, Nyamugado K, Picaud JC, et al. Reference values of body composition obtained by dual energy x-ray absorptiometry in preterm and term neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:184-90.
 69. Hayashi T, Satoh H, Soga T, et al. Evaluation of bone density in newborn infants by computed X-ray densitometry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 130-4.
 70. Brunton JA, Bayley HS, Atkinson SA. Validation and application of dual energy – X- Ray absorptiometry to measure bone mass and body composition in small infants. *Am J Clin Nutr* 1993;58: 839-45.
 71. x Widdowson EM, Southgate DAT, Hey E. Fetal growth and body composition. In: *Perinatal Nutrition* (Landblad, BS ed.) Academic Press, New York, 1988.
-

-
72. Koo WWK, Walters J, Bush AJ, Chesney RW, Carlson SE. Dual energy x-ray absorptiometry studies of bone mineral status in newborns infants. *J Bone Miner Res.* 1996.11:997-1002.
73. Rigo J, DeCurtis M, Nyamugabo K, Pieltain C, Gerard P, Senterre J. Premature bone. In: *Nutrition and Bone Development* (Bonjour, JP & Tsang RC, ed), Lippincott-Raven, Vevey.
74. Schanler RJ, Abrams SA. Postnatal attainment of intrauterine macromineral accretion rates in low birth weight infants fed fortified human milk. *J Pediatr* 1995;126: 441-7.
75. Schanler RJ, Burns PA, Abrams SA, Garza C. Bone mineralization outcomes in human milk-fed preterm infants. *Pediatric Res.* 1992; 31:583-6.
76. Backström MC, Mäki R, Kuusela AL, Sievänin H, Koivisto A-M, Koshinen M, et al. The long-term effect of early mineral, vitamin D, and breast milk intake on bone mineral status in 9-11-year-old children born prematurely. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:575-82.
77. Bowden LS, Jones CJ, Ryan SW. Bone mineralization in ex-preterm aged 8 years. *Eur J Pediatr* 1999;158:658-61.
78. Specker BL, Johannsen N, Binkley T, Finn K. Total body bone mineral content and tibial cortical bone measures in preschool children. *J Bone Miner Res* 2001;16:2298-305.
-

-
79. Hillman LS. Bone mineral content in term infants fed human milk, cow milk-based formula, or soy-based formula. *J. Pediatr* 1988;113:208-12.
80. Hillman LS, Chow W, Salmons SS, Weaver E, Erickson M, Hansen J. Vitamin D metabolism, mineral homeostasis, and bone mineralization in term infants fed human milk, cow milk-based formula, or soy-based formula. *J. Pediatr* 1988;112:864-74.
81. Chan GM, Mileur L, Hansen, J. Effects of increased calcium and phosphorus formulas and human milk on bone mineralization in preterm infants. *J Pediatr Gastro Nutr* 1986;5:444-9.
82. Chan GM, Leeper L, Book LS. Effects of soy formulas on mineral metabolism in term infants. *Am J Dis Child* 1987;141:527-30.
83. Greer FR, McCormick A. Improved bone mineralization and growth in premature infants fed fortified own mother's milk. *J Pediatr* 1988;112:961-9.
84. Greer F, Marshall S. Bone mineral content, serum vitamin D metabolite concentrations, and ultraviolet B light exposure in infants fed human milk with and without vitamin D2 supplements. *J Pediatr* 1989;114:204-12.
85. Specker BL, Beck A, Kalkwarf H, Ho M. Randomized trial of varying mineral intake on total body bone mineral accretion during the first year of life. *Pediatrics* 1997;99:e12.
86. Specker B. Nutrition influences bone development from infancy through toddler years. *J Nutr* 2004;134:691S-5S.
-

-
87. Reynolds A. Breastfeeding and brain development. *Clin Perinatol* 2001; 48: 159-69.
88. Heird WC. The role of polyunsaturated fatty acids in term and preterm infants and breastfeeding mothers. *Clin Perinatol* 2001; 48:173-88.
89. O'Connor DL, Jacobs J, Hall R, Adamkin D, Auestad N, Lucas A, et al. Growth and development of premature infants fed predominantly human milk, predominantly premature infant formula, or a combination of human milk and premature formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37(4):437-46.
90. Gross SJ, Geller J, Tomarelli RM. Composition of breast milk from mothers of preterm infants. *Pediatrics* 1981;68:490-3.
91. Anderson GH, Atkinson SA, Bryan MH. Energy and macronutrient content of human milk during early lactation from mothers giving birth prematurely. *J Clin Nutr* 1981;34:258-65.
92. Atkinson SA, Bryan MH, Anderson GH. Human milk: difference in nitrogen concentration in milk from mothers of term and premature infants. *J Pediatrics* 1978;93:67-9.
93. Atkinson SA, Radde IC, Anderson GH. Macromineral balances in premature infants fed their own mother's milk or formula. *J Pediatr* 1983; 102:99-106.
-

-
94. Rowe JC, Wood DH, Rowe DW, et al. Nutritional hypophosphatemic rickets in a premature infant fed breast milk. *N Engl J Med* 1979;300:293-6.
 95. Schanler RJ, Oh W. Nitrogen and mineral balance in preterm infants fed human milks or formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:214-9.
 96. Lucas A, Brooke OG, Baker BA, et al. High alkaline phosphatase activity and growth in preterm neonates. *Arch Dis Child* 1989; 64:902-9.
 97. Pettifor JM, Rajah R, Venter A, et al. Bone mineralization and mineral homeostasis in very low birth weight infants fed either human milk or fortified human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8:217-24.
 98. Abrams, SA, Schanler RJ, Tsang RC, et al. Bone mineralization in former very low birth weight infants fed either human milk or commercial formula: one-year follow-up observation. *J Pediatr* 1988; 112:956-60.
 99. Abrams SA, Schanler RJ, Garza C. Bone mineralization in former very low birth weight infants fed either human milk or commercial formula: *J Pediatr* 1989; 114: 1041-4.
 100. Schanler RJ, Garza C, Smith EO'B. Fortified mother's milk for very low birth weight infants: results of macromineral balance studies. *J Pediatr* 1985; 107:767-74.
 101. Ehrenkranz RA, Gertener PA, Nelli CM. Nutrient balance studies in premature infants fed premature formula or fortified preterm human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8:58-67.
-

-
102. Kashyap S, Schulza KF, Forsyth M, Dell RB, et al. Growth, nutrient retention, and metabolic response of low-birth-weight infants fed supplemented and unsupplemented preterm human milk. *Am J Clin Nutr* 1990;52:254-62.
 103. Rönholm KAR, Perheentupa j, Siimes MA. Supplementation with human milk protein improves growth of small premature infants fed human milk. *Pediatr* 1986;77:649-53.
 104. Lago, Beatriz Nunes. Leite humano sem adições, leite humano suplementado e fórmula derivada do leite de vaca para recém-nascidos pré-termo: efeitos sobre o crescimento e o metabolismo cálcio-fósforo. Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação Medicina/Pediatria. Mestrado em Pediatria. Porto Alegre: PUCRS, 2003.
 105. Wauben IPM, Atkinson SA, Shah JK et al. Growth and body composition of preterm infants: influence of nutrient fortification of mother's milk in hospital and breastfeeding post-hospital discharge. *Acta Paediatr* 1998;87:780-5.
 106. Berry MA, Conrad H, Usher RH. Growth of very premature infants fed hyperalimentation and calcium-supplemented formula. *Pediatrics*. 1997;100:647-53.
-

-
107. Kurl S, Heinonen K, Lausimies E. Pre-and-post-discharge feeding of very preterm infants: impact on growth and bone mineralization. *Clin Physiol Func Imagin* 2003;23:182-9.
 108. Lucas A, Gore SM, Cole TJ et al. Multicentre trial on feeding low birth weight infants: effects of diet on early growth. *Arch. Dis Child* 1984; 59:722-30.
 109. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quocient. *BMJ* 1998; 317: 1481-7.
 110. Lucas A. Does diet in preterm infants influence clinical outcome? *Biol Neonate*1987;52:141-6
 111. Lucas A. programming by early nutrition: an experimental approach. *J Nutr* 1998;128:401S-6S.
 112. Morley R, Lucas A. Randomized diet the neonatal period and growth performance until 7,5- 8 y of age in preterm children. *Am J Clin Nutr* 2000;71:822-8.
 113. Lucas A, Morley R, Cole TJ, et al. Early diet in preterm babies and development status at 18 months. *Lancet*. 1990;335:1477-81.
 114. Lucas A. Early nurition and later outcome. In: Ziegler EE, Lucas A, Moro GE. Nutrition of the low birthweight infant. Nestlé Nutrition Workshop Series 1999; 43: 1-13.
-

115. Lucas A, Morley R, Cole TJ, et al. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet*. 1992;339:261-4.
 116. Zamora SA, Rizzoli R, Belli DC, Siosman DO, Bonjour JP. Vitamin D supplementation during infancy is associated with higher bone mineral mass in prepuberal girls. *Acta Paediatr* 1996;85:230-6.
 117. Jones G, Riley M, Dwyer T. Breastfeeding in early life and bone mass in prepuberal children: A longitudinal study. *Osteoporos Int* 2000;11:146-152.
-

CAPÍTULO II

5 PACIENTES E MÉTODOS

5.1 Delineamento do estudo:

Trata-se de um estudo observacional do tipo longitudinal de crianças em torno de 6 anos de idade, nascidas prematuramente e que tiveram uma densitometria óssea realizada por ocasião de sua alta da Unidade Neonatal, delineado para avaliar sua mineralização óssea e seu crescimento.

5.2 Local e Período do Estudo

A pesquisa foi realizada nos Ambulatórios de Seguimento Neonatal, de Pediatria e no Alojamento Conjunto do Hospital São Lucas (HSL) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, no período de agosto de 2006 a agosto de 2007.

5.3 População

Participaram do estudo 39 crianças com idade entre 5 e 7 anos, nascidas prematuras (peso de nascimento ≤ 1750 g e idade gestacional (IG) ≤ 34 semanas), de um total de 54 que haviam sido admitidas na Unidade Neonatal do HSL no período de abril de 1999 a junho de 2001. Estas crianças haviam participado de estudo clínico durante sua internação envolvendo a realização de uma densitometria óssea quando atingiram a idade gestacional corrigida a termo ou próximo do termo por ocasião da alta da Unidade Neonatal (Grupo Pré-termo).¹ Neste estudo, durante a internação, os prematuros com situação clínica estável e recebendo alimentação enteral à partir do 15º dia de vida ($> 80\%$ das necessidades diárias) foram randomizados em 3 grupos conforme o tipo de leite que recebiam na Unidade Neonatal (UN): leite materno (LM), leite materno fortificado (LMF) – FM-85[®] (Nestlé Nutrition) e fórmula para prematuros (FP) – PRE-NAN[®] (Nestlé Nutrition). Foram excluídos *a posteriori* da análise os prematuros que receberam menos de 80% do total da dieta determinada pela randomização, durante todo o tempo do estudo, até a alta da unidade ou menos de 60% de LM, válido para os dois grupos que receberam LM. As concentrações dos nutrientes para LM, LMF e FP em 100 ml são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1- Composição média básica de nutrientes do leite materno, do complemento FM85, da mistura de ambos na proporção de 5g do pó/100ml (LMF) e da fórmula para prematuros (FP).

| NUTRIENTES | LM 100ml | FM85 5g | LM+FM85 100ml | FP 100ml |
|------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Proteína, g | 1,2 | 0,8 | 1,9 | 2,0 |
| Gordura, g | 3,8 | 0,0 | 3,8 | 3,4 |
| Carboidratos, g | 7,0 | 3,6 | 10,2 | 8,0 |
| Energia, kcal | 67,0 | 18,0 | 85,0 | 70,0 |
| Sódio, mg | 15,0 | 27,0 | 40,4 | 26,0 |
| Potássio, mg | 52,0 | 12,0 | 61,5 | 75,0 |
| Cálcio, mg | 31,0 | 51,0 | 78,8 | 70,0 |
| Fósforo, mg | 15,0 | 34,0 | 47,1 | 45,0 |
| Cloreto, mg | 42,0 | 19,0 | 58,7 | 40,0 |
| Magnésio, mg | 3,7 | 2,0 | 5,5 | 8,0 |

LM= leite materno; FM85= fortificante para leite materno; LMF= leite materno fortificado; FP=fórmula para prematuros.

Para comparação foram constituídos dois grupos controle: um com 20 crianças recém-nascidas a termo ou próximas ao termo, saudáveis, nascidas no HSL e recrutadas do Alojamento Conjunto, no período de março a agosto de 2007 (Grupo Controle Neonatal) e um com 20 crianças com idade em torno de 6 anos de vida, saudáveis, recrutadas do Ambulatório de Pediatria do HSL no período de janeiro a agosto de 2007 (Grupo Controle 6 anos).

5.4 Tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi definido pelo número de crianças localizadas do grupo estudado durante o período neonatal (amostra de conveniência).

5. 5 Caracterização dos grupos de pacientes e critérios de inclusão

5.5.1 Grupo Pré-termo

Todas as crianças pré-termo com peso de nascimento $\leq 1750\text{g}$ e IG ≤ 34 semanas que participaram de estudo clínico prévio conduzido na Unidade Neonatal e que realizaram densitometria óssea por ocasião da alta, com idade corrigida a termo ou próximo do termo foram convidadas, através de carta enviada aos pais ou responsáveis a comparecer ao Ambulatório de Seguimento Neonatal do HSL da PUCRS. Das 54 crianças envolvidas no estudo prévio, foi obtida resposta de 41. Trinta e nove concordaram em participar do estudo, uma não aceitou participar e, em um caso a mãe informou que a criança havia falecido com 3 meses de vida por diarreia e desidratação. As demais 13 cartas retornaram devido "endereço inexistente ou não encontrado". Tentativas de localização através de outras formas (telefonemas, serviços de "motoboy",

revisão de endereços, procura de novas admissões no HSL) também não obtiveram sucesso.

Assim, o Grupo Pré-termo ficou constituído por 39 crianças: 23 meninas e 16 meninos, com idade entre 5 e 7 anos.

Após o agendamento da consulta com marcação de horário via telefone foi realizada uma entrevista com os pais ou responsáveis, seguida de revisão clínica da criança, incluindo obtenção dos dados antropométricos. Foram obtidas, nesta entrevista, informações sobre consumo alimentar, preferências, recusa de alimentos e realização das principais refeições relacionadas ao cálcio e possíveis fatores que pudessem interferir na biodisponibilidade deste mineral. A ingestão diária de cálcio foi avaliada através de um questionário adaptado, baseado em um método quantificação rápida validado.² A necessidade mínima de cálcio para crianças de 4 a 8 anos considerada foi 800 mg/dia, conforme preconizado³.

Foram obtidas informações a respeito de fraturas prévias e estatura dos pais. Após, efetivou-se o esclarecimento para os responsáveis e para a criança sobre a densitometria óssea a ser realizada, obtendo-se, neste momento, o consentimento livre e esclarecido.

A criança era então encaminhada ao Serviço de Densitometria Óssea do HSL - PUCRS, acompanhada pela pesquisadora e pelos pais ou responsável para realização do exame.

Foram incluídas todas as crianças que responderam ao chamado para avaliação ambulatorial e que haviam realizado densitometria óssea na alta da Unidade Neonatal, nascidas com peso $\leq 1750\text{g}$ e idade gestacional ≤ 34 semanas e que tinham condição clínica estável a partir da 2ª semana de vida e que receberam 80% ou mais de dieta enteral durante o período de internação. Foram excluídos pacientes que durante a evolução na Unidade Neonatal tivessem apresentado processos mórbidos ou intercorrências que pudessem interferir no ganho de peso e/ou no seu crescimento. Foram excluídos também os que estivessem em uso de diuréticos ou corticoesteróides. Dos prematuros que receberam LM, foram excluídos os que receberam menos de 60% de leite materno do total da dieta oferecida, durante todo o tempo do estudo.

5.5.2 Grupos Controle:

5.5.2.1 Grupo Controle Neonatal:

Foram incluídos 20 recém-nascidos saudáveis, a termo ou próximos ao termo. Crianças com malformações congênitas, anormalidades cromossômicas, infecções intra-uterinas e quaisquer anormalidades clínicas foram excluídas.

5.5.2.2 Grupo Controle 6 anos:

Foram incluídas 20 crianças saudáveis, nascidas a termo, com idade entre 5 e 7 anos, com peso e estatura acima do 10º percentil até o 90º percentil da curva de crescimento do National Center for Chronic Disease and Health Prevention-CDC 2000.⁴ Não foram incluídas no Grupo Controle 6 anos crianças com história de prematuridade ou baixo peso ao nascer, as que tivessem apresentado doença grave ou prolongada em sua evolução, as submetidas a terapia prolongada com corticóides, as que tivessem utilizado suplementação com cálcio e/ou ferro nos últimos 12 meses e drogas que afetam o metabolismo ósseo negativamente, como anticonvulsivantes, diuréticos (furosemida) e antiácidos com alumínio. Quanto à avaliação dietética, não foram incluídas crianças que fizessem uso exclusivo de dieta vegetariana, aquelas com alto consumo de fibras ou refrigerantes e as que não consumissem produtos lácteos diariamente.

A seqüência da coleta de dados do Grupo Controle 6 anos teve início no Ambulatório de Pediatria do HSL-PUCRS onde, num primeiro momento, através da história e do exame físico, era verificada a normalidade clínica. Caso a criança e os pais aceitassem participar do estudo, procedia-se a mensuração do peso, da estatura e perímetro cefálico. Quando a mensuração antropométrica se enquadrava nos critérios de inclusão propostos, procedia-se o questionamento sobre hábitos alimentares. Uma vez satisfeitos esses

quesitos, era feito o esclarecimento sobre a densitometria óssea para os responsáveis e para a criança e posterior obtenção do consentimento livre e informado. Então, a criança era convidada a realizar o exame, acompanhada pela pesquisadora e pelos pais ou responsáveis.

5.6 Operacionalização das Variáveis em estudo

5.6.1 Características Gerais:

As características gerais das crianças do Grupo Pré-termo ao nascer (sexo, escore de Apgar, idade gestacional, peso, comprimento e perímetro cefálico) foram obtidas do prontuário médico. A idade gestacional foi estabelecida pela data da última menstruação (DUM) e confirmada por ecografia fetal precoce ou pela avaliação clínica pelo método de New Ballard⁵.

5.6.2 Avaliações Antropométricas:

As medidas antropométricas por ocasião da alta da Unidade Neonatal foram também obtidas do prontuário das crianças e confirmadas junto aos familiares pela própria autora no momento do retorno ambulatorial entre 5-7

anos, antes da realização da densitometria óssea. As medidas antropométricas do Grupo Controle Neonatal foram tomadas por um pesquisador da Unidade Neonatal e as do Grupo Controle 6 anos pela autora principal deste estudo.

5.6.2.1 Peso

No período neonatal os pacientes foram pesados em balança eletrônica “pesa bebe” da marca Filizola, com sensibilidade de 10g, calibrada antes de cada aferição, com a criança totalmente despida e o mais imóvel possível, colocada na região central da balança, sem nenhum tipo de apoio. As crianças de 5-7 anos foram pesadas em balança médica padrão, da marca Filizola, com sensibilidade de 0.1 kg.

5.6.2.2 Comprimento e Estatura:

O comprimento dos recém-nascidos foi medido com a criança em decúbito dorsal sobre o antropômetro, perfeitamente reta, com a cabeça apoiada no aparador fixo à esquerda, as pernas estendidas e os pés em posição perpendicular à base, sendo tocados na planta pelo aparador móvel

que fornece a medida. O antropômetro foi confeccionado no Hospital São Lucas da PUCRS, de acordo com o modelo do neonatômetro usado no Institute of Child Health, University of Wales.

Nas crianças de 5-7 anos, a estatura foi obtida em pé, com os dois calcanhares, nádegas, parte do dorso e região posterior da cabeça encostados no estadiômetro, sempre olhando para um ponto fixo imaginário na altura dos olhos a fim de se obter a parte superior da cabeça o mais horizontal possível. Após a obtenção desta posição, o aparador móvel localizado na parte superior do antropômetro era deslizado até o ponto mais alto da cabeça, obtendo-se a medida.

5.6.2.3 Perímetro Cefálico:

Foi registrado o perímetro cefálico ao nascer, na alta hospitalar e no momento do retorno ambulatorial. Passou-se fita métrica inextensível em uma linha imaginária paralela às sobrancelhas e logo acima dos pavilhões auriculares, utilizando-se como referência a glabella (anteriormente) e a protuberância occipital (posteriormente) e mantendo-se a fita sempre na posição horizontal.

5.6.2.4 Indicadores Antropométricos:

Nas crianças de 5-7 anos utilizamos indicadores os seguintes indicadores: peso para a idade (P/I); estatura para idade (E/I); perímetro cefálico para a idade (PC/I); índice de massa corporal (IMC).

A referência utilizada foram as curvas de crescimento do CDC 2000.⁴

Para o Grupo Controle 6 anos foram recrutadas crianças com provável eutrofia (acima do percentil 10° até o percentil 90°), utilizando os seguintes pontos de corte para P/I, E/I e PC/I:

Entre o percentil 10° e 90°: área de provável eutrofia

Entre o percentil 90° e 95°: área de risco para excesso

Acima do percentil 95°: área de provável excesso

Entre o percentil 5° e 10°: área de risco para deficiência

Abaixo do percentil 5°: área de provável deficiência

5.6.3 Densitometria Óssea

5.6.3.1. Equipamento utilizado:

Os exames foram realizados através de uma unidade de densitometria com raios-x de dupla energia (DXA), utilizando um aparelho Hologic QDR

4500/A [S/N 45321], software para análise de corpo inteiro V8.26a:3, Hologic Inc, Waltham, MA, do Serviço de Densitometria Óssea do HSL-PUCRS.

5.6.3.2. Medidas de massa óssea e composição corporal:

Determinação do conteúdo mineral ósseo (CMO), expresso em gramas (g), da densidade mineral óssea (DMO), expressa em g/cm^2 , da gordura (kg), percentagem de gordura (%), massa magra-CMO (g) e área óssea (cm^2) de cada criança Foi realizado ajuste do CMO de acordo com o peso corporal (CMO/kg), expresso em g/kg, CMO ajustado pela estatura (CMO/estatura), expresso em g/cm e CMO corrigido pela massa magra (CMO/ massa magra), expresso em g/kg.⁶ Como sugerido por Molgaard *et al.* foram calculados também: CMO ajustado por área óssea (CMO/AO) para definir *osso leve*, área óssea ajustada por estatura (AO/estatura) para definir *osso estreito* e estatura ajustada por idade (E/I) para definir *osso curto*.⁷ De acordo com Binkley *et al.* foi calculado ainda CMO ajustado pela idade (CMO/idade), área óssea ajustada pela idade (AO/idade).⁸

Para controle de qualidade, o aparelho era previamente calibrado utilizando com um material de densidade conhecida fornecido pelo fabricante ("anthropometric phantom spine"). A avaliação da massa óssea foi realizada no corpo inteiro. Todas as medidas foram realizadas pelo mesmo observador

treinado do Serviço. As medidas antropométricas e a densitometria óssea foram sempre realizadas no mesmo dia em cada criança.

A sala do exame era previamente aquecida para os neonatos, que foram envolvidos com gaze para evitar movimentação (Figura 1) As crianças maiores foram orientadas para evitar movimentação durante a realização do exame (“brincar de estátua”), que foi realizado com as crianças vestindo roupa habitual, apenas sendo retirado eventuais adornos de metal (Figura 2). Não foi utilizado nenhum tipo de sedação em nenhum dos exames.



Figura 1 – Imagem de uma criança prematura no aparelho de densitometria óssea durante a realização do exame.



Figura 2 – Imagem de uma criança com 6 anos de idade no aparelho de densitometria óssea durante a realização do exame.

5.7 Desfecho principal:

CMO e crescimento somático.

5.8 Coleta de dados

Para a coleta de dados foram utilizados formulários próprios (Anexos 2,3 e 5).

5.9 Processamento de dados e Análise estatística

Todos os dados foram armazenados em um banco de dados utilizando o programa Excel, com posterior conversão e análise nos programas *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 11.0 e *SigmaPlot v2.0*.⁹

As variáveis quantitativas simétricas foram descritas como média e desvio padrão e as variáveis quantitativas assimétricas como mediana seguida de amplitude interquartil e valor mínimo e máximo. As variáveis qualitativas são apresentadas por frequência e percentual. A avaliação do grau de associação linear foi mensurada pelo coeficiente de correlação de Pearson. A comparação de médias entre dois grupos foi realizada pelo teste *t* de Student. As médias dos 3 grupos em estudo foram inicialmente comparadas com análise de variância (ANOVA) de um critério seguida de teste de *post hoc* de Tukey. As diferenças foram consideradas significativas se $p < 0,05$.

5.10 Aspectos éticos

A pesquisa observou os princípios contidos na declaração de Helsinque, no Código de Ética Médica e na Resolução N°196/96 do Conselho Nacional de Saúde (Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos) tendo sido aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS e pelo Comitê Científico do Hospital São Lucas da PUCRS através do ofício n°1469/06 CEP (processo n°06/03395). O termo de consentimento pós-informação foi obtido dos pais de todas as crianças envolvidas no estudo (Anexos 1 e 4).

5.11 REFERÊNCIAS

1. Lago, Beatriz Nunes. Leite humano sem adições, leite humano suplementado e fórmula derivada do leite de vaca para recém-nascidos pré-termo: efeitos sobre o crescimento e o metabolismo cálcio-fósforo. Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação Medicina/Pediatria e Saúde da Criança. Mestrado em Pediatria. Porto Alegre: PUCRS, 2003.
 2. Mosgrave KO, Gianbalvo L, Leclere HI, Cook RA, Rosen CJ. Validation of a quantitative food frequency questionnaire for rapid assessment of dietary calcium intake J Am Diet Assoc 1989;89:1484-8.
 3. ADA Reports – Position of the American Dietetics: Dietary Guidance for Healthy Children Ages 2 to 11 years. J. Am Diet Assoc 2004;104:660-7.
 4. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Scrawn LM, Flegal KM, Wei R, Mei Z, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. 2000 CDC Growth Charts: United States, Adv Data Jun 8:1-27 (www.cdc.gov/growthcharts/)
-

-
5. Ballard JL, Khoury JC, Wang L, Eilers-Walsman, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;417-23.
 6. Wang D, Vandermeulen J, Atkinson AS. Early life factors predict Abnormal Growth and bone accretion at prepuberty in former premature infants with/without neonatal dexamethasone exposure. *Pediatr Res* 2007;61(1):111-6.
 7. Molgaard C, Thomsen BL, Prentice A, Cole TJ, Michaelsen KF. Whole body bone mineral content in healthy children and adolescents. *Archives of Disease in Childhood* 1997;76:9-15.
 8. Binkley TL, Specker BL, Witting TA. Centile curves for bone densitometry measurements in healthy males and females ages 5-22 yr. *J Clin Densitom* 2002;5(4):343-53.
 9. SPSS. SPSS Release 11.0 Chicago: SPSS Inc., 2001.
-

CAPÍTULO III

PÁGINA DE ROSTO

MINERALIZAÇÃO ÓSSEA E CRESCIMENTO DE RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO AOS 6 ANOS DE IDADE

Correspondência e contato pré-publicação

Beatriz Silvana da Silveira Porto

Avenida Presidente Vargas 1855/1103-Santa Maria/RS

CEP: 97015-513

Telefones: (55) 32231949

e-mail: biaporto@yahoo.com

ABSTRACT

BACKGROUND: Preterm babies are at a greater risk of having stunted growth and insufficient bone mineralization than full-term infants; however, the long-term effects of this mineral deficiency have not been clearly established.

OBJECTIVE: To assess growth and bone mineralization using whole body densitometry in children aged around 6 years who were born prematurely.

METHODS: Bone mass and whole-body composition were measured by dual energy X-ray absorptiometry (DXA) in children aged around 6 years who had weighed ≤ 1750 g at birth, with gestational age ≤ 34 weeks, and who had been submitted to densitometry at the time of discharge from the neonatal unit (preterm group). Anthropometric measurements were obtained at birth, at hospital discharge and at 5-7 years, as well as information about the type of milk used in the neonatal period. For comparison purposes, 20 healthy full-term or near-term infants (neonatal control group) and 20 healthy children aged 5-7 years born to term (6-year-old control group) were assessed.

RESULTS: Birth weight and gestational age in the preterm group ($n=39$) were $1299\text{g}\pm 266$ and 31.7 ± 2.2 weeks, respectively. These infants were discharged from the neonatal unit with a weight of 1961 ± 118 g and at a corrected gestational age of 38 ± 3.2 weeks, comparatively to $2350\text{g}\pm 306$ and 36.8 ± 1.3 weeks, respectively, in the neonatal control group. The bone mineral content (BMC) and the BMC adjusted for body weight (BMC/kg) were significantly lower in the preterm group than in the neonatal control group: 7.3 ± 4.0 g and 3.7 ± 2.0 g/kg *versus* 22.4 ± 7.5 g and 9.9 ± 2.1 , respectively ($p<0.001$). Around the sixth year of life, the BMC of the preterm group was significantly lower than that of the 6-year-old control group (614.4 ± 102.7 g *versus* 697.5 ± 102.3 g - $p<0.05$), but no difference was observed when the BMC was adjusted by body weight (30.2 ± 3.5 *versus* 28.8 ± 3.4 g/kg, respectively - $p=0.14$). At the age of 6 years, patients in the preterm group had a lighter weight and were shorter than those in

the 6-year-old control group (weight of $20.4\pm 3.1\text{kg}$ versus $24.5\pm 4.6\text{kg}$ - $p<0.001$ and height of $114.4\pm 4.8\text{cm}$ versus $118.2\pm 5.1\text{cm}$ - $p<0.01$). At this age, the group of infants who had been given unfortified breastmilk in the neonatal unit had a lower average weight than those infants fed fortified human milk or preterm formula who were included in the same group ($19.3\pm 2.2\text{kg}$ versus $21\pm 3.4\text{kg}$ - $p<0.005$). Nevertheless, the BMC and the BMC/kg at 6 years were similar in these two groups (BMC of $566.4\pm 99.5\text{g}$ versus 641.3 ± 96 and BMC/kg of $29.3\text{g}\pm 4.2$ versus $30.7\pm 3.1\text{g}$, respectively).

CONCLUSIONS: preterm babies with evidence of low bone mass at the discharge from the neonatal unit showed recovery around the age of 6 years. However, at this age, their average growth was lower than that of healthy full-term infants. Likewise, at the age of 6 years, those infants who had been given unfortified breastmilk in the neonatal period had a lower average weight than those fed higher density of nutrients milk.

KEY WORDS: Bone mineral content, growth, X-ray densitometry, DXA, prematurity, low birth weight infants.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Recém-nascidos pré-termo têm risco aumentado de apresentarem crescimento diminuído e mineralização óssea deficiente em relação a recém-nascidos a termo, mas os efeitos no longo prazo desta deficiência mineral não estão bem determinados.

OBJETIVO: Avaliar o crescimento e a mineralização óssea aos 6 anos de idade, através de densitometria de corpo inteiro em crianças nascidas pré-termo.

MÉTODOS: Medidas de massa óssea e composição corporal de corpo inteiro foram obtidas através de densitometria óssea com raios X de dupla energia (DXA) em crianças em torno de 6 anos de idade, nascidas com peso ≤ 1750 g e idade gestacional ≤ 34 semanas e que haviam realizado uma densitometria no momento da alta da Unidade Neonatal (UN) (Grupo Pré-termo). Foram também obtidas medidas antropométricas ao nascimento, na alta hospitalar e aos 5-7 anos, bem como informações sobre o tipo de alimentação láctea utilizada por estas crianças no período neonatal. Para comparação foram estudadas 20 crianças recém-nascidas saudáveis a termo ou próximas ao termo (Grupo Controle Neonatal) e 20 crianças com idade entre 5-7 anos, saudáveis, nascidas a termo (Grupo Controle 6 anos).

RESULTADOS: No Grupo Pré-termo (n=39) o peso e a idade gestacional ao nascer foram $1299\text{g} \pm 266$ e $31,7 \pm 2,2$ semanas, respectivamente. No momento da alta da UN o peso era 1961 ± 118 g e a idade gestacional pós-concepcional $38 \pm 3,2$ semanas. No Grupo Controle Neonatal eram $2350\text{g} \pm 306$ e $36,8 \pm 1,3$ semanas. O conteúdo mineral ósseo (CMO) e o CMO ajustado pelo peso corporal (CMO/kg) no Grupo Pré-termo foram significativamente menores do que o do Grupo Controle Neonatal: $7,3 \pm 4,0$ g e $3,7 \pm 2,0$ g/kg *versus* $22,4 \pm 7,5$ g e $9,9 \pm 2,1$ respectivamente ($p < 0.001$). Em torno dos 6 anos o CMO do Grupo Pré-termo foi significativamente menor do que no Grupo Controle 6 anos

(614,4±102,7g *versus* 697,5±102,3g - $p<0,05$), porém a diferença não foi mais observada quando o CMO foi ajustado pelo peso (30,2±3,5 *versus* 28,8±3,4g/kg, respectivamente - $p=0,14$). Aos 6 anos de idade os pacientes do Grupo Pré-termo eram mais leves e mais baixos que os do Grupo Controle 6 anos (peso 20,4±3,1kg *versus* 24,5±4,6kg - $p<0,001$ e estatura 114,4±4,8cm *versus* 118,2±5,1cm - $p<0,01$). Nesta idade, o grupo de crianças que recebeu na UN leite materno sem adições tinha, em média, um peso menor que o grupo de crianças que recebeu leite com maior concentração de nutrientes, incluídos no mesmo grupo crianças que receberam fórmula e leite materno fortificado (19,3±2,2kg *versus* 21±3,4kg - $p<0,005$). Entretanto, o CMO e o CMO/kg aos 6 anos eram similares nestes dois grupos (CMO 566,4±99,5g *versus* 641,3±96 e CMO/kg 29,3g±4,2 *versus* 30,7±3,1g, respectivamente).

CONCLUSÕES: recém-nascidos pré-termo, que na alta da UN tinham evidências de baixa massa óssea para a idade, recuperaram-se na avaliação em torno de 6 anos de idade. Entretanto, nesta idade, tiveram em média crescimento inferior à das crianças saudáveis nascidas a termo. Da mesma forma, aos 6 anos de idade as crianças alimentadas no período neonatal com leite materno sem adições tiveram, em média um peso mais baixo que as alimentadas com um leite com uma concentração maior de nutrientes.

Palavras-chave: Conteúdo mineral ósseo, densitometria por Raios X, DXA, crescimento, prematuridade, recém-nascido de baixo peso.

INTRODUÇÃO

Estudos recentes demonstram associações entre agravos ocorridos em fases iniciais da vida extra-uterina e desfechos futuros, inferindo a possibilidade de ajustes metabólicos precoces determinantes de desfechos mórbidos ao longo da vida.¹ Assim, um insulto ou estímulo em um período sensível pode ter efeitos duradouros ou persistentes sobre a estrutura ou função de um organismo.² Uma vez que a vida pré-natal, neonatal, infância e adolescência são períodos críticos caracterizados por alta plasticidade, a exposição a um estímulo significativo pode ter conseqüências de ordem organizacional e produzir alterações persistentes no funcionamento do organismo.^{3,4}

É referido na literatura que crianças prematuras têm risco de menor crescimento somático e de mineralização óssea deficiente em comparação com crianças nascidas a termo. No momento da alta hospitalar que, em geral, coincide com a idade gestacional corrigida a termo ou próxima ao termo, as crianças nascidas prematuras têm conteúdo mineral ósseo (CMO) significativamente menor que crianças a termo, indicando menor aquisição no período extra-uterino, uma vez que sofrem processo de redução do crescimento com perda de gordura, músculo e massa óssea na época correspondente ao período intra-útero de maior acréscimo de cálcio, ou seja, no terceiro trimestre da gestação.⁵⁻⁷ As conseqüências a curto prazo da deposição inadequada do substrato mineral durante um período de rápido crescimento do esqueleto podem se manifestar como mineralização diminuída, crescimento linear

reduzido, raquitismo e fraturas, porém os efeitos a longo prazo desta baixa massa óssea para idade e da chamada doença metabólica óssea da prematuridade (DMOP) nestas crianças ao longo da infância, adolescência e fase adulta ainda não estão claros.⁸

Embora ainda não esteja bem documentada a associação da DMOP com problemas futuros, há atualmente preocupação de que alterações do crescimento e da composição corporal dos prematuros possam ter repercussões no longo prazo. O desenvolvimento ósseo das crianças prematuras é complexo e não está claro se recuperam adequadamente a massa óssea após o período neonatal e como se comportam em relação às crianças nascidas a termo mais tardiamente durante a infância. Metanálise com estudos de seguimento de pré-termos após a alta hospitalar, por exemplo, sugere que a mineralização óssea é afetada negativamente pela alimentação com leite materno não fortificado e positivamente pela alimentação com leite materno fortificado e fórmulas enriquecidas, porém, para avaliação de efeitos no longo prazo, não há dados suficientes.⁹

O desenvolvimento, nos últimos anos, de métodos diagnósticos de imagem para avaliar a massa óssea com grande acurácia permitiu uma melhor compreensão da dinâmica do tecido ósseo e melhoraram nossa compreensão do desenvolvimento do esqueleto, tanto em crianças saudáveis como em grupos de risco. A densitometria óssea de dupla emissão com fontes de raios X (DXA), utilizando o CMO de corpo inteiro, propicia uma análise altamente

precisa da mineralização óssea com baixa exposição à radiação, sendo atualmente a melhor opção para avaliação de crianças e adolescentes.^{10,11} Recentemente, a DXA vem sendo utilizada também para estudos de necessidades de nutrientes em prematuros através de medições da composição corporal para determinar o crescimento relativo da massa corporal magra e de gordura.^{12,13} Há poucos estudos comparando crianças nascidas prematuras com crianças saudáveis nascidas a termo para avaliação da recuperação da massa óssea e das conseqüências a longo prazo da nutrição no início da vida sobre a mineralização óssea através da medida de CMO de corpo inteiro utilizando DXA.¹⁴⁻¹⁶

Assim, como não está claro qual o grau de recuperação da massa óssea após o período neonatal e como estas crianças se comportam mais tardiamente em relação às nascidas a termo, este estudo foi planejado com o fim determinar o comportamento da mineralização óssea em crianças com 5-7 anos de idade nascidas prematuras, comparando-as com um grupo controle.

OBJETIVO

Avaliar a mineralização óssea e o crescimento aos 6 anos de idade de nascidas pré-termo e comparar com um grupo controle de crianças saudáveis nascidas a termo.

MÉTODOS

Este é um estudo observacional do tipo longitudinal de crianças em torno de 6 anos de idade nascidas prematuras, delineado para avaliar mineralização óssea e crescimento.

Participaram do estudo 39 crianças com idade entre 5-7 anos, nascidas pré-termo (peso de nascimento ≤ 1750 g e idade gestacional ≤ 34 semanas), de um total de 54 que foram admitidas na Unidade Neonatal (UN) do HSL no período de abril de 1999 a junho de 2001. Estas crianças haviam participado de um estudo clínico durante sua internação, envolvendo a realização de uma densitometria óssea por ocasião da alta da UN, quando atingiam a idade gestacional corrigida a termo ou próximo do termo (Grupo Pré-termo). Para inclusão no estudo os prematuros tinham que receber dieta enteral a partir do 15º dia de vida ($>80\%$ do volume total).¹⁷ Foram excluídos os recém-nascidos que durante a evolução tivessem apresentado processos mórbidos ou intercorrências que pudessem interferir no ganho de peso e/ou no seu crescimento e também os que estivessem em uso de diuréticos ou corticosteróides. Dos prematuros que receberam leite materno (LM), foram excluídos os que receberam menos de 60% de LM do total da dieta oferecida, durante todo o tempo do estudo. A partir do 15º dia de vida, estes recém-nascidos pré-termo foram randomizados em 3 grupos conforme o tipo de leite que recebiam na UN: leite materno exclusivo (LM), leite materno fortificado (LMF) – FM85[®], Nestlé Nutrition) e fórmula para prematuros (FP) – PRE-NAN[®],

Nestlé Nutrition). As concentrações dos nutrientes para LM, LMF e FP em 100 ml são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1- Composição média básica de nutrientes do leite materno, do complemento FM85, da mistura de ambos na proporção de 5g do pó/100ml (LMF) e da fórmula para prematuros (FP).

| NUTRIENTES | LM | FM85 | LM+FM85 | FP |
|------------------------|--------------|-------------|----------------|--------------|
| | 100ml | 5g | 100ml | 100ml |
| Proteína, g | 1,2 | 0,8 | 1,9 | 2,0 |
| Gordura, g | 3,8 | 0,0 | 3,8 | 3,4 |
| Carboidratos, g | 7,0 | 3,6 | 10,2 | 8,0 |
| Energia, kcal | 67,0 | 18,0 | 85,0 | 70,0 |
| Sódio, mg | 15,0 | 27,0 | 40,4 | 26,0 |
| Potássio, mg | 52,0 | 12,0 | 61,5 | 75,0 |
| Cálcio, mg | 31,0 | 51,0 | 78,8 | 70,0 |
| Fósforo, mg | 15,0 | 34,0 | 47,1 | 45,0 |
| Cloreto, mg | 42,0 | 19,0 | 58,7 | 40,0 |
| Magnésio, mg | 3,7 | 2,0 | 5,5 | 8,0 |

LM= leite materno; FM85= fortificante para leite materno; LMF= leite materno fortificado; FP=fórmula para prematuros.

O tamanho da amostra avaliada em torno dos 6 anos foi definido pelo número de crianças localizadas do grupo estudado durante o período neonatal.

A amostra foi de conveniência, uma vez que todas as 54 crianças pré-termo, agora com idade entre 5-7 anos, foram convidadas, através de carta enviada aos seus pais ou responsáveis, a comparecer ao Ambulatório de

Seguimento Neonatal do HSL-PUCRS, obtendo-se resposta de quarenta e uma delas. Trinta e nove concordaram em participar do estudo, uma não aceitou participar e, em um caso, a mãe informou que a criança havia falecido com 3 meses de vida por diarreia e desidratação. Assim, o Grupo Pré-termo ficou constituído por 39 crianças: 23 meninas e 16 meninos, com idade entre 5-7 anos.

Após o agendamento da consulta foi realizada uma entrevista com os pais ou responsáveis, seguida de revisão clínica da criança, incluindo obtenção dos dados antropométricos. Foram obtidas informações sobre consumo alimentar, preferências, recusa de alimentos e principais refeições para estimativa da ingesta de cálcio e detecção de possíveis fatores que pudessem interferir na biodisponibilidade deste mineral. A ingestão diária de cálcio foi avaliada através de um questionário adaptado, baseado em um método validado de quantificação rápida.¹⁸ A necessidade mínima diária de cálcio para crianças de 4 a 8 anos considerada foi 800 mg/dia, conforme preconizado.¹⁹

Foram obtidas também informações a respeito de fraturas prévias e estatura dos pais. Após, efetivou-se o esclarecimento para os responsáveis e para as crianças sobre a densitometria óssea a ser realizada, obtendo-se, neste momento, o consentimento livre e esclarecido. A criança era, então, encaminhada ao Serviço de Densitometria Óssea do HSL da PUCRS, acompanhada pela pesquisadora e pelos pais ou responsáveis para a realização do exame.

Para comparação foram constituídos dois grupos controle: um com 20 crianças recém-nascidas a termo ou próximas do termo, saudáveis, sem malformações congênitas anormalidades cromossômicas, infecções intra-uterinas ou quaisquer anormalidades clínicas, nascidas no HSL e recrutadas do Alojamento Conjunto, no período de março a agosto de 2007 (Grupo Controle Neonatal), e um constituído de 20 crianças com idade em torno de 6 anos, saudáveis, recrutadas do Ambulatório de Pediatria do HSL no período de janeiro a agosto de 2007, acima do percentil 10° até o percentil 90° da curva de crescimento do National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion – CDC 2000 (Grupo Controle 6 anos).²⁰ Não foram incluídas neste grupo crianças com história de prematuridade ou baixo peso ao nascer, as que tivessem apresentado doença grave ou prolongada em sua evolução, as submetidas a terapia prolongada com corticóides, as que tivessem utilizado suplementação de cálcio e/ou ferro nos últimos 12 meses ou recebido drogas que afetam negativamente o metabolismo ósseo, como anticonvulsivantes, diuréticos (furosemida) e antiácidos com alumínio. Quanto à avaliação dietética, não foram incluídas crianças que fizessem uso exclusivo de dieta vegetariana, aquelas com alto consumo de fibras ou refrigerantes e as que não consumissem produtos lácteos diariamente.

A seqüência da coleta de dados do Grupo Controle 6 anos teve início no Ambulatório de Pediatria do HSL-PUCRS onde, num primeiro momento, através da história e do exame físico, era verificada a normalidade clínica. Caso a criança e os pais aceitassem participar do estudo, procedia-se a mensuração

do peso, da estatura e do perímetro cefálico. Quando a mensuração antropométrica se enquadrava nos critérios de inclusão propostos, procedia-se o questionamento sobre hábitos alimentares. Uma vez satisfeitos esses quesitos, era feito o esclarecimento sobre a densitometria óssea para os responsáveis e para a criança e posterior obtenção do consentimento livre e informado. A criança era então orientada a realizar o exame, acompanhada pela pesquisadora e pelos pais ou responsáveis.

As características gerais das crianças do Grupo Pré-termo ao nascer (sexo, escore de Apgar, idade gestacional, peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascer) foram obtidas do prontuário médico. A idade gestacional foi estabelecida pela data da última menstruação (DUM) e confirmada por ecografia fetal precoce ou pela avaliação clínica pelo método de New Ballard.²¹

As medidas antropométricas por ocasião da alta da UN foram também obtidas do prontuário das crianças e confirmadas junto aos familiares pela própria autora no momento do retorno ambulatorial entre 5-7 anos, antes da realização da densitometria óssea. As medidas antropométricas do Grupo Controle Neonatal foram tomadas por um pesquisador da UN e as do Grupo Controle 6 anos pela própria autora principal deste estudo. No período neonatal os pacientes foram pesados em balança eletrônica "pesa bebê", da marca Filizola, com sensibilidade de 10g, calibrada antes de cada aferição, com a criança totalmente despida e o mais imóvel possível, colocada na região central

da balança, sem nenhum tipo de apoio. As crianças de 5-7 anos foram pesadas em balança médica padrão, da marca Filizola, com sensibilidade de 0,1 kg.

O comprimento dos recém-nascidos foi medido com a criança em decúbito dorsal sobre o antropômetro, perfeitamente reta, com a cabeça apoiada no aparador fixo à esquerda, as pernas estendidas e os pés em posição perpendicular à base, sendo tocados na planta pelo aparador móvel que fornece a medida. O antropômetro foi confeccionado no HSL- PUCRS, de acordo com o modelo do neonatômetro usado no Institute of Child Health, University of Wales.

Nas crianças de 5-7 anos, a estatura foi obtida em pé, com os dois calcanhares, nádegas, parte do dorso e região posterior da cabeça, encostados no estadiômetro, sempre olhando para um ponto fixo imaginário na altura dos olhos a fim de se manter a parte superior da cabeça o mais horizontal possível. Após a obtenção desta posição, o aparador móvel localizado na parte superior do antropômetro era deslizado até o ponto mais alto da cabeça, obtendo-se a medida. O perímetro cefálico foi registrado ao nascer, na alta hospitalar e no momento do retorno ambulatorial. Passou-se fita métrica inextensível em uma linha imaginária paralela às sobrancelhas e logo acima dos pavilhões auriculares, utilizando-se como referência a glabella (anteriormente) e a protuberância occipital (posteriormente) e mantendo-se a fita sempre na posição horizontal.

Nas crianças de 5-7 anos foram utilizados os seguintes indicadores antropométricos: peso para a idade (P/I); estatura para idade (E/I); perímetro cefálico para a idade (PC/I); peso para estatura (P/E); índice de massa corporal (IMC). A referência utilizada foram as curvas de crescimento do CDC 2000),²⁰

A determinação do conteúdo mineral ósseo (CMO), expresso em gramas (g), da densidade mineral óssea (DMO), expressa em g/cm², da gordura (kg), percentagem de gordura (%), massa magra-CMO (g) e área óssea (cm²) de cada criança foi obtida através de uma unidade de densitometria com raios X de dupla energia (DXA), utilizando um aparelho Hologic QDR 4500/A [S/N 45321], software para análise de corpo inteiro V8.26a:3, Hologic Inc, Waltham, MA, do Setor de Densitometria Óssea do Instituto de Geriatria e Gerontologia do HSL-PUCRS. Foram calculados os seguintes ajustes: CMO ajustado pelo peso corporal (CMO/kg), expresso em g/kg; CMO ajustado pela estatura (CMO/estatura), expresso em g/cm; CMO ajustado por área óssea (CMO/AO), expresso em g/cm² e área óssea ajustada por estatura (AO/estatura), expresso em cm/cm².^{16,22} Para controle de qualidade, o aparelho era previamente calibrado utilizando com um material de densidade conhecida fornecido pelo fabricante ("anthropometric phantom spine"). A avaliação da massa óssea foi realizada no corpo inteiro. Todas as medidas foram obtidas pelo mesmo observador treinado do Serviço. As medidas antropométricas e a densitometria óssea foram sempre realizadas no mesmo dia em cada criança.

A sala do exame era previamente aquecida para os neonatos, que foram gentilmente envolvidos com gaze para evitar movimentação e fixados na mesa de exame com fita crepe. As crianças maiores foram orientadas para evitar movimentação durante a realização do exame (“brincar de estátua”), que foi realizado com roupa habitual, apenas sendo retirado eventuais adornos de metal. Não foi utilizado nenhum tipo de sedação em nenhum dos exames.

Aspectos Éticos

Este estudo foi submetido à análise do Comitê de Ética do HSL-PUCRS e aprovado sob o processo nº 06/03395. Os pais ou responsáveis foram informados sobre o estudo e Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido em todos os casos.

Análise Estatística

As variáveis quantitativas simétricas foram descritas como média e desvio padrão (DP). Nas situações de assimetria por mediana seguida de amplitude interquartil (AI) e valores mínimo e máximo. Os dados qualitativos foram expressos como frequência e percentual. A avaliação do grau de associação linear entre as variáveis foi mensurada pelo coeficiente de

correlação de Pearson. O nível de significância adotado foi de $\alpha=0,05$. A comparação de médias foi realizada pelo teste *t* de Student ou Anova, segundo o número de grupos envolvidos. Todos os resultados foram armazenados em um banco de dados utilizando o programa Excel. Posteriormente, os dados foram convertidos e analisados nos programas Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 11.0.

RESULTADOS

Na Tabela 2 são mostradas as características, dados antropométricos e valores de CMO e DMO de ambos os grupos no período neonatal. Embora a idade gestacional corrigida no momento da densitometria tenha sido similar entre os dois grupos (levemente mais baixa no Grupo Controle Neonatal), os pacientes do Grupo Pré-termo, expostos mais precocemente à vida extra-uterina, eram significativamente menores e com mineralização óssea inferior à dos que permaneceram no útero materno. A média do CMO e do CMO corrigido pelo peso (CMO/kg) foi aproximadamente 3 vezes menor no Grupo Pré-termo. O perímetro cefálico, entretanto, foi praticamente igual nos dois grupos. Nenhum paciente do Grupo Pré-termo apresentou fratura. Foi encontrada uma correlação positiva da idade gestacional, peso e comprimento ao nascer e comprimento na alta com o CMO na alta da UN (coeficiente de correlação de Pearson 0,681; $p<0,001$, 0,782; $p<0,001$; 0,580; $p<0,001$ e 0,536; $p<0,001$,

respectivamente). Entretanto, não se encontrou correlação entre CMO e o peso e perímetro cefálico na alta .

A fim de se avaliar se os 15 pacientes não encontrados para o exame ao redor dos 6 anos de idade eram semelhantes aos 39 avaliados nessa idade, fez-se um estudo comparativo entre eles. Não houve diferença estatisticamente significativa entre eles no que se refere a sexo, idade gestacional, peso e comprimento ao nascer, peso na alta da UN e CMO, CMO/kg e DMO por ocasião da alta hospitalar.

Tabela 2- Características, dados antropométricas e valores de CMO, CMO/kg e DMO no período neonatal dos Grupos Pré-termo e Controle Neonatal.

| Variáveis | Grupo Pré-termo (n=39) | Grupo Controle Neonatal (n=20) | p |
|--------------------------|------------------------|--------------------------------|--------|
| Sexo (F/M) | 23/16 | 09/11 | NS |
| IG, sem | 31,7 ± 2,2 | 36,3 ± 1,6 | <0.001 |
| Peso ao nascer, g | 1299 ± 266 | 2350 ± 306 | <0.001 |
| Comp. ao nascer, cm | 38,7 ± 2,5 | 45,3 ± 1,9 | <0.001 |
| PC ao nascer, cm | 27,8 ± 2,4 | 31,9 ± 1,5 | <0.001 |
| IG no exame (DXA),sem | 38,2 ± 3,2 | 37,1 ± 1,3 | NS |
| Peso no exame (DXA), g | 1961 ± 118 | 2276 ± 316 | <0.001 |
| Comp. no exame (DXA), cm | 42,6 ± 1,3 | 45,3 ± 1,9 | <0.001 |
| PC no exame (DXA), cm | 32,0 ± 0,8 | 31,9 ± 1,5 | NS |
| CMO, g | 7,3 ± 3,9 | 22,4 ± 7,5 | <0.001 |
| CMO/kg, g/kg | 3,7 ± 2,0 | 9,9 ± 2,1 | <0.001 |
| DMO, g/cm ² | 0,406 ± 0,070 | 0,466 ± 0,040 | <0.001 |

Os dados são apresentados como média±DP; DP= desvio padrão; F/M=feminino/masculino; IG= idade gestacional; sem= semanas; g= gramas; Comp.= comprimento; PC= perímetro cefálico; DXA= densitometria óssea de raios X de dupla energia; CMO= Conteúdo mineral ósseo; DMO= Densidade mineral óssea; NS= diferença estatisticamente não significativa.

As características ao nascer, dados antropométricos, massa óssea e composição corporal de corpo inteiro do Grupo Pré-Termo e do Grupo Controle 6 anos são apresentados na Tabela 3 . A idade média dos dois grupos era praticamente igual (6,1 x 6,2 anos). As crianças do Grupo Pré-termo eram significativamente menores e tinham uma área óssea (AO) e CMO mais baixos. Oito (20,5%) destas crianças encontravam-se abaixo do percentil 10° de peso e estatura das curvas do CDC-2000 e 11 (28,2%) e 10 (25,6%), respectivamente, encontravam-se entre os percentis 10° e 25°. Em média as crianças do Grupo Pré-termo eram 4,1 kg mais leves e 3,8 cm mais baixas que as do Grupo

Controle 6 anos. O perímetro cefálico dos dois grupos foi similar. A diferença para menos no CMO no Grupo Pré-termo desapareceu quando se fez um ajuste pelo peso corporal (CMO/kg). Entretanto, o CMO-massa magra e CMO ajustado pela estatura foram significativamente menores neste grupo. Na figura 1 são mostrados os valores comparativos do CMO/kg de peso corporal do Grupo Pré-termo na alta da UN e aos 5-7 anos e dos Grupos Controle Neonatal e aos 6 anos de idade. O Índice de Massa Corporal (IMC) e o teor de gordura foram também significativamente mais baixos no Grupo Pré-termo. Entretanto, o percentual de gordura nos dois grupos foi similar.

No Grupo Pré-termo, ao redor dos 6 anos, observou-se correlação entre CMO e o peso e a estatura atuais (coeficiente de correlação de Pearson 0,753 e 0,742, respectivamente - $p < 0,001$). O mesmo foi observado no Grupo Controle 6 anos (peso e estatura 0,768 e 0,695, respectivamente - $p < 0,001$). O coeficiente de correlação entre CMO e perímetro cefálico foi de 0,447 para o Grupo Pré-termo ($p < 0,005$) e 0,549 para o Grupo Controle ($p < 0,02$). Entretanto, aos 6 anos não se observou, tanto no Grupo Pré-termo quanto no Grupo Controle, correlação do CMO com idade gestacional, peso e comprimento ao nascer e estatura da mãe e do pai. Não se encontrou também correlação entre o CMO na alta da UN e o CMO em torno dos 6 anos.

Tabela 3- Comparação da idade, sexo, dados antropométricos, massa óssea e composição corporal de corpo inteiro aos 5-7 anos entre os Grupos Pré-termo e Controle 6 anos.

| Variáveis | Grupo Pré-termo (n=39) | Grupo Controle 6 anos (n=20) | p |
|-----------------------------------------|------------------------|------------------------------|--------|
| Idade atual, anos | 6.1 ± 0.6 | 6.2 ± 0.6 | NS |
| Sexo (F/M) | 23/16 | 07/13 | NS |
| IG ao nascer, sem | 31.7 ± 2.2 | 39.3 ± 1.4 | <0,001 |
| Peso ao nascer, g | 1961,3 ± 118,3 | 3240 ± 440 | <0,001 |
| Comp. ao nascer, cm | 38.7 ± 2.5 | 49.3 ± 1.7 | <0,001 |
| PC ao nascer, cm | 27.8 ± 2.4 | 33.6 ± 0.9 | <0,001 |
| Peso atual, kg | 20.4 ± 3.1 | 24.5 ± 4.6 | 0,001 |
| Estatura atual, cm | 114.4 ± 4.8 | 118.2 ± 5.1 | 0,008 |
| PC atual, cm | 50.2 ± 1.7 | 51 ± 1.3 | NS |
| Estatura atual <10 ^o perc, % | 20.5% | - | - |
| Peso atual <10 ^o perc, % | 20.5% | - | - |
| IMC atual, kg/h ² | 15.5 ± 1.7 | 17.7 ± 2.2 | <0,001 |
| Estatura materna, cm | 157.4 ± 7.6 | 160.9 ± 4.7 | NS |
| Estatura paterna, cm | 169.8 ± 5.2 | 169.9 ± 3.9 | NS |
| Gordura, kg | 4231,5 ± 1420 | 6121,7 ± 2367 | <0,005 |
| % Gordura | 20,1 ± 4,8 | 22,2 ± 5,3 | NS |
| CMO, g | 614,4 ± 102,7 | 697,5 ± 102,3 | p<0,05 |
| CMO/peso corporal, g/kg | 30.2 ± 3.5 | 28.8 ± 3.4 | NS |
| CMO/massa magra, g/kg | 15280 ± 2549 | 18474 ± 2965 | <0,001 |
| CMO/estatura, g/cm | 5,4 ± 0,7 | 5,9 ± 0,7 | <0,002 |
| CMO/área óssea, g/cm ² | 0,8 ± 0,04 | 0,8 ± 0,05 | NS |
| Área óssea/estatura, g/cm | 6,6 ± 0,8 | 7,4 ± 0,7 | NS |
| Área óssea, cm ² | 760 ± 109 | 875 ± 106 | <0,001 |
| DMO, g/cm ² | 0,807 ± 0,040 | 0,794 ± 0,05 | NS |

Quase todos os dados são apresentados como média ± desvio padrão. F/M= feminino/masculino
 IG= idade gestacional; sem= semanas; g= gramas; Comp.: = comprimento; PC= perímetro cefálico; atual= em torno dos 6 anos de idade; perc= percentil; IMC= índice de massa corporal; kg/h²= kilogramas de peso corporal dividido pela estatura ao quadrado; CMO= Conteúdo mineral ósseo; DMO= densidade mineral óssea; ns= diferença estatisticamente não significativa.

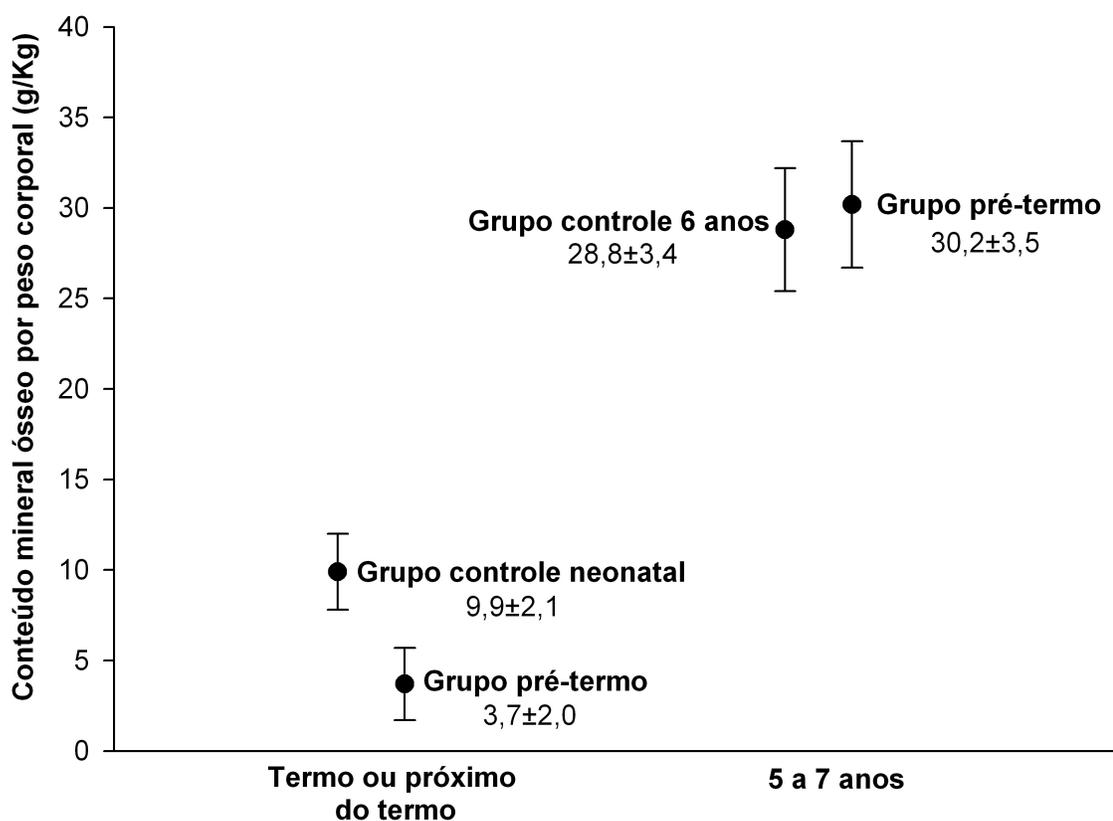


Figura 1 - Conteúdo mineral ósseo ajustado por kilo de peso corporal (CMO/kg) do Grupo Pré-termo (na alta da UN), Grupo Controle Neonatal (ao termo ou próximo ao termo) e aos 5-7 anos. Os dados são mostrados com média e desvio padrão. Observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o Grupo Pré-termo na alta da UN e o Controle Neonatal ($p < 0,001$).

A análise dos dados dos 39 pacientes do Grupo Pré-termo de acordo com o tipo de alimentação recebida durante o período de internação na UN [Leite Materno – LM (n=14), Leite Materno Fortificado com FM-85[®] (LMF) – Cia Nestlé Nutrition (n=9) e Leite para Prematuros (LP) – Pré-Nan[®] – Cia Nestlé

Nutrition (n=16)] mostraram os seguintes resultados. Os grupos eram similares no que se refere aos dados antropométricos ao nascer e na alta da UN, com exceção do peso na alta que foi estatisticamente maior no grupo que recebeu FP do que nos outros 2 grupos (LM: 1898±122g; LMF: 1935±71g; FP: 2030±103g; p<0,05). Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos no CMO e no CMO/kg na alta da UN.

Na avaliação dos 6 anos de idade, os pacientes que receberam LM tinham um CMO mais baixo que os que receberam LMF (LM: 566,4±99,5; LMF: 683,3±109; FP: 617,6±82,3; p<0,02). Entretanto, esta diferença desapareceu quando o CMO foi ajustado pelo peso (LM: 29,3±4,2g/kg; LMF: 31,8±2,9g/kg; FP: 30,2±3,1g/kg; Controle: 28,8±3,4g/kg). O peso e a estatura do Grupo LM, embora mais baixos que o do Grupo LMF e FP, não mostraram diferença significativa (LM: 19,3±2,2kg e 112,7±4,3cm; LMF 21,5±3,1kg e 116,1±5,6cm; FP:20,7±3,5kg e 115,0±4,7cm).

Na Figura 2 são mostrados os valores de CMO/kg, de acordo com o tipo de alimentação recebida na UN, distribuídos pelas faixas de percentis do Grupo Controle 6 anos. Todos os pacientes encontravam-se no percentil $\geq 25^{\circ}$ do Grupo Controle, com exceção de 2 crianças que encontravam-se próximas ao percentil 5° , ambas do subgrupo que recebeu LM.

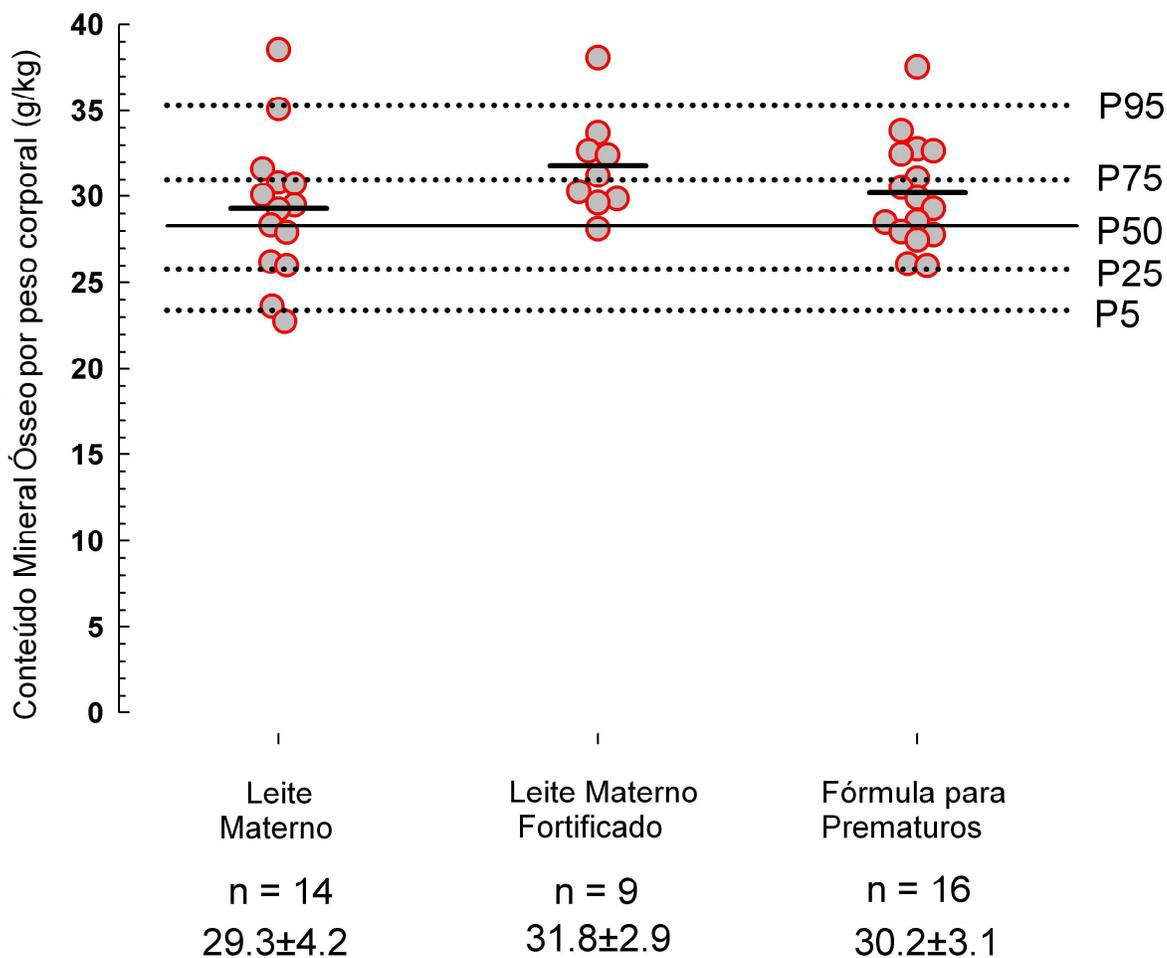


Figura 2 – Distribuição dos valores do Conteúdo Mineral Ósseo (CMO/kg) aos 5-7 anos dos pacientes do grupo Pré-termo em relação aos percentis do Grupo Controle 6 anos de acordo com o tipo de dieta recebido durante internação na UN. Os dados são apresentados como média e desvio padrão. P= percentil.

Na Tabela 4 é apresentada análise comparativa dos pacientes do Grupo Pré-termo que receberam LM com os que receberam leite materno fortificado ou fórmula para prematuros – LMF+FP (leites com maior densidade calórica e de nutrientes) e com os do Grupo Controle 6 anos. Na comparação dos subgrupos LM e LMF+FP não se observou diferenças em relação à idade gestacional, peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascer, bem como em relação ao CMO e CMO/kg na alta da UN. Entretanto, ao redor dos 6 anos, o grupo Pré-termo que recebeu LM era significativamente mais leve que o grupo que recebeu leites mais concentrados (LMF+FP) e que o Grupo Controle 6 anos. A estatura do subgrupo LM era menor que a do Grupo Controle ($p < 0,010$), mas não era diferente da do subgrupo LMF+FP. O perímetro cefálico foi similar nos 3 grupos. O índice de massa corporal e o teor total de gordura eram mais baixos nos subgrupos LM e LMF+FP do que no Grupo Controle, porém o percentual de gordura foi similar nos 3 grupos. O CMO foi significativamente menor no subgrupo LM que no Grupo Controle mas não houve diferença quando comparado com o subgrupo LMF+LP. Quando corrigido pelo peso (CMO/kg) não se encontrou diferença significativa entre os subgrupos LM, LMF+FP e o Grupo Controle. O CMO-massa magra foi diferente nos 3 grupos, sendo menor no sub-grupo LM ($p < 0,002$) e o CMO ajustado pela estatura foi menor no sub-grupo LM comparado ao Grupo Controle ($p < 0,005$), mas não foi diferente do sub-grupo LMF+FP. A área óssea foi menor no subgrupo LM ($p < 0,001$) e no LMF+FP ($p < 0,02$) do que no Grupo Controle e a área óssea ajustada pela estatura não foi diferente entre os

subgrupos LM e LMF+FP, nem entre o sub-grupo LMF+FP e o Grupo Controle, porém foi estatisticamente menor no sub-grupo LM em relação ao Grupo Controle 6 anos ($p < 0,001$).

Tabela 4 – Comparação dos dados do Grupo Controle 6 anos com os dados neonatais e aos 5-7 anos das crianças do Grupo Pré-termo, conforme o tipo de alimentação recebida na UN.

| Variáveis | Subgrupo LM (n=14) | Subgrupo LMF+FP (n=25) | Grupo Controle 6 anos (n=20) | p |
|------------------------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------------|--------|
| IG, sem | 31,3±2,3 ^a | 32,0±2,1 ^a | 39,2±1,4 ^b | <0,001 |
| Peso ao nascer, g | 1270±270 ^a | 1310±270 ^a | 3235±410 ^b | <0,001 |
| Comp. ao nascer, cm | 39±2,4 ^a | 38,6±2,5 ^a | 49,3±1,7 ^b | <0,001 |
| PC ao nascer, cm | 27,7±2,6 ^a | 27,8±2,3 ^a | 33,6±0,9 ^b | <0,001 |
| CMO na alta da UN, g | 7,4 ± 4,7 | 7,1 ± 3,3 | - | NS |
| CMO/kg na alta, g/kg | 3,8 ± 2,4 | 3,6 ± 1,7 | - | NS |
| Peso atual, kg | 19,3±2,2 ^a | 21±3,4 ^b | 24,5±4,6 ^c | <0,005 |
| Estatura atual, cm | 112,7±4,3 ^a | 115,4±5,0 ^{a,b} | 118,2±5,1 ^b | <0,010 |
| PC atual, cm | 50,4±1,5 | 50,2±1,8 | 51,0±1,3 | NS |
| I MC atual, kg/h ² | 15,2±1,7 ^a | 15,7±1,7 ^a | 17,4±2,1 ^b | 0,004 |
| Gordura, kg | 4051±955 ^a | 4332±1634 ^a | 6122±2367 ^b | <0,005 |
| % Gordura | 21,1±3,2 | 19,6±5,4 | 22,2±5,3 | NS |
| CMO atual, g | 566,4±99,5 ^a | 641,3±96 ^{a,b} | 697,5±102 ^b | 0,001 |
| CMO/kg atual, g/kg | 29,3 ± 4,2 | 30,7 ± 3,1 | 28,8 ± 3,4 | NS |
| CMO-massa magra, kg | 14885±2099 ^a | 15500±2785 ^b | 18474±2965 ^c | <0,002 |
| CMO/estatura, g/cm | 5,0±0,8 ^a | 5,5±0,7 ^{a,b} | 5,9±0,7 ^b | <0,005 |
| CMO/área óssea, g/cm ² | 0,8±0,04 | 0,8±0,04 | 0,8±0,04 | NS |
| Área óssea/estatura, cm ² /cm | 6,3±0,7 ^a | 6,8±0,7 ^{a,b} | 7,4±0,7 ^b | <0,001 |
| Área óssea, cm ² | 708,5±100,9 ^a | 789,2±104,4 ^{a,b} | 875,0±106,2 ^b | <0,05 |
| DMO, g/cm ² | 0,796±0,045 | 0,813±0,04 | 0,794±0,05 | NS |

Os dados são apresentados como média±desvio padrão. UN= Unidade Neonatal; LM= Leite materno; LMF= Leite materno fortificado (FM-85, Nestlé®); FP= Fórmula para pré-termos; IG= Idade gestacional; Comp.= Comprimento; PC= Perímetro cefálico; CMO=Conteúdo mineral ósseo; atual= em torno de 6 anos de idade; IMC= Índice de massa corporal. DMO= Densidade mineral óssea; NS= diferença estatisticamente não significativa.

Letras-índice não coincidentes indicam diferença estatisticamente significativa (p<0,05).

DISCUSSÃO

Nossos dados de mineralização óssea e crescimento nos recém-nascidos pré-termo no final da internação na UN mostram claramente que a aquisição de massa óssea e o crescimento destas crianças, expostas mais precocemente à vida extra-uterina, foi muito inferior a dos recém-nascidos com uma idade pós-concepcional similar e mantidos no útero materno. O CMO do Grupo Pré-termo na alta foi ao redor de três vezes inferior ao do Grupo Controle e esta diferença se manteve mesmo após ajuste pelo peso corporal (CMO/kg). A redução do crescimento (peso e comprimento) não se refletiu em redução do perímetro cefálico, que foi praticamente idêntico em ambos os grupos.

Este menor crescimento e baixa massa óssea para idade pode ser facilmente explicável em função da imaturidade do aparelho digestivo e do organismo como um todo, dependência de nutrição parenteral, que não fornece cálcio e fósforo nas quantidades equivalentes às fornecidas intra-uterinamente, bem como em função de intercorrências freqüentes e medicações necessárias que aumentam gastos calóricos e que interferem na nutrição e, especificamente, na mineralização óssea. Minton et al. já haviam mostrado que o pré-termo necessita de um período de aproximadamente 12 semanas para alcançar um acréscimo mineral semelhante ao atingido em 5 semanas intra-uterino e que as etapas com maior incorporação mineral correspondem às fases de melhoria na oferta enteral.²³

Não há consenso em relação a recuperação dessas perdas e efeitos a longo prazo. Há observações de que a normalização da massa óssea possa ocorrer ao redor da 12^o semana pós-termo¹³ e de que a DMOP observada no momento da alta ou ao termo desapareça já nos primeiros meses de vida, independente da dieta, sendo uma alteração transitória de resolução espontânea.²⁴ Outros autores referem que o déficit de massa óssea desaparece mais tardiamente na infância, principalmente se corrigido em função de dados antropométricos, em idades variáveis até em torno de 11 anos.^{15,25,26} Estudos recentes porém mostram que a recuperação pode não ocorrer até fases mais tardias como pré-adolescência e adolescência e mesmo idade adulta, com redução do pico de massa óssea relacionada com baixo peso ao nascer.^{16,27}

Os estudos disponíveis, entretanto, são muito variados em relação a metodologia e, principalmente, em relação ao método de avaliação (Fóton-absorção simples, DXA regional, DXA de corpo inteiro), aos locais avaliados (rádio, ulna ou ambos, ou úmero, coluna vertebral, corpo inteiro), aos aparelhos utilizados (modelos e softwares diferentes), além da inadequação das medidas escolhidas para a faixa etária (avaliando, por exemplo, apenas DMO calculada como CMO por unidade de área do osso, que é altamente dependente das variáveis antropométricas e, portanto não ideal para avaliar massa óssea em crianças), o que pode comprometer os resultados.^{11,28}

A interpretação da DXA em crianças é complexa porque as dimensões do osso nesta idade são altamente dinâmicas, podendo ocorrer diferenças na

mineralização óssea entre as regiões uma vez que os componentes cortical e trabecular do esqueleto não acumulam minerais nas mesmas taxas, e algumas partes do esqueleto (por exemplo, coluna lombar) permanecem osteopênicas por um período de tempo mais longo, isto é, podemos ter áreas mais ou menos mineralizadas num mesmo momento.²⁶ Por isso, atualmente, a DXA de corpo inteiro e medindo CMO (considerado como uma medida de conteúdo de hidroxiapatita, traduzindo melhor ganho ou perda mineral) é o método de escolha na criança.^{4,10,11,29} Assim, não é de estranhar que as avaliações da mineralização óssea de recém-nascidos pré-termo, a longo prazo, mostrem resultados conflitantes, alguns mostrando correção espontânea^{27,30,31} e outros massa óssea diminuída ao longo da infância.³²⁻³⁵ Nesse estudo, para atenuar as limitações acima apontadas, utilizamos DXA de corpo inteiro para medir CMO, as demais medidas e suas relações, além de incluirmos um grupo de crianças saudáveis, que tiveram a massa óssea e a composição corporal medidas no mesmo aparelho e com o mesmo software.

Existem poucos estudos que investigaram os efeitos no longo prazo da prematuridade sobre a massa óssea utilizando DXA de corpo inteiro e avaliando CMO e suas relações. Em nosso estudo, recém-nascidos pré-termo com peso ao nascer menor que 1750 gramas tinham um CMO mais baixo aos 5-7 anos quando comparados com crianças normais, nascidas a termo, porém, quando ajustado pelo peso (CMO/kg) esta diferença desapareceu. A área óssea também era menor, porém, quando ajustada pela estatura e pelo CMO não se observou diferenças em relação aos controles. Estas crianças eram menores

(mais baixas, menor peso, menor índice de massa corporal, menor CMO-massa magra, menor CMO/estatura e menor quantidade de gordura) que seus controles nascidos a termo da mesma idade. Assim, provavelmente o CMO total mais baixo deve-se ao menor tamanho destas crianças pré-termo ao atingir idade em torno de 6 anos.

Fewtrell et al, estudando crianças nascidas pré-termo aos 8-12 anos, através de DXA de corpo inteiro referem que elas eram mais leves, mais baixas e tinham CMO menor que os controles nascidos a termo, mas, igualmente aos nossos achados, a diferença desapareceu após ajuste com área óssea, peso e estágio puberal.¹⁵ De modo semelhante, Weiler et al, avaliando adolescentes ao redor de 17 anos, com peso ao nascer <1500g, utilizando DXA de corpo inteiro, observaram que estas crianças tinham menor estatura e menor CMO, porém adequado ao peso corporal, concluindo que crescimento na fase precoce da vida pode influenciar o crescimento subsequente e a massa óssea.⁸

Recentemente, Wang et al, analisou a massa óssea de corpo inteiro com DXA aos 5-9 anos de idade em dois grupos de crianças nascidas prematuras (um grupo com diagnóstico de displasia bronco-pulmonar e uso de dexametasona e outro grupo de recém-nascidos saudáveis) comparados com um grupo controle de crianças nascidas a termo. Encontraram menor peso e menor estatura no grupo displásico, além de massa magra e massa óssea menores nos dois grupos de pré-termos, mesmo após ajuste com estatura, concluindo que crianças nascidas prematuras têm risco maior para baixa

estatura e menor massa óssea. O CMO das crianças pré-termo saudáveis também era menor, porém, quando foi feito ajuste do CMO pelo peso a diferença desapareceu.¹⁶

Em nosso estudo também a diferença significativa do CMO desapareceu quando os dados foram ajustados pelo peso, sugerindo que, provavelmente, o efeito foi causado pela diferença na taxa de crescimento da matriz óssea entre os grupos e não por menor deposição mineral. De acordo com Molgaard esses achados caracterizariam um osso mais curto e mais estreito, porém com densidade adequada.²²

O crescimento ósseo é relacionado com o fornecimento de proteína e energia suficiente para a síntese de matriz osteóide. Assim, aumento na área óssea (AO) pode refletir a diferença em ganho de peso corporal, o que explicaria a diferença de AO encontrada entre os grupos deste estudo, uma vez que Grupo Controle 6 anos tinha peso significativamente maior. O CMO, por sua vez, tem sido considerado como uma medida do conteúdo de hidroxapatita e, portanto, ganho no CMO é um reflexo de ganho mineral.^{5,36} Assim, provavelmente, nenhuma das alterações detectadas nos prematuros traduz menor aquisição mineral em relação aos controles normais. Uma evidente recuperação ("catch-up") do Grupo Pré-termo da alta da UN até a idade de 6 anos pode ser vista na Figura 1 .

Quanto ao tipo de alimentação recebida na UN pelo Grupo Pré-termo (subgrupos LM,LMF,FP) foi feita uma análise comparativa entre eles. Devido ao

n pequeno, sobretudo no subgrupo que recebeu LMF (n=9), foi feita também uma comparação do subgrupo LM com os outros dois subgrupos (LMF+FP), que tinham em comum o fato de serem leites com maior densidade calórica e de nutrientes. Os dados desta comparação são mostrados na Tabela 4.

Embora as limitações desta análise, observou-se que aos 6 anos de idade, em média, o sub-grupo LM era mais leve e tinha um CMO-massa magra mais baixo que o subgrupo LMF, sendo esta diferença, provavelmente, devida ao menor peso aos 6 anos dos recém-nascidos pré-termo que receberam predominantemente leite materno. O fato de não ter sido encontrado outras diferenças significativas levam à conclusão de que a massa óssea é proporcionalmente similar na comparação destes subgrupos.

Observou-se também que o Grupo Controle 6 anos era mais pesado e tinha um IMC, um teor de gordura e um CMO-massa magra maior que o sub-grupos LM e LMF+FP. Estes achados sugerem que o fato de receber leites mais concentrados em nutrientes (proteína, cálcio, fósforo, etc.) durante a internação na UN não foi suficiente para colocar estas crianças num patamar similar a um grupo situado na faixa ideal de crescimento. Esses achados estão de acordo com os descritos por outros autores que tem demonstrando "catch-up" incompleto do crescimento e massa óssea menor, mas adequada ao tamanho em crianças nascidas prematuras comparadas com seus pares a termo.^{8,15,37,38,39}

Além disso, as crianças do subgrupo LM tinham estatura, CMO ajustado pela estatura, área óssea e área óssea ajustada pela estatura mais baixos na comparação com o Grupo Controle, sugerindo déficits adicionais no crescimento e na composição corporal em relação ao sub-grupo LMF+FP.

Em um estudo de seguimento de crianças prematuras que receberam LMF durante o período de hospitalização, Schanler et al. observou que a mineralização óssea fez o seu “catch-up” no segundo ano de vida, atribuindo a recuperação no CMO ao suporte nutricional adequado oferecido nas primeiras semanas de vida.⁴⁰

Por outro lado, Wauben et al, avaliando crescimento e composição corporal de lactentes pré-termo durante a hospitalização e após a alta hospitalar, relatam que o LMF melhora o crescimento no curto prazo, mas parece não trazer benefícios a longo prazo, sugerindo que a nutrição após a alta hospitalar teria um maior impacto sobre crescimento e composição corporal durante o primeiro ano de vida do que a nutrição no período neonatal inicial.⁴¹

Os estudos relacionados a este assunto, porém, mostram grande variabilidade nos protocolos de alimentação quanto à oferta calórica e de nutrientes, peso ao nascer, idade gestacional, tempo de estudo, fatores ambientais, hereditariedade e doenças intercorrentes, de modo que as comparações tornam-se difíceis. Além disso, os métodos de avaliação do CMO, como já mencionamos são muito variáveis e nem sempre adequados e confiáveis em relação às medidas utilizadas.

Estudo de Bishop et al. avaliando crianças aos 5 anos nascidas prematuras encontrou CMO de corpo inteiro maior naquelas alimentadas predominantemente com LM no período neonatal comparadas com controles de mesmo tamanho nascidos a termo, levando à hipótese de que haveria uma “programação precoce”, na qual recém-nascidos que recebem baixo aporte mineral na fase precoce da vida desenvolvem aumento na retenção de cálcio em uma fase posterior da vida, determinando modificações na mineralização e no desenvolvimento do esqueleto.¹⁴ No entanto, estudo de seguimento com o mesmo grupo aos 8-12 anos de idade mostrou que as crianças nascidas pré-termo eram menores, mais leves e tinham menor massa óssea que os controles. O CMO, apesar de mais baixo, era adequado após ajuste para o tamanho e peso, sendo que o efeito observado nas crianças que receberam LM no estudo anterior não foi mais encontrado aos 8-12 anos.¹⁵

De acordo com Gafni et al. nenhuma intervenção durante a infância pode mudar o fenótipo ósseo geneticamente determinado e acontecimentos na vida precoce influenciam muito pouco o desenvolvimento ósseo.⁴² Segundo Chan et al. fatores intrínsecos do paciente seriam tão importantes quanto o conteúdo das fórmulas na determinação da mineralização nos pré-termos e que, por isso, muitas vezes a variabilidade do conteúdo mineral não pode ser resolvida, mesmo com uma elevada oferta mineral.⁴³ Lucas e Morley, avaliando crianças com idade de 7.5-8 anos nascidas prematuras, referem não haver janela para programação nutricional precoce em relação ao crescimento, mas refere influências da dieta precoce no neurodesenvolvimento.⁴⁴

Desta forma, ainda há mais perguntas que respostas relacionadas a esse assunto, pois os estudos ainda são conflitantes e com resultados intrigantes em relação a uma possível programação nutricional na vida neonatal precoce que poderia influenciar tardiamente no crescimento e na composição corporal dessas crianças conforme o aporte de nutrientes nessa fase. Muito do conhecimento disponível sobre os fatores que afetam o acréscimo ósseo é baseado em metodologias e instrumentos que podem ou não ser capazes de prover estimativas confiáveis sobre o conteúdo mineral total. Isto é particularmente verdade para estudos realizados antes da disponibilidade da DXA de corpo inteiro. Assim, certamente, nosso conhecimento será expandido à medida que forem realizados mais estudos utilizando DXA de corpo inteiro e/ou outros métodos que começam a ser avaliados para esclarecer até que ponto fatores precoces podem afetar o desenvolvimento futuro de crianças nascidas prematuramente.⁴⁵

REFERÊNCIAS

1. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri, MA. Developmental origins of health and disease (DOHaD). *J Pediatr (Rio J)* 2007;83(6):494-504.
 2. Lucas A. Programming by early nutrition in man. In: *The childhood environment and adult disease*. Bock GR, Whelan J, editors. CIBA Foundation Symposium 156. Chichester, UK: Wiley; 1991. p.38-55.
 3. Forwood MR, Baxter- Jones ADG, Faulkner RA, Mirwald RL, Bailey DA. Time and timing of bone mineral accrual during pre, peri and post adolescent growth periods. *J Bone Miner Res* 2007;22:S493.
 4. Specker BL, Beck A, Kalkwarf H, Ho M. Randomized trial of varying mineral intake on total body bone mineral accretion during the first year of life. *Pediatrics* 1997;99:e12.
 5. Wauben IP, Atkinson SA, Grad TL, Shah JK, Paes B. Moderate nutrient supplementation of mother's milk for preterm infants supports adequate bone mass and short-term growth: a randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 1998;67:465-72.
 6. Lapillone AA, Gloriex FH, Salle BL, et al. Mineral balance and whole body bone mineral content in very low birth weight infants. *Acta Paediatr* 1994;405:117-22.
 7. Greer R, McCormick. Bone growth with low bone mineral content in very low birth weight preterm infant. *Pediatr Res* 1986;20:925-8 (Abstract).
 8. Weiler HA, Yuen CK, Seshia MM. Growth and bone mineralization of young adults weighing less than 1500 g at birth. *Early Hum Dev* 2002;67:101-12.
 9. Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk to promote growth in preterm infants. 2004 Cochrane Review Disponível em: <http://www.nichd.nih.gov/cochrane/kuschel/kuschel.HTM>. Acesso em 06/11/2007.
 10. De Schepper J, Cools F, Vandenplas Y, Louis O. Whole body mineral content is similar at discharge from the hospital in premature infants receiving fortified breast milk or preterm formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:230-4.
-

11. Wren TA, Liu X, Pitukcheewanont P, Gilsanz V. Bone acquisition in healthy children and adolescent: comparisons of dual-energy x-ray absorptiometry and computed tomography measures. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1925-8.
 12. Hay Jr. WW, Thureen PJ Indirect calorimetry: a potencial but as yet unrealized technique for guiding nutritional management. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83:490-3.
 13. Rigo J, De Curtis M, Pieltain C, Picaud JC, Salle BL, Senterre J. Bone mineral metabolism in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000;27:147-70.
 14. Bishop NJ, Dahlenburg SL, Fewtrell MS, Morley R, Lucas A. Early diet preterm infants and bone mineralization at age five years. *Acta Paediatr* 1996;85:230-6.
 15. Fewtrell MS, Prentice A, Jones SC, Bishop NJ, Stirling D, Buffenstein R, Lunt M, Cole TJ, Lucas A. Bone mineralization and turnover in preterm infants 8-12 years of age: the effect of early diet. *J Bone Miner Res* 1999;14:810-20.
 16. Wang D, Vandermeulen J, Atkinson AS. Early life factors predict abnormal growth and bone accretion at prepuberty in former premature infants with/without neonatal dexamethasone exposure. *Pediatr Res* 2007;61:111-6.
 17. Lago, Beatriz Nunes. Leite humano sem adições, leite humano suplementado e fórmula derivada do leite de vaca para recém-nascidos pré-termo: efeitos sobre o crescimento e o metabolismo cálcio-fósforo. Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação Medicina/Pediatria e Saúde da Criança. Mestrado em Pediatria. Porto Alegre: PUCRS, 2003.
 18. Mosgrave KO, Gianbalvo L, Leclere HI, Cook RA, Rosen CJ. Validation of a quantitative food frequency questionnaire for rapid assessment of dietary calcium intake *J Am Diet Assoc* 1989;89:1484-8.
 19. ADA Reports – Position of the American Dietetics: Dietary Guidance for Healthy Children Ages 2 to 11 years. *J. Am Diet Assoc* 2004;104:660-7.
 20. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Scrawn LM, Flegal KM, Wei R, Mei Z, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. 2000 CDC Growth Charts: United States, *Adv Data Jun* 8:1-27 (www.cdc.gov/growthcharts)
-

21. Ballard JL, Khoury JC, Wang L, Eilers-Walsman, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;417-23.
 22. Molgaard C, Thomsen BL, Prentice A, Cole TJ, Michaelsen KF. Whole body bone mineral content in healthy children and adolescents. 1997 *Arch Dis Child* 76:9-15.
 23. Minton SD, Steichen JJ, Tsang RC. Bone mineral content in term and preterm appropriate-for-gestational-age infants. *J Pediatr* 1979;95:1037-42.
 24. Lapillone AA, Brailon P, Glorieux FH, et al. Body composition in very low birth weight infants – possible influence of the diet? *Pediatr Res* 1995;37:A312 (abstr)
 25. Backström MC, Mäki R, Kuusela AL, Sievälin H, Kolvisto AM, Koshinen M, et al. The long-term effect of early mineral, vitamin D, and breast milk intake on bone mineral status in 9-11-year-old children born prematurely. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:575-82.
 26. Hori C, Tsukahara H, Fujii Y, Kawamitsu T, Konishi Y, Yamamoto K, Ishii Y, Sudo M. Bone mineral status in preterm-born children: assessment by dual-energy X-ray absorptiometry. *Biol Neonate* 1995;68:254-8.
 27. Szathmari M, Vasarhely B, Szabo A, Reusz GS, Tulassay T. Higher osteocalcin levels and cross-links excretion in young men born with low birth weight. *Calcif Tissue Int* 2000;67:429-33.
 28. Prentice, A, Parsons TJ, Cole TJ. Uncritical use of bone mineral density in absorptiometry may lead to size-related artifacts in the identification of bone mineral determinants. *Am J Nutr* 1994;60:837-42.
 29. Koo WKK; Bush AJ; Walters J; Carlson S. Postnatal Development of Bone Mineral Status During Infancy. *J Am Col Nutr* 1998;17:65-70.
 30. Kurl S, Heinonen K, Lansimies E, Launiala K. Determinants of bone mineral density in prematurely born children aged 6-7 years. *Acta Paediatr* 1998;87:650-3.
 31. Ichiba H, Shintaku H, Fujimaru M, Hirai C, Okano Y, Funato M. Bone mineral density of the lumbar spine in very-low-birth-weight infants: a longitudinal study. *Eur J Pediatr* 2004; 159:215-8.
-

32. Helin I, Landin LA, Nilsson BE. Bone mineral content in preterm infants at age 4 to 16. *Acta Paediatr Scand* 1985;74:264-7.
 33. Kurl S, Heinonen K, Lansimies E. Effects of prematurely, intrauterine growth status, and early dexametasone treatment on postnatal bone mineralization. *Arch Dis fetal Neonatal Ed* 2000; 83:F109-11.
 34. Milinarsky A, Fischer S, Giadrosich V, Hernandez MI, Torres MT. Bone mineral density in school age children born preterm. *Rev Med Chil* 2003;131:1289-94.
 35. Bowden LS, Jones CJ, Ryan SW. Bone mineralisation in ex-preterm infant aged 8 years. *Eur J Pediatr* 1999;15:658-61.
 36. Pieltan C, DeCurtis M, Gerard P, Rigo J. Weight gain composition in preterm infants with dual energy x-ray absorptiometry. *Pediatr Res* 2001; 49:120-4.
 37. Fewtrell MS, Prentice A, Cole TJ, Lucas A. Effects of growth during infancy and childhood on bone mineralization and turnover in preterm children aged 8-12 years. *Acta Paediatr* 2000;89:148-53
 38. Korhonen P, Hyodynmaa E, Lenko HL, Tammela O. Growth and adrenal androgen status at 7 years in very low birth survivors with and without bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 2004;89:320-4.
 39. Saigal S, Stoskopf B, Streiner D, Paneth N, Pinelli J, Boyle M. Growth trajectories of extremely low birth weight infants from birth to young adulthood: a longitudinal population-based study. *Pediatr Res* 2006;60:751-8.
 40. Schanler RJ, Burns PA, Abrams SA, Garza C. Bone mineralization outcomes in human milk-fed preterm infants. *Pediatr Res* 1992;31:583-6.
 41. Wauben IP, Atkinson SA, Shah JK, Paes B. Growth and body composition of preterm infants: influence of nutrient fortification of mother's milk in hospital and breastfeeding post-hospital discharge. *Acta Paediatr* 1998;87:780-5.
 42. Gafni RI, McCarthy EF, Hatcher T, Meyers JL, Inoue N, Reddy C, Weise M, Barnes KM, Abad V, Baron J. Recovery from osteoporosis through skeletal growth: early bone mass acquisition has little effect on adult bone density. *The FASEB Journal* 2002;16:736-8.
-

43. Chan GM. Growth and bone mineral status of discharged very low birth weight infants fed different formulas or human milk. *J Pediatr* 1993;123:439-43.
44. Morley R, Lucas A. Randomized diet in the neonatal period and growth performance until 7.5-8y of age in preterm children. *Am J Clin Nutr* 2000;71:822-8.
45. Backstrom MC, Kuusela AL, Koivisto AM, Sievanem H. Bone structure and volumetric density in young adults born prematurely: a peripheral, quantitative computed tomography study. *Bone* 2005, 36:688-93.

CAPÍTULO IV

CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo sugerem que:

- 1) Recém-nascidos pré-termo com peso ao nascer ≤ 1750 g tem menor massa óssea na alta hospitalar em relação aos recém-nascidos saudáveis com mesma idade gestacional.
 - 2) O CMO na alta da UN correlacionou-se fortemente com idade gestacional, peso e comprimento ao nascer e moderadamente com comprimento na alta. Não houve, porém correlação do CMO com peso na alta e perímetro cefálico.
 - 3) Aos 5-7 anos as crianças nascidas prematuras mostraram uma recuperação da massa óssea, comparadas com controles saudáveis, nascidos a termo.
 - 4) Aos 5-7 anos as crianças nascidas prematuras apresentaram ossos mais curtos e estreitos, porém com densidade adequada para o tamanho, comparadas com os controles saudáveis, nascidos a termo.
 - 5) O CMO medido aos 5-7 anos mostrou correlação forte com o peso e a estatura atuais. Não houve correlação do CMO aos 5-7 anos com idade
-

gestacional, peso e comprimento ao nascer, estatura do pai ou estatura da mãe, nem com CMO medido na alta hospitalar.

- 6) Aos 5-7 anos as crianças nascidas prematuras não mostraram recuperação total no seu crescimento, apresentando diferenças antropométricas significativas em relação aos controles da mesma idade, nascidos a termo: são mais leves, tem menor estatura e menor índice de massa corporal. Entretanto, não houve diferenças em relação ao perímetro cefálico.
 - 7) O sub-grupo LM era mais leve e tinha um CMO-massa magra mais baixo que o sub-grupo LMF, sendo esta diferença devido ao menor peso aos 6 anos das crianças que receberam predominantemente leite materno durante a internação no período neonatal.
 - 8) Independente da alimentação no período neonatal o peso, o IMC, o teor de gordura e o CMO-massa magra permaneceram menores nos sub-grupos LM e LMF+FP em comparação com o Grupo Controle 6 anos.
 - 8) As crianças do sub-grupo LM apresentaram estatura, CMO ajustado pela estatura, área óssea e área óssea ajustada pela estatura mais baixos na comparação com o Grupo Controle 6 anos, sugerindo déficits adicionais no crescimento e na composição corporal em relação ao sub-grupo LMF+FP.
-

CAPÍTULO V

OUTROS RESULTADOS

À seguir, serão apresentados resultados que não foram incluídos no artigo a ser enviado para publicação.

1. CARACTERÍSTICAS E VARIÁVEIS ESTUDADAS DE CADA GRUPO:

Tabela 1 .1- GRUPO PRÉ-TERMO: n=39 (sexo masculino: 16; sexo feminino:23)

| | Mínimo-Máximo | Média ± DP | Mediana |
|--------------------------------------|---------------|---------------|---------|
| I G, sem | 26 - 36 | 31,7 ± 2,2 | 32 |
| Peso ao nascer, g | 610 - 1730 | 1299 ± 266 | 1340 |
| Comp. ao nascer, cm | 32 - 43 | 38,7 ± 2,5 | 39,5 |
| PC ao nascer, cm | 20,5 – 32,5 | 27,8 ± 2,4 | 28 |
| Dias internação na UN | 21 - 89 | 41 ± 16 | 37 |
| IG na alta da UN, sem | 33,1 - 45,9 | 38,2 ± 3,2 | 38,2 |
| Peso na alta da UN, g | 1725 - 2200 | 1961 ± 118 | 1965 |
| Comp. na alta da UN, cm | 39,5 - 45 | 42,6 ± 1,3 | 42,5 |
| PC na alta da UN, cm | 30,5 - 34 | 32,0 ± 0,8 | 32 |
| CMO na alta da UN, g | 0,1 – 14,91 | 7,3 ± 3,9 | 6,3 |
| CMO/kg na alta da UN, g | 0,0 – 7,5 | 3,7 ± 2,0 | 3,2 |
| DMO na alta da UN, g/cm ² | 0,145 – 0,528 | 0,406 ± 0,07 | 0,403 |
| Idade atual, anos | 5,2 – 7,3 | 6,1 ± 0,6 | 6,2 |
| Peso atual, kg | 14 – 28,5 | 20,4 ± 3,1 | 20 |
| Estatura atual, cm | 104 – 124,2 | 114,4 ± 4,8 | 114 |
| PC atual, cm | 45 - 54 | 50,2 ± 1,7 | 50 |
| IMC atual | 11,5 – 19,4 | 15,5 ± 1,7 | 15,6 |
| CMO atual, g | 330,8 – 818,7 | 614,4 ± 102,7 | 623,4 |
| CMO/kg atual, g/kg | 22,8 – 38,5 | 30,2 ± 3,5 | 29,9 |
| DMO atual | 0,678 – 0,887 | 0,807 ± 0,04 | 0,81 |
| Estatura mãe | 143 - 175 | 157,4 ± 7,6 | 160 |
| Estatura pai | 162 - 182 | 169,8 ± 5,2 | 169 |

DP=desvio padrão; IG=idade gestacional; g=gramas; sem.= semanas; Comp.= comprimento; PC:=perímetro cefálico; UN= Unidade Neonatal; CMO= Conteúdo Mineral Ósseo; atual= aos 5-7 anos de idade; DMO= Densidade Mineral Óssea; IMC= Índice de Massa Corporal.

Tabela 1. 2 - GRUPO PRÉ-TERMO NÃO ENCONTRADO: n=15 (sexo masculino: 08; sexo feminino: 06)

| | Mínimo-Máximo | Média ± DP | Mediana |
|--------------------------------------|----------------------|-------------------|----------------|
| IG, sem | 26 – 34,3 | 31,8 ± 3,1 | 34,3 |
| Peso ao nascer, g | 860 - 1750 | 1219 ± 315 | 1120 |
| Comp. ao nascer, cm | 35 - 45 | 38,9 ± 2,7 | 38,5 |
| PC ao nascer, cm | 23 - 31 | 27,8 ± 2,1 | 28 |
| Dias internação | 30 - 106 | 43 ± 20,4 | 49 |
| IG na alta, sem | 33,6 - 45,3 | 39,4 ± 3,4 | 39,2 |
| Peso na alta da UN, g | 1820 - 2200 | 1987 ± 111 | 1955 |
| Comp. na alta, cm | 40 - 45,5 | 42,4 ± 1,7 | 41,5 |
| PC na alta, cm | 30 - 33 | 31,9 ± 0,7 | 32 |
| CMO na alta da UN, g | 0,5 - 11,3 | 6,5 ± 3,8 | 8 |
| CMO/kg na alta da UN, g/kg | 0,3 - 5,6 | 3,2 ± 1,8 | 3,8 |
| DMO na alta da UN, g/cm ² | 0,253 – 0,455 | 0,375 ± 0,050 | 0,379 |

DP=desvio padrão; IG=idade gestacional; g=gramas; sem.= semanas; Comp.= comprimento; PC:=perímetro cefálico; UN= Unidade Neonatal; CMO= Conteúdo Mineral Ósseo; DMO= Densidade Mineral Óssea.

Tabela 1.3 - GRUPO CONTROLE NEONATAL: n=20 (sexo masculino:11 sexo feminino:09)

| | Mínimo-Máximo | Média ±DP | Mediana |
|--------------------------|----------------------|------------------|----------------|
| IG, sem | 35-39 | 36.8 ±1.3 | 36,6 |
| Peso ao nascer, g | 1825-2940 | 2350 ± 306 | 2235 |
| Comp. ao nascer, cm | 41,5-49 | 45,3 ± 1,9 | 45 |
| PC ao nascer, cm | 29-35 | 31,9 ±1,5 | 32 |
| IG na densitometria, sem | 35,1-39,2 | 37,1 ± 1,6 | 37 |
| Peso no exame, g | 1800-2780 | 2276 ±216 | 2270 |
| Comp. no exame, cm | 41,5-49 | 45,3 ± 1,9 | 45 |
| PC no exame, cm | 30-35 | 32,1± 1,4 | 32,2 |
| CMO, g | 11,5-39,2 | 22,4 ± 7,5 | 22,6 |
| CMO/kg, g/kg | 6,1 – 14,0 | 9,9 ± 2,1 | 9,5 |
| DMO, g/cm ² | 0,379-0,541 | 0,466 ± 0.041 | 0,466 |

DP=desvio padrão; IG=idade gestacional; g=gramas; sem.= semanas; Comp.= comprimento; PC:=perímetro cefálico; CMO= Conteúdo Mineral Ósseo; DMO= Densidade Mineral Óssea.

Tabela 1. 4 - GRUPO CONTROLE 6 ANOS: n=20 (sexo masculino:13; sexo feminino:07)

| | Mínimo-Máximo | Média ± DP | Mediana |
|---------------------------------|---------------|---------------|---------|
| IG, sem | 37 - 42 | 39,2 ± 1,4 | 39 |
| Peso ao nascer, g | 2600 - 4220 | 3235 ± 411 | 3205 |
| Comp. ao nascer, cm | 46 - 53 | 49,3 ± 1,7 | 49,7 |
| PC ao nascer, cm | 32 – 35,5 | 33,6 ± 0,9 | 34 |
| Idade na densitometria, anos | 5,5 – 7,6 | 6,2 ± 0,5 | 6,0 |
| Peso atual, kg | 19 – 33 | 24,5 ± 4,6 | 22,9 |
| Estatura atual, cm | 110 – 128 | 118,2 ± 5,1 | 117,7 |
| PC atual, cm | 49 - 53 | 51 ± 1,3 | 51 |
| IMC atual | 14,6 – 22,2 | 17,4 ± 2,1 | 16,5 |
| CMO atual, g | 515,4 – 878,8 | 697,5 ± 102,3 | 687,7 |
| CMO/kg atual, g/kg | 35,4 – 23,3 | 28,8 ± 3,4 | 28,2 |
| DMO atual, g/cm ² | 0,710 – 0,879 | 0,794 ± 0,05 | 0,799 |
| Estatura mãe, cm | 152 - 169 | 160,9 ± 4,7 | 162,5 |
| Estatura pai, cm | 160 - 175 | 169,9 ± 3,9 | 170 |

DP=desvio padrão; IG=idade gestacional; g=gramas; sem.= semanas; Comp.= comprimento; PC:=perímetro cefálico; CMO= Conteúdo Mineral Ósseo; atual= aos 5-7 anos de idade; DMO= Densidade Mineral Óssea; IMC= Índice de Massa Corporal.

Tabela 1.5 - Distribuição em percentis da idade e medidas antropométricas aos 5-7 anos do Grupo Pré-termo e Grupo Controle 6 anos.

| | Média | Mín. | 5% | 25% | Mediana | 75% | 95% | Máx. |
|-------------------------------------|--------------|-------------|-----------|------------|----------------|------------|------------|-------------|
| Grupo Pré-termo (n=39) | | | | | | | | |
| Idade, anos | 6,1 | 5,2 | 5,2 | 5,6 | 6,2 | 6,6 | 6,9 | 7,3 |
| Peso, g | 20,4 | 14,0 | 15,5 | 18,6 | 20,0 | 21,6 | 28,4 | 28,5 |
| Estatura, cm | 114,4 | 104 | 107 | 111 | 114 | 118 | 124 | 124 |
| PC, cm | 50,2 | 45,0 | 47,5 | 49,2 | 50,0 | 51,0 | 54,0 | 54,0 |
| IMC, kg/h ² | 15,5 | 11,5 | 12 | 14,3 | 15,6 | 16,4 | 18,7 | 19,5 |
| Grupo Controle 6 anos (n=20) | | | | | | | | |
| Idade, anos | 6,2 | 5,5 | 5,5 | 5,7 | 6,0 | 6,4 | 7,6 | 7,6 |
| Peso, g | 24,5 | 19,0 | 19,0 | 21 | 22,9 | 27,9 | 33,0 | 33,0 |
| Estatura, cm | 118,2 | 110 | 110 | 115 | 117,7 | 120,5 | 127,9 | 128 |
| PC, cm | 51.1 | 49.0 | 49.0 | 50.0 | 51.0 | 52.4 | 53.0 | 53.0 |
| IMC, kg/h ² | 17,4 | 14,6 | 14,6 | 15,9 | 16,5 | 19,2 | 22,1 | 22,2 |

Min.=Mínimo; Max.= Máximo; g= gramas; IMC= Índice de Massa Corporal; kg/h²= kilogramas dividido pela estatura ao quadrado.

Tabela 1.6 –Número e percentual de crianças dos Grupos Pré-termo e Controle 6 anos conforme sua distribuição pelas faixas de percentil de peso, estatura e perímetro cefálico das curvas de crescimento do CDC 2000.

| Percentil | Peso | Estatura | PC |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Nº crianças (%) | Nº crianças (%) | Nº crianças (%) |
| Grupo Prematuros (n=39) | | | |
| Aos 5-7 anos | | | |
| <10 | 8 (20.5%) | 8 (20.5%) | 4 (10.3%) |
| 10-25 | 11 (28.2%) | 10 (25.6%) | 13 (33.3%) |
| 25-50 | 11 (28.2%) | 12 (30.8%) | 17 (43.6%) |
| 50-75 | 8 (20.5%) | 8 (20.5%) | 4 (10.3%) |
| >75 | 1 (2.6%) | 1 (2.6%) | 1 (2.6%) |
| Grupo Controle | | | |
| 6 anos (n=20) | | | |
| Aos 5-7 anos | | | |
| <10 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| 10-25 | 1 (5.0%) | 1 (5%) | 0 (0%) |
| 25-50 | 1 (5.0%) | 5 (25%) | 6 (30%) |
| 50-75 | 10 (50%) | 10 (50%) | 12 (60%) |
| >75 | 8 (40%) | 4 (20%) | 2 (10%) |

CDC= National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion; PC= perímetro cefálico.

Tabela 1.7 – Número de crianças e valores de CMO dos Grupos Pré-termo e Controle 6 anos conforme sua distribuição pelas faixas de percentil de peso das curvas de crescimento do CDC 2000.

| Percentis | n | Média | Mín. | 5th | 25th | Mediana | 75th | 95th | Máx. |
|------------------------------|-----------|-------|-------|-------|-------|---------|-------|-------|-------|
| Grupo Pré-termo | | | | | | | | | |
| | 39 | | | | | | | | |
| <10° | 8 | 527,4 | 330,8 | 330,8 | 474,2 | 517,4 | 614,1 | 687,3 | 687,3 |
| 10-25° | 11 | 625,2 | 526,2 | 526,2 | 560,4 | 598,1 | 674,1 | 818,7 | 818,7 |
| 25-50° | 11 | 613,0 | 432,4 | 432,4 | 549,6 | 621,6 | 685,8 | 740,5 | 740,5 |
| 50-75° | 8 | 672,3 | 550,5 | 550,5 | 637,9 | 651,7 | 726,7 | 817,3 | 817,3 |
| >75° | 1 | 743,5 | 743,5 | 743,5 | 743,5 | 743,5 | 743,5 | 743,5 | 743,5 |
| Grupo Controle 6 anos | | | | | | | | | |
| | 20 | | | | | | | | |
| <10° | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10-25° | 1 | 578,3 | 578,3 | 578,3 | 578,3 | 578,3 | 578,3 | 578,3 | 578,3 |
| 25-50° | 1 | 515,4 | 515,4 | 515,4 | 515,4 | 515,4 | 515,4 | 515,4 | 515,4 |
| 50-75° | 10 | 691,1 | 588,5 | 588,5 | 618,6 | 766,8 | 820,7 | 817,3 | 820,7 |
| >75° | 8 | 743,1 | 592,8 | 592,8 | 646,1 | 769,9 | 832,7 | 878,8 | 878,8 |

CMO= Conteúdo mineral ósseo; CDC= National Center of Chronic Disease Prevention and Health Promotion; Min.=Mínimo; Max.= Máximo.

Tabela 1.8 – Número de crianças e valores de CMO dos Grupos Pré-termo e Controle 6 anos conforme sua distribuição pelas faixas de percentil de estatura das curvas de crescimento do CDC 2000.

| | n | Média | Mín. | th | 25th | Mediana | 75th | 95th | Máx |
|---------------------------------|----|-------|-------|-------|-------|---------|-------|-------|-------|
| Grupo Pré-termo 39 | | | | | | | | | |
| <10° | 8 | 546,1 | 432,4 | 4324 | 480,3 | 543,3 | 614,1 | 659,2 | 659,2 |
| 10-25° | 10 | 565,8 | 330,8 | 330,8 | 529,7 | 576,3 | 647,1 | 6884 | 688,4 |
| 25-50° | 12 | 670,7 | 524,3 | 524,3 | 625,6 | 677,4 | 724,6 | 818,7 | 818,7 |
| 50-75° | 8 | 642,9 | 483,8 | 483,8 | 559,7 | 651,7 | 719,1 | 817,3 | 817,3 |
| >75° | 1 | 743,5 | 743,5 | 743,5 | 743,5 | 743,5 | 743,5 | 743,5 | 743,5 |
| Grupo Controle 6 anos 20 | | | | | | | | | |
| <10° | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10-25° | 1 | 578,3 | 578,3 | 578,3 | 578,3 | 578,3 | 578,3 | 578,3 | 578,3 |
| 25-50° | 5 | 678,0 | 515,4 | 515,4 | 552,0 | 713,3 | 7865 | 820,7 | 820,7 |
| 50-75° | 10 | 708,3 | 600,1 | 600,1 | 635,4 | 687,7 | 780,1 | 852,1 | 852,1 |
| >75° | 4 | 724,3 | 592,8 | 592,8 | 607,4 | 712,9 | 852,7 | 878,8 | 878,8 |

CMO= Conteúdo mineral ósseo; CDC= National Center of Chronic Disease Prevention and Health Promotion; Min.=Mínimo; Max.= Máximo.

Tabela 1.9 – CMO, CMO/kg e do DMO em meninas e meninos aos 5-7 anos..

| | CMO | CMO/kg | DMO |
|------------------------------|-----------------|------------|---------------|
| Grupo Pré-termo | | | |
| Feminino (n= 23) | 602 ± 107 | 30.1 ± 3.6 | 0,802 ± 0,044 |
| Masculino (n=16) | 632 ± 97 | 30.4 ± 3.5 | 0.814 ± 0,045 |
| Fem + Masc (n=39) | 614 ± 103 | 30.2 ± 3.5 | 0.807 ± 0,040 |
| Grupo Controle 6 anos | | | |
| Feminino (n=07) | 654 ± 76 | 28.3 ± 3.4 | 0.765 ± 0,055 |
| Masculino (n=13) | 721 ± 109,5 | 29.0 ± 3.5 | 0,809 ± 0,040 |
| Fem + Masc (n=20) | 697.5± 102.3 | 28.8 ± 3.4 | 0.794 ± 0.05 |

CMO= Conteúdo mineral ósseo; DMO= Densidade mineral óssea.

Tabela 1.10 – Distribuição em percentis das medidas de CMO em gramas e DMO em gramas/cm² de meninas e meninos aos 5-7 anos no Grupo Pré-termo e Grupo Controle 6 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa de valores de CMO e DMO (e também de CMO/kg) aos 5-7 anos entre meninos e meninas intra-grupos e inter-grupos.

| Medida | n | Média±DP | Mín. | 5% | 25% | Mediana | 75% | 95% | Máx. |
|------------------------------|----------|-----------------|-------------|-----------|------------|----------------|------------|------------|-------------|
| Grupo Pré-termo | | | | | | | | | |
| Meninas | 23 | | | | | | | | |
| BMC | | 602 ± 107 | 330,8 | 351,1 | 544,3 | 598,1 | 674,1 | 802,5 | 817,3 |
| BMD | | 0,802±0,04 4 | 0,678 | 0,692 | 0,783 | 0,803 | 0,830 | 0,882 | 0,887 |
| Meninos | 16 | | | | | | | | |
| BMC | | 632,3 ± 97,2 | 470,3 | 470,3 | 559,2 | 639,6 | 691,8 | 818,7 | 818,7 |
| BMD | | 0,814±0,04 5 | 0,706 | 0,706 | 0,775 | 0,825 | 0,849 | 0,868 | 0,868 |
| Meninas +Meninos | | | | | | | | | |
| BMC | | 614,4 ± 103 | 330,8 | 432,4 | 549,6 | 623,4 | 685,8 | 817,3 | 818,7 |
| BMD | | 0,807±0,04 4 | 0,678 | 0,706 | 0,780 | 0,810 | 0,843 | 0,868 | 0,887 |
| Grupo Controle 6 anos | | | | | | | | | |
| Meninas | 20 07 | | | | | | | | |
| BMC | | 654,2 ± 76,2 | 588,5 | 588,5 | 592,8 | 624,8 | 752,3 | 769,8 | 769,8 |
| BMD | | 0,765±0,05 5 | 0,710 | 0,710 | 0,736 | 0,743 | 0,788 | 0,879 | 0,879 |
| Meninos | 13 | | | | | | | | |
| BMC | | 721 ± 109,5 | 515,4 | 515,4 | 640,4 | 713,3 | 815,4 | 878,8 | 878,8 |
| BMD | | 0,809±0,04 0 | 0,723 | 0,723 | 0,779 | 0,817 | 0,841 | 0,861 | 0,861 |
| Meninas + meninos | 20 | | | | | | | | |
| BMC | | 697,5 ± 102 | 515,4 | 518,6 | 606,3 | 687,7 | 773,3 | 877,4 | 878,8 |
| BMD | | 0,794±0,05 0 | 0,710 | 0,711 | 0,745 | 0,799 | 0,834 | 0,878 | 0,879 |

CMO= Conteúdo mineral ósseo; DMO= Densidade mineral óssea; Min= Mínimo; Max= Máximo; g= gramas; IMC= Índice de massa corporal.

2. ESTUDOS COMPARATIVOS ENTRE GRUPOS

Tabela 2.1 - GRUPO PRÉ-TERMO (AVALIADO EM TORNO DOS 6 ANOS) X GRUPO PRÉ-TERMO NÃO-ENCONTRADO PARA AVALIAÇÃO: dados neonatais comparativos. Não foi evidenciada diferença estatisticamente significativa entre os grupos não havendo, pois, motivo para se suspeitar que o grupo não-encontrado tivesse um comportamento diferente do grupo encontrado.

| Variáveis | Grupo Pré-termo (n=39) | Grupo Pré-termo não- encontrado (n=15) | p |
|------------------------|---------------------------|----------------------------------------------|----|
| Idade, anos | 6,1 ± 0,6 | 6,3 ± 1,2 | NS |
| Sexo (F/M) | 23/16 | 06/08 | NS |
| IG, sem | 31,7 ± 2,2 | 31,8 ± 3,1 | NS |
| Peso ao nascer, g | 1299 ± 266 | 1219 ± 315 | NS |
| Comp. ao nascer, cm | 38,7 ± 2,5 | 38,9 ± 2,7 | NS |
| Dias de internação | 41 ± 16,3 | 43 ± 20,4 | NS |
| Peso na alta, kg | 1961 ± 118 | 1987 ± 111 | NS |
| CMO, g | 7,3 ± 3,9 | 6,5 ± 3,8 | NS |
| CMO/kg, g/kg | 3,7 ± 2,0 | 3,2 ± 3,8 | NS |
| DMO, g/cm ² | 0,406 ± 0,070 | 0,375 ± 0,050 | NS |

Os dados são apresentados como média±DP; DP= desvio padrão; F/M=feminino/masculino; IG= idade gestacional; g= gramas; Comp.= comprimento; CMO= Conteúdo mineral ósseo; DMO= Densidade mineral óssea; NS= diferença estatisticamente não significativa.

Tabela 2.2 - GRUPO PRÉ-TERMO X GRUPO CONTROLE NEONATAL:
 características, dados antropométricos e valores de CMO e DMO. Embora a idade gestacional no momento da densitometria tenha sido similar entre os dois grupos, os pacientes do Grupo Pré-termo, expostos mais precocemente à vida extra-uterina, eram significativamente menores e com mineralização óssea inferior à dos mantidos no útero materno.

| Variáveis | Grupo Pré-termo (n=39) | Grupo Controle Neonatal (n=20) | p |
|--------------------------|------------------------|--------------------------------|--------|
| Sexo (F/M) | 23/16 | 09/11 | NS |
| IG, sem | 31,7 ± 2,2 | 36,3 ± 1,6 | <0.001 |
| Peso ao nascer, g | 1299 ± 266 | 2350 ± 306 | <0.001 |
| Comp. ao nascer, cm | 38,7 ± 2,5 | 45,3 ± 1,9 | <0.001 |
| PC ao nascer, cm | 27,8 ± 2,4 | 31,9 ± 1,5 | <0.001 |
| IG na densitometria, sem | 38,2 ± 3,2 | 37,1 ± 1,3 | NS |
| Peso no exame, g | 1961 ± 118 | 2276 ± 316 | <0.001 |
| Comp. no exame, cm | 42,6 ± 1,3 | 45,3 ± 1,9 | <0.001 |
| PC no exame, cm | 32,0 ± 0,8 | 31,9 ± 1,5 | NS |
| CMO, g | 7,3 ± 3,9 | 22,4 ± 7,5 | <0.001 |
| CMO/kg, g/kg | 3,7 ± 2,0 | 9,9 ± 2,1 | <0.001 |
| DMO, g/cm ² | 0,406 ± 0,070 | 0,466 ± 0,040 | <0.001 |

Os dados são apresentados como média±DP; DP= desvio padrão; F/M=feminino/masculino; IG= idade gestacional; sem= semanas; g= gramas; Comp.= comprimento; PC= perímetro cefálico; CMO= Conteúdo mineral ósseo; DMO= Densidade mineral óssea; NS= diferença estatisticamente não significativa.

Tabela 2.3 – GRUPO PRÉ-TERMO X GRUPO CONTROLE 6 ANOS:

Características, dados antropométricos e valores de CMO e DMO aos 5-7 anos. Quando comparados com o Grupo Controle os pacientes do Grupo Pré-termo são significativamente menores, um percentual mais elevado deles encontrava-se abaixo do percentil 10° de peso e estatura e tinham um CMO mais baixo. Esta última diferença desapareceu quando se fez o ajuste do CMO pelo peso.

| Variáveis | Grupo Pré-termo (n=39) | Grupo Controle 6 anos (n=20) | p |
|------------------------------|---------------------------|---------------------------------|--------|
| Idade, anos | 6,1 ± 0,6 | 6,2 ± 0,6 | NS |
| Sexo (F/M) | 23/16 | 07/13 | NS |
| IG, sem | 31,7 ± 2,2 | 39,3 ± 1,4 | <0,001 |
| Peso ao nascer, g | 1961 ± 118 | 3240 ± 440 | <0,001 |
| Comp. ao nascer, cm | 38,7 ± 2,5 | 49,3 ± 1,7 | <0,001 |
| PC nascimento, cm | 27,8 ± 2,4 | 33,6 ± 0,9 | <0,001 |
| Peso atual, kg | 20,4 ± 3,1 | 24,5 ± 4,6 | 0,001 |
| Estatura atual, cm | 114,4 ± 4,8 | 118,2 ± 5,1 | 0,008 |
| PC atual, cm | 50,2 ± 1,7 | 51 ± 1,3 | NS |
| Estatura atual <10° perc | 20,5% | - | - |
| Peso atual <10° perc | 20,5% | - | - |
| IMC, kg/h ² | 15,5 ± 1,7 | 17,7 ± 2,2 | <0,001 |
| Estatura materna,cm | 157,4 ± 7,6 | 160,9 ± 4,7 | NS |
| Estatura paterna,cm | 169,8 ± 5,2 | 169,9 ± 3,9 | NS |
| Ingesta cálcio,mg/d | >800 | >800 | NS |
| CMO atual, g | 614,4 ± 102,7 | 697,5 ± 102,3 | p<0,05 |
| CMO/kg atual, g/kg | 30,2 ± 3,5 | 28,8 ± 3,4 | NS |
| DMO atual, g/cm ² | 0,807 ± 0,040 | 0,794 ± 0,050 | NS |

Quase todos os dados são apresentados com o média±desvio padrão; F/M=feminino/masculino; IG= idade gestacional; sem= semanas; g= gramas; Comp.= comprimento; PC= perímetro cefálico; atual= em torno de 6 anos de idade; perc= percentil; CMO= Conteúdo mineral ósseo; DMO= Densidade mineral óssea; NS= diferença estatisticamente não significativa.

Tabela 2.4 – Comparação da composição corporal e massa óssea de corpo inteiro entre os Grupos em torno dos 6 anos de idade.

| Variáveis | Grupo Pré-termo aos 5-7 anos (n=39) | Grupo Controle 6 anos (n=20) | p |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------|----------|
| Área óssea, cm ² | 760 ± 109 | 875 ± 106 | <0,001 |
| CMO, g | 614,4 ± 102,7 | 697,5 ± 102,3 | =0,005 |
| CMO/peso corporal, g/kg | 30.2 ± 3.5 | 28.8 ± 3.4 | NS |
| CMO/massa magra, g/kg | 15280 ± 2549 | 18474 ± 2965 | <0,001 |
| CMO/estatura, g/cm | 5,4 ± 0,7 | 5,9 ± 0,7 | <0,002 |
| CMO/área óssea, g/cm ² | 0,8 ± 0,04 | 0,8 ± 0,05 | NS |
| CMO/idade, g/anos | 107 ± 15,4 | 113 ± 14,7 | <0,005 |
| Área óssea/idade, cm ² /anos | 124,7 ± 16,9 | 142,1 ± 14,2 | <0,001 |
| Área óssea/estatura, g/cm | 6,6 ± 0,8 | 7,4 ± 0,7 | NS |
| DMO, g/cm ² | 0,807 ± 0,040 | 0,794 ± 0,05 | NS |
| Gordura, kg | 4231,5 ± 1420 | 6121,7 ± 2367 | <0,005 |
| % Gordura | 20,1 ± 4,8 | 22,2 ± 5,3 | NS |

CMO= Conteúdo mineral ósseo; DMO= Densidade mineral óssea; NS= diferença estatisticamente não significativa..

Tabela 2.5 – Comparação dos dados neonatais e dos 5-7 anos das crianças do Grupo Pré-termo, conforme o tipo de alimentação recebida na UN. Os pacientes que receberam LM tinham uma idade gestacional e peso na alta da UN menor, bem como um CMO mais baixo do que os que receberam FP, tanto na alta da UN como em torno dos 6 anos de idade. Esta diferença no CMO, no entanto, não foi mais observada quando este foi ajustado pelo peso.

| Variáveis | LM (n=14) | LMF (n=9) | FP (n=16) | p |
|------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------|
| IG ,sem | 31,3 ± 2,3 ^{a,b} | 30,6 ± 1,9 ^a | 32,8 ± 1,8 ^b | <0,05 |
| Comp. ao nascer, cm | 39,1 ± 2,4 | 38,4 ± 3,1 | 38,7 ± 2,3 | ns |
| PC ao nascer, cm | 27,7 ± 2,6 | 26,9 ± 2,7 | 28,3 ± 1,9 | NS |
| Peso na alta, g | 1898 ± 122 ^a | 1935 ± 71 ^{a,b} | 2030 ± 103 ^b | <0,005 |
| Comp. na alta | 42,2 ± 1,4 | 42,3 ± 1,5 | 43,1 ± 0,98 | NS |
| CMO na alta da UN, g | 7,4 ± 4,7 | 6,6 ± 3,0 | 7,7 ± 3,8 | NS |
| CMO/kg na alta, g/kg | 3,8 ± 2,4 | 3,4 ± 1,5 | 3,8 ± 1,8 | NS |
| Peso atual | 19,3 ± 2,2 | 21,5 ± 3,1 | 20,7 ± 3,5 | NS |
| Estatura atual | 112,7 ± 4,3 | 116,1 ± 5,6 | 115,0 ± 4,7 | NS |
| CMO atual, g | 566,4 ± 99,5 ^a | 683,3 ± 109 ^b | 617,6 ± 82,3 ^{a,b} | <0,02 |
| CMO/kg atual, g/kg | 29,3 ± 4,2 | 31,8 ± 2,9 | 30,1 ± 3,1 | NS |

UN= Unidade Neonatal; CMO=Conteúdo mineral ósseo; LM= Leite materno exclusivo (da própria mãe); LMF= Leite materno fortificado (FM-85, Nestlé®); FP= Fórmula para pré-termos; IG= Idade gestacional; Comp.= comprimento; PC= perímetro cefálico; atual= em torno de 6 anos de idade; NS= diferença estatisticamente não significativa.

Letras-índice não coincidentes indicam diferença estatisticamente significativa (p,0,05).

Tabela 2.6 – Comparação dos dados do Grupo Controle 6 anos com os dados neonatais e aos 5-7 anos das crianças do Grupo Pré-termo, conforme o tipo de alimentação recebida na UN.

| Variáveis | Sub-Grupo | Sub-Grupo | SubGrupo | p |
|-------------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------------|--------|
| | LM (n=14) | LMF+FP (n=25) | Controle 6 anos (n=20) | |
| IG, sem | 31,3±2,3 ^a | 32,0±2,1 ^a | 39,2±1,4 ^b | <0,001 |
| Peso ao nascer, g | 1270±270 ^a | 1310±270 ^a | 3235±410 ^b | <0,001 |
| Comp. ao nascer, cm | 39±2,4 ^a | 38,6±2,5 ^a | 49.3±1,7 ^b | <0,001 |
| PC ao nascer, cm | 27,7±2,6 ^a | 27,8±2,3 ^a | 33,6±0,9 ^b | <0,001 |
| CMO na alta da UN, g | 7,4 ± 4,7 | 7,1 ± 3,3 | - | NS |
| CMO/kg na alta, g/kg | 3,8 ± 2,4 | 3,6 ± 1,7 | - | NS |
| Peso atual, kg | 19,3±2,2 ^a | 21±3,4 ^b | 24,5±4,6 ^c | <0,005 |
| Estatura atual, cm | 112,7±4,3 ^a | 115,4±5,0 ^{a,b} | 118,2±5,1 ^b | <0,010 |
| PC atual, cm | 50,4±1,5 | 50,2±1,8 | 51,0±1,3 | NS |
| I MC atual, kg/h ² | 15,2±1,7 ^a | 15,7±1,7 ^a | 17,4±2,1 ^b | 0,004 |
| CMO atual, g | 566,4±99,5 ^a | 641,3±96 ^{a,b} | 697,5±102 ^b | 0,001 |
| CMO/kg atual, g/kg | 29,3 ± 4,2 | 30,7 ± 3,1 | 28,8 ± 3,4 | NS |

UN= Unidade Neonatal; CMO=Conteúdo mineral ósseo; LM= Leite materno exclusivo (da própria mãe); LMF= Leite materno fortificado (FM-85, Nestlé®); FP= Fórmula para pré-termos; IG= Idade gestacional; Comp.= Comprimento; PC= Perímetro cefálico; atual= em torno de 6 anos de idade; IMC= Índice de massa corporal; NS:=diferença estatisticamente não significativa.

Letras-índice não coincidentes indicam diferença estatisticamente significativa (p<0,05).

Tabela 2.7 – Comparação da composição corporal e massa óssea de corpo inteiro das crianças do Grupo Controle 6 anos e do Grupo Pré-termo aos 5-7 anos conforme o tipo de dieta recebido na UN: leite materno exclusivo e leite materno fortificado ou fórmula para prematuros (leites com maior teor de proteína, sódio, cálcio, fósforo e outros nutrientes).

| Variáveis | Subgrupo LM (n=14) | Subgrupo LMF+FP (n=25) | Grupo Controle 6 anos (n=20) | p |
|-----------------------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------------|--------|
| Área óssea, cm ² | 708,5±100,9 ^a | 789,2±104,4 ^{a,b} | 875,0±106,2 ^b | <0,001 |
| CMO, g | 566,4±99,5 ^a | 641,3±96,0 ^{a,b} | 697,5±102,3 ^b | <0,002 |
| CMO/peso corporal, g/kg | 29,3±4,2 | 30,7±3,1 | 28,8±3,4 | NS |
| CMO/massa magra, g/kg | 14885±2099 ^a | 15500±2785 ^b | 18474±2965 ^c | <0,002 |
| CMO/estatura, g/cm | 5,0±0,8 ^a | 5,5±0,7 ^{a,b} | 5,9±0,7 ^b | <0,005 |
| CMO/área óssea, g/cm ² | 0,8±0,04 | 0,8±0,04 | 0,8±0,04 | NS |
| CMO/idade, g/anos | 99,7±17,3 | 101±14,6 | 113±14,7 | NS |
| Área óssea/idade, cm ² /anos | 124,7±17,2 ^a | 124,7±17,0 ^a | 142,1±14,2 ^b | <0,005 |
| Área óssea/estatura, g/cm | 6,3±0,7 ^a | 6,8±0,7 ^{a,b} | 7,4±0,7 ^b | <0,001 |
| DMO, g/cm ² | 0,796±0,045 | 0,813±0,04 | 0,794±0,05 | NS |
| Gordura, kg | 4051±955 ^a | 4332±1634 ^a | 6122±2367 ^b | <0,005 |
| % Gordura | 21,1±3,2 | 19,6±5,4 | 22,2±5,3 | NS |

CMO= Conteúdo mineral ósseo; DMO= Densidade mineral óssea; LM= Leite materno exclusivo (da própria mãe); LMF= Leite materno fortificado (FM-85, Nestlé®); FP= Fórmula para pré-termos; NS= diferença estatisticamente não significativa.

Letras-índice não coincidentes indicam diferença estatisticamente significativa (p<0,005).

Não se observou diferença estatisticamente significativa entre as crianças do Grupo Pré-termo que receberam LM e as que receberam LMF ou FP em relação aos dados avaliados na internação (exceto peso na alta da UN que foi maior no Grupo FP). Houve diferença significativa aos 5-7 anos entre o Subgrupo LM em relação ao Grupo Controle 6 anos no peso, estatura, IMC, área óssea, BMC, BMC/massa magra, BMC ajustado pela estatura

(BMC/estatura), área óssea ajustada pela idade (área/idade) e gordura. Nas que receberam LMF+FP houve diferença apenas no peso, área/idade e gordura em comparação com o Grupo Controle 6 anos. BMC ajustado pelo peso (BMC/kg) não mostrou diferença entre os grupos.

3. CORRELAÇÕES

Tabela 3.1 – Coeficientes de correlação entre o CMO (g) ao termo ou próximo ao termo (na alta da UN) e idade gestacional e parâmetros antropométricos na alta da Unidade Neonatal no grupo Pré-termo. Houve uma correlação forte entre CMO na alta da UN e o peso e moderada com a estatura.

| | r | p |
|------------------------|-------|-------|
| Grupo Pré-termo | | |
| Peso ao nascer | 0,782 | 0,000 |
| Comprimento ao nascer | 0,580 | 0,000 |
| IG ao nascer | 0,311 | 0,054 |
| Peso atual | 0,018 | 0,916 |
| Estatura atual | 0,100 | 0,545 |
| PC atual | 0,268 | 0,100 |

CMO=Conteúdo mineral ósseo; UN= Unidade neonatal; r= coeficiente de correlação de Spearmann; atual= em torno de 6 anos de idade; IG= Idade gestacional; PC= Perímetro cefálico.

Tabela 3.2 – Coeficientes de correlação entre CMO(g) e parâmetros antropométricos aos 5-7 anos nos Grupos Pré-termo e grupo Controle 6 anos. Há uma correlação forte entre CMO e peso e CMO e estatura em ambos os grupos.

| | r | p |
|------------------------------|--------|--------|
| Grupo Pré-termo | | |
| Peso ao nascer | 0,269 | 0,098 |
| Comprimento ao nascer | 0,105 | 0,525 |
| IG ao nascer | -0,124 | 0,451 |
| Estatura mãe | 0,108 | 0,512 |
| Estatura pai | -0,050 | 0,761 |
| Peso atual | 0,753 | 0,000 |
| Estatura atual | 0,742 | 0,000 |
| PC atual | 0,447 | 0,004 |
| CMO na alta da UN | 0,160 | 0,330 |
| Grupo Controle 6 anos | | |
| Peso ao nascer | 0,171 | 0,472 |
| Comprimento ao nascer | 0,015 | 0,950 |
| IG ao nascer | 0,013 | 0,956 |
| Estatura mãe | 0,065 | 0,786 |
| Estatura pai | -0,233 | 0,324 |
| Peso atual | 0,768 | 0,000 |
| Estatura atual | 0,695 | <0,001 |
| PC atual | 0,549 | 0,012 |

CMO=Conteúdo mineral ósseo; r= coeficiente de correlação de Spearmann; atual= em torno de 6 anos de idade; IG= Idade gestacional; PC= Perímetro cefálico.

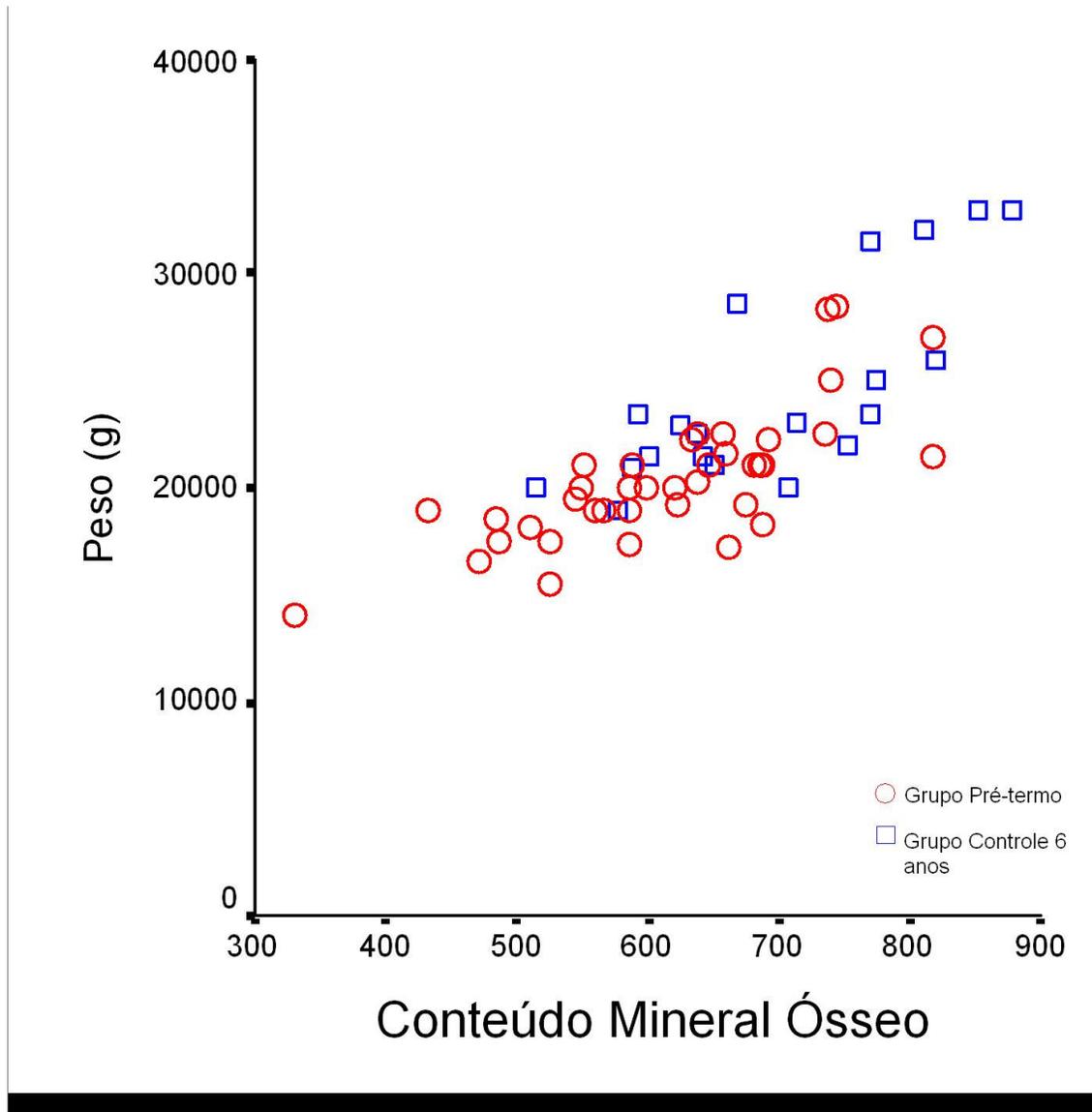


Figura 1 – Gráfico de dispersão de pontos mostrando a correlação entre Conteúdo Mineral Ósseo (CMO) e peso aos 5-7 anos nos Grupos Pré-termo (círculos) e Controle 6 anos (quadrados). $r_s = 0,783$; $p < 0,001$

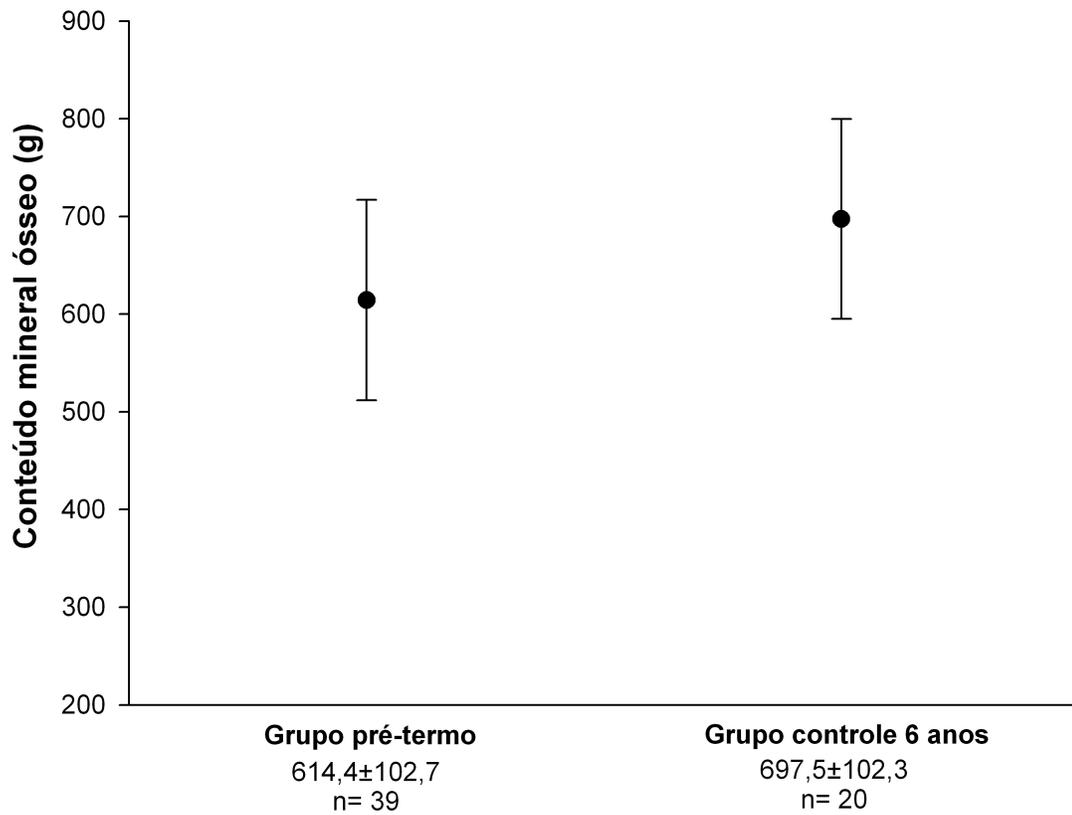


Figura 2 – Conteúdo mineral ósseo (CMO) de corpo inteiro aos 5-7 anos nos Grupos Pré-termo e Controle 6 anos. Os dados são mostrados com média e desvio padrão. Observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

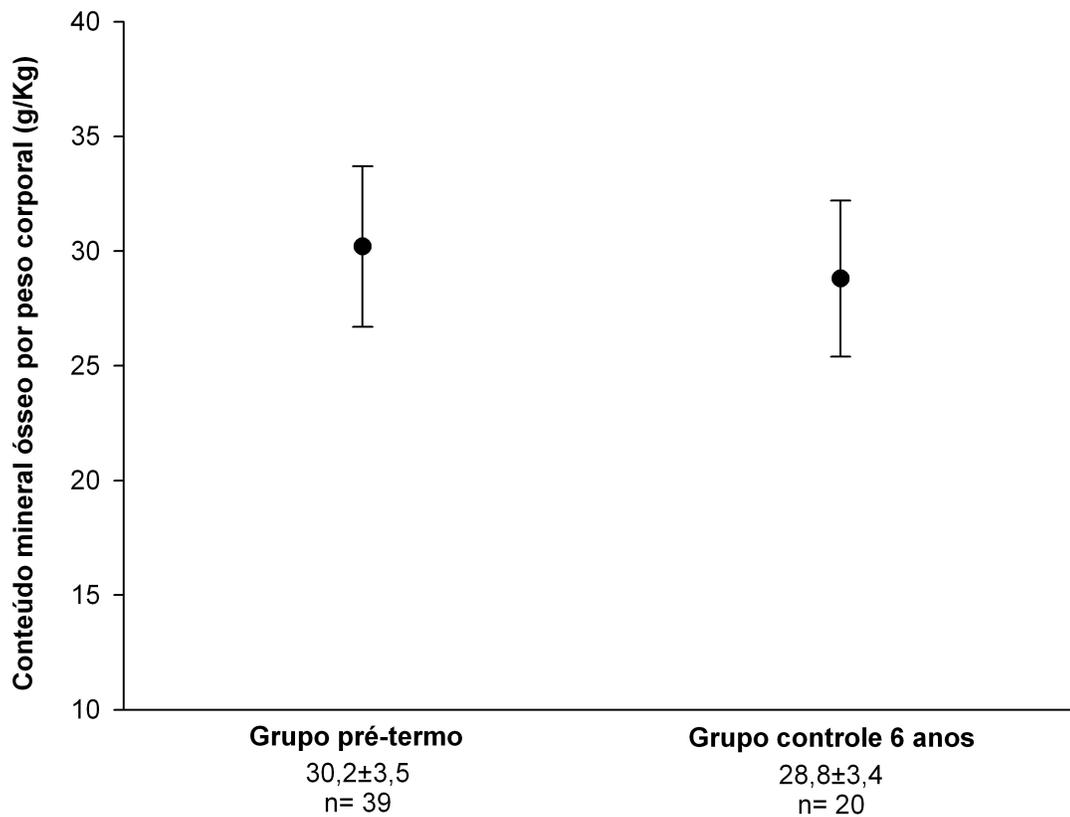


Figura 3 – Conteúdo mineral ósseo (CMO/kg) aos 5-7 anos nos Grupos Pré-termo e Controle 6 anos. Os dados são mostrados com média e desvio padrão. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

4. Oferta de Ca e P e a relação Ca/P conforme o volume e o tipo de leite administrado na UN:

A oferta de cálcio, fósforo e sua relação foram estimadas segundo o volume e percentual de leite administrado para os 3 grupos de estudo durante a internação na UN, e são mostrados na Tabela 4. Em relação à oferta de Ca, o grupo LMF teve a média mais alta com diferença estatisticamente significativa em relação aos outros grupos, e com um valor próximo ao do grupo FP. Em relação à oferta de P, as médias foram maiores para os grupos LMF e FP com diferença estatística significativa em relação ao grupo LM.

Tabela 4.1 – Grupo Pré-termo: oferta de cálcio e fósforo e sua relação estimadas conforme dieta recebida durante internação na UN.

| Variável | LM | LMF | FP | p |
|---------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|--------|
| Ca, mg/Kg/dia | 71,6±13,6 ^a | 176,3±20,5 ^c | 163,8±17,1 ^b | <0,001 |
| P, mg/Kg/dia | 39,8±9,6 ^a | 101,7±13,0 ^b | 106,2±11,4 ^b | <0,001 |
| Relação Ca/P | 1,82±0,13 ^a | 1,74±0,03 ^b | 1,54±0,07 ^c | <0,001 |

Os dados são apresentados como média±desvio padrão; LM=leite materno; LMF=leite materno fortificado; FP=formula para pré-termos; Ca=cálcio; P=fósforo.

ANEXOS

**ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO E
ESCLARECIDO**

Nome da Pesquisa: MINERALIZAÇÃO ÓSSEA AOS 5-7 ANOS DE CRIANÇAS COM PESO DE NASCIMENTO MENOR QUE 1750 GRAMAS

Seu filho(a) _____ esteve internado na UTI Neonatal do Hospital São Lucas da PUCRS e nós gostaríamos muito de acompanhar seu desenvolvimento nestes primeiros anos de vida, pois para nós e para seu filho(a) isto é muito importante. Queremos saber como está seu desenvolvimento geral e como está seu crescimento, especialmente o desenvolvimento ósseo.

Com esta finalidade, estamos fazendo uma revisão com um pediatra especialista em prematuros e realizando uma nova densitometria óssea. Este exame foi realizado duas vezes durante a internação na UTI-Neonatal (com 15 dias de vida e antes da alta hospitalar) para avaliar o desenvolvimento ósseo nas primeiras semanas de vida. É um exame radiológico rápido, não invasivo, totalmente indolor, não necessitando de nenhum preparo para sua realização e que não prejudica a criança. Agora necessitamos repeti-lo para avaliar o conteúdo mineral ósseo dos prematuros ao longo dos anos. Se algum problema for detectado, poderemos auxiliar no encontro de uma solução.

Não haverá nenhum custo para a família. A não concordância em participar da pesquisa também não irá alterar em nada o atendimento à criança.

Eu,....., declaro que li e entendi de maneira clara e recebi informações adicionais específicas sobre cada procedimento no qual meu filho recém-nascido estará envolvido, e autorizo a sua participação no estudo. Se houver dúvidas posso ligar para a Dra. Beatriz (3333-4188) e/ou para o Comitê de Ética (3320-3345)

| | |
|-------------------------------------------------|--------------------|
| Nome legível e assinatura do responsável | Grau de parentesco |
| Nome legível e assinatura de testemunha | Nº de identidade |
| Nome legível e assinatura do medico responsável | Nº CREMERS |
| Porto Alegre,/...../..... | |

Anexo 2 - FICHA DE ACOMPANHAMENTO E CONTROLE CLÍNICO

Nome do RN: _____ Reg: _____

Data Nascimento: _____ Local: () HSLPUCRS () Fora

Nome da mãe: _____

Endereço: _____

_____ Fone: _____

Parto () vaginal () cesáreo APGAR 1 min: _____ Apgar 5 min: _____

Peso Nascimento: _____ Est: _____ PC: _____ Sexo: Fem() () Masc

IGObstétrica(DUM): _____ IGPediátrica(NewBallard): _____

US obstétrico: _____ AIG() PIG() GIG()

Índice Ponderal ao nascimento: _____

Patologias maternas: () Diabetes () HAS () Pré-eclâmpsia () Corioamnionite

() Outra infecção Qual: _____

Alimentação materna na gestação: _____

Uso materno de vitaminas na gestação: _____

Atividade Física materna na gestação: _____

Exposição materna ao sol na gestação: _____

Condições sócio-econômicas: _____

Tempo de internação: _____ IG corrigida na alta: _____

VM: sim () não () nº de dias: _____ Sedação: sim () não () nº de dias: _____

Uso corticóide na internação: sim () não () nº de dias: _____

Uso diurético na internação: sim () não () nº de dias: _____

Alimentação na internação () LM () LMF () Fórmula () _____

Qtdade média Ca internação: _____ Qdade média P internação: _____

Alimentação na alta: () SM exclusivo () SM > 50%/Fórmula () SM >50%/Leite vaca () SM < 50%/Fórmula () SM <50%/Leite vaca () Fórmula () Leite vaca

Qtidade média Ca na alta: _____ Qtidade média P na alta: _____

Alimentação 3 meses: () SM exclusivo () SM > 50%/Fórmula () SM >50%/Leite vaca () SM < 50%/Fórmula () SM <50%/Leite vaca () Fórmula () Leite vaca

Qtidade média Ca 3 meses: _____ Qtidade média P 3 meses: _____

Alimentação 6 meses: () SM exclusivo () SM > 50%/Fórmula () SM >50%/Leite vaca () SM < 50%/Fórmula () SM <50%/Leite vaca () Fórmula () Leite vaca

Qtidade média Ca 6 meses: _____ Qtidade média P 6 meses: _____

Alimentação 9 meses: () SM exclusivo () SM > 50%/Fórmula () SM >50%/Leite vaca () SM < 50%/Fórmula () SM <50%/Leite vaca () Fórmula () Leite vaca

Qtidade média Ca 9 meses: _____ Qtidade média P 9 meses: _____

Alimentação 1 ano: () SM > 50%/Fórmula () SM >50%/Leite vaca () SM < 50%/Fórmula () SM <50%/Leite vaca () Fórmula () Leite vaca

Início demais alimentos: _____

Qtidade média Ca 1 ano: _____ Qtidade média P 1 ano: _____

Alimentação após 2º ano de vida: _____

Volume de leite/dia: _____ Qtidade de Ca: _____ Qtidade de P: _____

Alimentação atual: _____

Volume de leite/dia: _____ Qtidade de Ca: _____ Qtidade de P: _____

Exposição ao sol: () diária () menos Atividade física regular: sim () não ()

Fratura: sim () não ()

| MEDICAÇÃO/ PATOLOGIAS | DATA/IDADE/DURAÇÃO | | | | | |
|----------------------------------|---------------------------|--|--|--|--|--|
| TEOFILINA | | | | | | |
| AMINOFILINA | | | | | | |
| SUL. FERROSO | | | | | | |
| VITAMINA | | | | | | |
| FUROSEMIDE | | | | | | |
| CORTICÓIDE | | | | | | |
| ANTIBIOTICO | | | | | | |

| | Peso/Percentil | Comp/Percentil | PC/Percentil |
|---------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| Nascimento | | | |
| Alta (termo) | | | |
| 3 meses | | | |
| 6 meses | | | |
| 9 meses | | | |
| 1 ano | | | |
| 2 anos | | | |
| 3 anos | | | |
| 4 anos | | | |
| 5 anos | | | |
| 6 anos | | | |

FICHA DE ALIMENTAÇÃO

| Dias Int | Volume Total | LM ml/Kg/d | Fórmula ml/Kg/d | Leite vaca | Alimentos | Ca | P |
|----------|--------------|------------|-----------------|------------|-----------|----|---|
| UTI | | | | | | | |
| ALTA | | | | | | | |
| 3 MESES | | | | | | | |
| 6 MESES | | | | | | | |
| 9 MESES | | | | | | | |
| 1 ANO | | | | | | | |
| 2 ANOS | | | | | | | |
| 3 ANOS | | | | | | | |
| 4 ANOS | | | | | | | |
| 5 ANOS | | | | | | | |
| 6 ANOS | | | | | | | |

Anexo 3 - DENSITOMETRIA ÓSSEA

Nome da criança: _____

Registro: _____ Data do exame: _____ Idade atual: _____

Peso atual: _____ Estatura atual: _____ PC atual: _____

| Densitometria Ossea | Resultado |
|---------------------|-----------|
| Na alta | |
| CMO | |
| DMO | |
| Massa magra | |
| Gordura | |
| % gordura | |
| | |
| Aos 5-7 anos | |
| CMO | |
| DMO | |
| Massa magra | |
| Gordura | |
| % gordura | |

Impressão diagnóstica:

Densitometria óssea materna

Nome da mãe: _____

Idade atual: _____ Peso atual: _____ Estatura atual: _____

Impressão diagnóstica:

Anexo 4 - TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO E ESCLARECIDO GRUPO CONTROLE

Nome da Pesquisa: MINERALIZAÇÃO ÓSSEA AOS 5-7 ANOS DE CRIANÇAS COM PESO DE NASCIMENTO MENOR QUE 1750 GRAMAS

Estamos fazendo um estudo com crianças nascidas prematuras que estiveram internadas na UTI Neonatal do Hospital São Lucas da PUCRS para acompanhar seu desenvolvimento nos primeiros anos de vida. Queremos saber como está o desenvolvimento geral e o crescimento, especialmente o desenvolvimento ósseo.

Com esta finalidade, estamos fazendo uma revisão com um pediatra especialista em prematuros e realizando uma nova densitometria óssea. Este exame foi realizado duas vezes durante a internação na UTI-Neonatal (com 15 dias de vida e antes da alta hospitalar) para avaliar o desenvolvimento ósseo nas primeiras semanas de vida. É um exame radiológico rápido, não invasivo, totalmente indolor, não necessitando de nenhum preparo para sua realização e que não prejudica a criança. Agora necessitamos repeti-lo para avaliar o conteúdo mineral ósseo dos prematuros ao longo dos anos. Se algum problema for detectado, poderemos auxiliar no encontro de uma solução para essas crianças.

Mas, precisamos comparar os resultados com os de uma criança normal e saudável, nascida a termo. Existem algumas curvas disponíveis, porém foram feitas com crianças de outros países e que podem não representar as nossas crianças. Assim, precisamos de um grupo controle para comparar os resultados.

Não haverá nenhum custo para a família. A não concordância em participar da pesquisa também não irá alterar em nada o atendimento à criança.

Eu,....., declaro que li e entendi de maneira clara e recebi informações adicionais específicas sobre cada procedimento no qual meu filho recém-nascido estará envolvido, e autorizo a sua participação no estudo. Se houver dúvidas posso ligar para a Dra. Beatriz (3333-4188) e/ou para o Comitê de Ética (3320-3345).

| | |
|-------------------------------------------------|--------------------|
| Nome legível e assinatura do responsável | Grau de parentesco |
| Nome legível e assinatura de testemunha | N° de identidade |
| Nome legível e assinatura do medico responsável | N° CREMERS |
| Porto Alegre,/...../..... | |

Anexo 5 - GRUPO CONTROLE - FICHA DE INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Nome: _____ Reg: _____

Data Nascimento: _____ Local: () HSLPUCRS () Fora

Nome da mãe: _____

Endereço: _____

_____ Fone: _____

Parto () vaginal () cesáreo APGAR 1 min: _____ Apgar 5 min: _____

Peso Nascimento: _____ Est: _____ PC: _____ Sexo: Fem() () Masc

IGObstétrica(DUM): _____ IGPediátrica(NewBallard): _____

US obstétrico: _____ AIG() PIG() GIG()

Patologias maternas: () Diabetes () HAS () Pré-eclâmpsia () Corioamnionite

() Outra infecção Qual: _____

Alimentação materna na gestação: _____

Uso materno de vitaminas na gestação: _____

Atividade Física materna na gestação: _____

Exposição materna ao sol na gestação: _____

Condições sócio-econômicas: _____

Alimentação na alta: () SM exclusivo () SM > 50%/Fórmula () SM >50%/Leite vaca () SM < 50%/Fórmula () SM <50%/Leite vaca () Fórmula () Leite vaca
Alimentação 6 meses: () SM exclusivo () SM > 50%/Fórmula () SM >50%/Leite vaca () SM < 50%/Fórmula () SM <50%/Leite vaca () Fórmula () Leite vaca
Alimentação 6-12 meses: () SM exclusivo () SM > 50%/Fórmula () SM >50%/Leite vaca () SM < 50%/Fórmula () SM <50%/Leite vaca () Fórmula () Leite vaca
Alimentação 1-2 anos: () SM exclusivo () SM > 50%/Fórmula () SM >50%/Leite vaca () SM < 50%/Fórmula () SM <50%/Leite vaca () Fórmula () Leite vaca

Alimentação após 2º ano de vida: _____

Volume de leite/dia: _____ Qtidade de Ca: _____ Qtidade de P: _____

Alimentação atual: _____

Volume de leite/dia: _____ Qtidade de Ca: _____ Qtidade de P: _____

Exposição ao sol: () diária () menos Atividade física regular: sim () não ()

Fratura: sim () não ()

Densitometria óssea

Nome: _____

Registro: _____ Data do exame: _____ Idade atual: _____

Peso atual: _____

Estatura atual: _____ PC atual: _____

| Densitometria Ossea | Resultado |
|---------------------|-----------|
| CMO | |
| DMO | |
| Massa magra | |
| Gordura | |
| % gordura | |

Impressão diagnóstica:

APÊNDICE

Banco de dados – Variáveis Estudadas

NPAC: número do paciente

Registro : registro

Classe: tipo de leite recebido na internação : 1 LM 2 LMF 3 FP

IGEST: idade gestacional

PNASC: peso de nascimento

PERCLM: % leite materno recebido durante o estudo

VLEITED: volume de leite recebido

DESTUD: dias de estudo

INTERN: dias de internação

PESO2: peso na alta da UN

PC2: perímetro na alta

DPC: aumento PC dos 15 dias de vida até a alta

COMP2: comprimento na alta

CA2: cálcio na alta

P2: fósforo na alta

FA2: fosfatase alcalina na alta

AREA2: área medida por DXA na alta

BMC2: conteúdo mineral ósseo na alta

BMD2: densidade mineral óssea na alta

COMPNASC: comprimento ao nascimento

PCNASC: perímetro cefálico ao nascimento

LUBCHENKO: classificação das crianças de acordo com o peso de nascimento e idade gestacional

BMC2_KG: conteúdo mineral ósseo ajustado pelo peso corporal

IGALTA: idade gestacional corrigida na alta hospitalar

IGFINAL: idade gestacional corrigida no final do estudo

IDADE3: idade atual

IDADEATUALCORR: idade atual corrigida dos ex-prematuros

PESO3: peso atual

ESTAT3: estatura atual

PC3: perímetro cefálico atual

SEXO: 1 feminino 2 masculino

IMC3: índice de massa corpórea atual

FRATURA: 1 sim 2 não

QTIDADECA3: quantidade de cálcio na dieta atual

1 – abaixo do recomendado

2 – dentro do recomendado

3 – acima do recomendado

ESTMAE: estatura da mãe

ESTPAI: estatura do pai

PERCPESO: percentil do peso NCHS

1 – abaixo de 10%

2 – 10-25%

3 – 25-50%

4 – 50-75%

5 – acima de 75%

PERCEST: percentil estatura

1 – abaixo de 10%

2 – 10-25%

3 – 25-50%

4 – 50-75%

5 – acima de 75%

PERCPC: percentil perímetro cefálico

1 – abaixo de 10%

2 – 10-25%

3 – 25-50%

4 – 50-75%

5 – acima de 75%

BMC3: conteúdo mineral ósseo medido por DXA aos 5-7 anos

BMD3: densidade mineral óssea medida por DXA aos 5-7 anos

BMC3_kg: conteúdo mineral ósseo aos 5-7 anos ajustado pelo peso

AREA3: área óssea medida por DXA aos 5-7 anos

LBMC3: massa magra-CMO medida por DXA aos 5-7 anos

FAT3: gordura medida por DXA aos 5-7 anos

percFAT: percentagem de gordura medida por DXA aos 5-7 anos

APÊNDICE 4 – BANCO DE DADOS DO ESTUDO, PARTE 1

| NP AC | REG | CL AS | IGEST | PNASC | PERC LM | VLEIT ED | DES TUD | PES OI | PESOF | MDP ESO | PCI | PCF | MDPC | COM PI | COMP F | MD COM P | Ca I | Ca F | PI | PF | FAI | FAF | CaU I | CaU F | PUI | PUF | TRPI | TRPF | CMO I | CMO F | COM P NAS C | PC NAS C | lub che nko |
|-------|--------|-------|-------|---------|---------|----------|---------|--------|-------|---------|-------|-------|------|--------|--------|----------|-------|-------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------|----------|-------------|
| 01 | 556122 | LH | 32,00 | 1750,00 | 65,00 | 160,70 | 14,00 | 1865 | 2050 | 13,21 | 31,00 | 32,00 | 0,07 | 45,00 | 45,50 | 0,04 | 9,90 | 9,50 | 5,20 | 4,70 | 350 | 432 | 11,00 | 4,00 | 1,00 | 1,00 | 99,27 | 98,72 | 9,50 | 11,31 | 46,00 | | AIG |
| 02 | 552619 | LH | 32,00 | 1185,00 | 79,47 | 170,60 | 19,00 | 1355 | 1940 | 26,50 | 29,00 | 31,50 | 0,13 | 40,50 | 42,00 | 0,08 | 10,30 | 9,30 | 4,50 | 6,70 | 560 | 356 | 20,00 | 2,00 | 1,00 | 1,00 | 99,16 | 99,87 | 7,73 | 2,42 | | | PIG |
| 03 | 561750 | LH | 29,40 | 1420,00 | 66,70 | 180,00 | 18,00 | 1415 | 1870 | 25,20 | 29,00 | 31,00 | 0,11 | 40,00 | 43,00 | 0,17 | 9,70 | 9,40 | 4,60 | 5,50 | 781 | 474 | 6,00 | 14,00 | 2,00 | 9,00 | 96,19 | 98,18 | 5,20 | 4,93 | 40,00 | 28,20 | AIG |
| 04 | 562735 | LH | 29,00 | 1320,00 | 73,00 | 117,12 | 28,00 | 1355 | 2000 | 23,03 | 27,00 | 31,00 | 0,14 | 38,50 | 41,00 | 0,09 | 10,00 | 6,90 | 6,00 | 7,50 | 238 | 544 | 6,00 | 1,00 | 4,00 | 43,00 | 94,66 | 88,05 | 14,60 | 11,12 | 37,50 | 26,00 | AIG |
| 05 | 564922 | LH | 30,00 | 1280,00 | 83,00 | 184,00 | 25,00 | 1270 | 1975 | 26,00 | 28,50 | 31,50 | 0,12 | 40,50 | 42,00 | 0,06 | 8,70 | 9,20 | 4,80 | 4,80 | 980 | 796 | 9,00 | 3,00 | 1,00 | 1,00 | 99,13 | 97,56 | 4,50 | 8,80 | | | AIG |
| 06 | 566397 | LH | 30,00 | 1200,00 | 92,00 | 169,00 | 28,00 | 1165 | 1760 | 21,25 | 27,50 | 31,50 | 0,14 | 38,00 | 40,50 | 0,09 | 8,90 | 8,60 | 4,10 | 3,70 | 549 | 1275 | 23,00 | 7,00 | 2,00 | 7,00 | 97,60 | 76,36 | 3,27 | 3,91 | 39,00 | 27,50 | AIG |
| 07 | 568680 | LH | 32,00 | 1355,00 | 100,00 | 169,00 | 20,00 | 1410 | 1735 | 16,25 | 29,00 | 31,50 | 0,13 | 39,00 | 41,50 | 0,13 | 9,00 | 8,90 | 2,80 | 3,70 | 381 | 860 | 3,00 | 10,00 | 0,20 | 0,60 | 99,37 | 98,99 | 5,51 | 6,26 | | | AIG |
| 08 | 566237 | LH | 24,00 | 650,00 | 77,40 | 172,00 | 59,00 | 770 | 1855 | 18,38 | 24,00 | 33,00 | 0,15 | 34,00 | 40,00 | 0,10 | 8,70 | 9,30 | 5,10 | 5,00 | 557 | 967 | 9,00 | 18,00 | 18,00 | 18,00 | 94,50 | 95,50 | 0,40 | 0,06 | 33,00 | 21,00 | PIG |
| 09 | 571198 | LH | 28,20 | 1410,00 | 81,90 | 155,78 | 23,00 | 1335 | 1870 | 23,26 | 28,50 | 32,00 | 0,15 | 40,00 | 42,00 | 0,09 | 10,40 | 9,80 | 6,90 | 7,30 | 354 | 563 | 3,00 | 7,00 | 8,00 | 17,00 | 86,96 | 92,00 | 3,69 | 9,21 | 42,00 | | AIG |
| 10 | 571140 | LH | 27,00 | 880,00 | 84,00 | 159,00 | 46,00 | 935 | 1915 | 21,30 | 26,00 | 32,50 | 0,14 | 35,00 | 40,00 | 0,11 | 9,10 | 8,80 | 2,80 | 5,30 | 1564 | 1703 | 5,00 | 5,00 | 1,00 | 3,00 | 96,00 | 97,20 | 1,10 | 0,51 | 32,00 | 24,50 | AIG |
| 11 | 573464 | LH | 31,50 | 1115,00 | 100,00 | 189,00 | 36,00 | 1080 | 1820 | 20,55 | 27,50 | 32,50 | 0,14 | 39,00 | 41,50 | 0,07 | 9,60 | 9,20 | 2,00 | 3,00 | 841 | 1972 | 47,00 | 20,00 | 1,00 | 6,00 | 97,50 | 99,90 | 0,72 | 3,90 | 38,50 | 27,00 | PIG |
| 12 | 576190 | LH | 31,00 | 1725,00 | 80,00 | 160,00 | 14,00 | 1880 | 2030 | 10,70 | 31,00 | 32,50 | 0,11 | 43,00 | 45,00 | 0,14 | 10,60 | 9,70 | 8,10 | 5,10 | 617 | 699 | 4,00 | 21,00 | 10,00 | 11,00 | 97,20 | 92,00 | 13,39 | 13,00 | 41,00 | 30,00 | AIG |
| 13 | 577752 | LH | 32,00 | 1520,00 | 61,00 | 123,00 | 14,00 | 1670 | 2110 | 31,40 | 31,50 | 33,00 | 0,11 | 42,50 | 45,00 | 0,18 | 9,80 | 8,10 | 5,20 | 6,90 | 650 | 514 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 0,70 | 97,00 | 99,60 | 7,81 | 12,04 | 43,00 | 30,00 | AIG |
| 14 | 576930 | LH | 32,20 | 1515,00 | 63,00 | 146,00 | 20,00 | 1620 | 1980 | 18,00 | 28,00 | 31,50 | 0,18 | 41,50 | 42,50 | 0,05 | 8,60 | 8,90 | 6,10 | 5,50 | 533 | 645 | 13,00 | 8,00 | 8,00 | 3,00 | 97,00 | 99,00 | 7,32 | 14,91 | 40,00 | 28,00 | AIG |
| 15 | 580289 | LH | 31,00 | 1385,00 | 90,00 | 144,00 | 19,00 | 1510 | 1895 | 20,00 | 29,00 | 31,50 | 0,13 | 40,00 | 42,00 | 0,11 | 10,20 | 8,90 | 3,60 | 4,10 | 473 | 445 | 14,00 | | 0,10 | | 99,60 | | 9,24 | 13,38 | | 28,00 | AIG |
| 16 | 580210 | LH | 31,00 | 1430,00 | 98,00 | 161,00 | 22,00 | 1320 | 1725 | 18,40 | 29,00 | 32,00 | 0,11 | 39,50 | 42,00 | 0,14 | 10,30 | 9,00 | 2,60 | 5,60 | 616 | 878 | 13,00 | 6,00 | 1,00 | 0,50 | 95,20 | 97,40 | 10,04 | 10,96 | 40,00 | 29,00 | AIG |
| 17 | 579007 | LH | 34,00 | 1100,00 | 67,00 | 168,00 | 35,00 | 1140 | 2060 | 26,00 | 28,50 | 33,00 | 0,13 | 39,50 | 42,00 | 0,07 | 10,40 | 9,30 | 4,50 | 5,60 | 844 | 624 | 21,00 | 12,00 | 2,00 | 21,00 | 98,60 | 95,60 | 1,51 | 3,60 | | | PIG |
| 18 | 580614 | LH | 36,00 | 1010,00 | 83,00 | 185,00 | 29,00 | 1185 | 1820 | 21,80 | 28,50 | 32,50 | 0,13 | 38,00 | 41,50 | 0,07 | 8,20 | 8,80 | 4,70 | 7,00 | 898 | 712 | 1,00 | 2,00 | 1,00 | 11,00 | 99,00 | 98,00 | 3,90 | 5,00 | | | PIG |
| 19 | 552580 | LH S | 29,00 | 1500,00 | 96,00 | 146,78 | 14,00 | 1555 | 1880 | 23,21 | 30,00 | 31,50 | 0,11 | 41,00 | 42,50 | 0,11 | 9,30 | 9,70 | 5,60 | 4,90 | 663 | 874 | 4,00 | 8,00 | 2,00 | 4,00 | 99,60 | 98,15 | 8,80 | 5,91 | 40,00 | 30,00 | AIG |
| 20 | 533916 | LH S | 30,60 | 1060,00 | 100,00 | 159,00 | 33,00 | 1095 | 1875 | 23,63 | 28,00 | 33,00 | 0,15 | 38,00 | 45,00 | 0,21 | 10,10 | 9,80 | 5,40 | 4,10 | 580 | 859 | 8,00 | 4,00 | 1,00 | 2,00 | 97,70 | 97,60 | 2,87 | 8,20 | 38,00 | 26,50 | AIG |
| 21 | 541459 | LH S | 29,00 | 1260,00 | 100,00 | 158,13 | 22,00 | 1360 | 1950 | 26,81 | 29,50 | 33,00 | 0,16 | 39,50 | 43,50 | 0,18 | 9,20 | 10,00 | 6,10 | 5,20 | 745 | 491 | 2,00 | 2,00 | 0,20 | 2,00 | 99,63 | 94,23 | 7,40 | 5,80 | 38,00 | 27,50 | AIG |
| 22 | 551518 | LH S | 30,00 | 1205,00 | 92,00 | 164,82 | 17,00 | 1450 | 1920 | 27,64 | 28,00 | 30,50 | 0,15 | 39,50 | 41,50 | 0,12 | 10,70 | 9,00 | 2,70 | 4,50 | 715 | 659 | 10,00 | 1,00 | 2,00 | 1,00 | 98,14 | 98,22 | 3,87 | 4,78 | 40,00 | 27,00 | AIG |
| 23 | 550400 | LH S | 34,00 | 1498,00 | 100,00 | 124,08 | 23,00 | 1545 | 2090 | 23,69 | 30,50 | 33,00 | 0,11 | 39,50 | 45,00 | 0,24 | 10,10 | 9,90 | 4,20 | 3,60 | 508 | 821 | 15,00 | 8,00 | 1,00 | 3,00 | 99,15 | 94,44 | 15,69 | 9,18 | 40,00 | 29,00 | PIG |
| 24 | 558837 | LH S | 29,40 | 1460,00 | 100,00 | 138,75 | 29,00 | 1390 | 1885 | 24,82 | 29,50 | 32,00 | 0,16 | 41,50 | 43,00 | 0,09 | 9,50 | 9,50 | 4,80 | 5,60 | 731 | 386 | 4,00 | 3,00 | 0,30 | 2,00 | 99,50 | 97,02 | 7,00 | 10,66 | 39,00 | 28,50 | AIG |
| 25 | 558624 | LH S | 26,00 | 920,00 | 100,00 | 161,20 | 49,00 | 1110 | 2200 | 25,90 | 27,00 | 32,50 | 0,11 | 38,50 | 44,50 | 0,12 | 9,90 | 8,50 | 4,10 | 4,40 | 1211 | 886 | 5,00 | 8,00 | 28,00 | 11,00 | 86,34 | 92,85 | 4,20 | 8,00 | 34,00 | 20,00 | AIG |
| 26 | 561451 | LH S | 30,10 | 1065,00 | 60,00 | 196,00 | 27,00 | 1080 | 1820 | 27,40 | 28,00 | 32,00 | 0,15 | 38,00 | 41,50 | 0,13 | 10,20 | 9,00 | 4,30 | 5,70 | 593 | 530 | 6,00 | 2,00 | 0,20 | 14,00 | 99,88 | 92,32 | 5,22 | 5,58 | 35,50 | 27,50 | AIG |
| 27 | 565382 | LH S | 29,30 | 1090,00 | 83,00 | 182,00 | 26,00 | 1170 | 1990 | 31,00 | 29,00 | 32,50 | 0,13 | 37,00 | 42,00 | 0,17 | 8,80 | 8,40 | 4,60 | 4,70 | 749 | 908 | 2,00 | 5,00 | 0,10 | 5,00 | 99,27 | 99,21 | 3,81 | 6,15 | 35,00 | 26,00 | AIG |
| 28 | 567167 | LH S | 33,20 | 1510,00 | 75,00 | 137,64 | 17,00 | 1500 | 1885 | 22,60 | 29,00 | 31,00 | 0,12 | 41,00 | 42,00 | 0,06 | 10,00 | 9,50 | 3,90 | 7,20 | 603 | 381 | 4,00 | 9,00 | 1,00 | 6,00 | 97,80 | 93,40 | 11,46 | 10,28 | 42,00 | 27,00 | AIG |
| 29 | 578317 | LH S | 30,00 | 1440,00 | 71,00 | 160,00 | 21,00 | 1455 | 1865 | 19,50 | 28,00 | 31,50 | 0,17 | 39,50 | 41,50 | 0,10 | 9,70 | 9,20 | 3,60 | 6,10 | 580 | 473 | 15,00 | 4,00 | 0,20 | 1,00 | 99,60 | 99,00 | 2,14 | 5,19 | 39,50 | 27,00 | AIG |
| 30 | 547181 | LH S | 34,00 | 610,00 | 67,00 | 175,00 | 51,00 | 690 | 1950 | 25,22 | 26,00 | 34,00 | 0,16 | 30,50 | 39,50 | 0,18 | 9,90 | 9,10 | 2,60 | 6,00 | 1936 | 1221 | 20,00 | 12,00 | 2,00 | 1,00 | 95,00 | 99,50 | 0,00 | 1,29 | | | PIG |

APÊNDICE 4 – BANCO DE DADOS DO ESTUDO, PARTE 2

| NPAC | REGI | CLAS | GEST | PNASC | PERCLM | VLEITED | DESTUD | PESO I | PESOF | MDPES O | PCI | PCF | MDPC | COMP I | COMP F | MD COM P | Ca I | Ca F | PI | PF | FAI | FAF | CaU I | CaU F | PIU | PUF | TRPI | TRP F | CMO I | CMO F | COM P NASC | PC NASC | Subchenko |
|------|--------|------|-------|---------|--------|---------|--------|--------|-------|---------|-------|-------|------|--------|--------|----------|-------|-------|------|------|-----|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------------|---------|-----------|
| 31 | 558417 | PN | 34,30 | 1210,00 | 100,00 | 163,20 | 34,00 | 1235 | 2045 | 23,82 | 27,00 | 30,00 | 0,09 | 38,50 | 41,00 | 0,07 | 9,10 | 9,20 | 7,20 | 6,70 | 382 | 340 | 4,00 | 4,00 | | 6,00 | | 94,40 | 4,66 | 4,50 | 37,00 | 26,00 | PIG |
| 32 | 550570 | PN | 27,10 | 1090,00 | 99,00 | 165,97 | 39,00 | 1020 | 2050 | 26,41 | 26,00 | 31,00 | 0,13 | 37,50 | 43,50 | 0,14 | 9,80 | 9,40 | 6,40 | 6,40 | 497 | 617 | 5,00 | 3,00 | 28,00 | 20,00 | 69,37 | 87,50 | 4,34 | 4,70 | | | AIG |
| 33 | 553577 | PN | 29,10 | 1230,00 | 97,00 | 174,36 | 22,00 | 1305 | 1900 | 27,04 | 28,50 | 32,00 | 0,16 | 40,00 | 42,00 | 0,09 | 8,50 | 9,40 | 5,30 | 6,00 | 311 | 266 | 2,00 | 4,00 | 10,00 | 4,00 | 90,27 | 94,44 | 2,55 | 4,10 | | | AIG |
| 34 | 550963 | PN | 31,50 | 1225,00 | 100,00 | 177,56 | 25,00 | 1260 | 1990 | 29,90 | 28,00 | 32,00 | 0,16 | 38,00 | 43,50 | 0,22 | 9,70 | 9,50 | 6,70 | 6,90 | 496 | 500 | 24,00 | 0,40 | 37,00 | 10,00 | 87,41 | 92,72 | 8,20 | 12,48 | 36,00 | 28,00 | AIG |
| 35 | 553862 | PN | 30,00 | 1300,00 | 92,00 | 164,07 | 27,00 | 1205 | 1990 | 29,07 | 27,50 | 31,50 | 0,15 | 38,00 | 42,50 | 0,17 | 9,40 | 9,20 | 3,80 | 6,60 | 590 | 454 | 9,00 | 2,00 | 0,40 | 12,00 | 99,26 | 84,09 | 1,31 | 0,97 | 36,50 | 27,00 | AIG |
| 36 | 557499 | PN | 32,00 | 1595,00 | 92,00 | 171,73 | 15,00 | 1680 | 2100 | 28,00 | 29,50 | 32,50 | 0,20 | 42,00 | 45,00 | 0,20 | 9,20 | 9,70 | 6,40 | 7,60 | 494 | 467 | 3,00 | 3,00 | 18,00 | 20,00 | 80,31 | 86,84 | 5,71 | 11,91 | 42,00 | 28,00 | AIG |
| 37 | 549739 | PN | 32,00 | 860,00 | 100,00 | 173,73 | 38,00 | 1085 | 1955 | 28,06 | 28,00 | 32,00 | 0,11 | 38,00 | 41,50 | 0,11 | 8,30 | 8,20 | 4,10 | 3,40 | 941 | 1649 | 8,00 | 7,00 | 39,00 | 47,00 | 42,92 | 65,44 | 6,72 | 11,26 | 34,00 | 24,00 | PIG |
| 38 | 556746 | PN | 28,00 | 1315,00 | 99,00 | 177,53 | 26,00 | 1325 | 1980 | 24,42 | 28,00 | 31,00 | 0,12 | 38,50 | 43,00 | 0,17 | 9,50 | 9,50 | 7,10 | 6,60 | 274 | 477 | 7,00 | 8,00 | 20,00 | 67,00 | 68,30 | 85,07 | 6,00 | 10,34 | 38,00 | 29,00 | AIG |
| 39 | 559151 | PN | 32,00 | 1730,00 | 100,00 | 167,57 | 14,00 | 1760 | 2195 | 30,00 | 31,00 | 33,50 | 0,18 | 42,50 | 44,00 | 0,11 | 9,50 | 9,40 | 2,70 | 6,90 | 260 | 299 | 3,00 | 3,00 | 21,00 | 11,00 | 22,22 | 87,24 | 3,82 | 7,07 | | | AIG |
| 40 | 554922 | PN | 35,00 | 1715,00 | 100,00 | 166,75 | 16,00 | 1695 | 2200 | 31,56 | 30,50 | 32,50 | 0,13 | 43,50 | 44,50 | 0,13 | 9,40 | 9,40 | 6,10 | 4,50 | 435 | 453 | 2,00 | 2,00 | 7,00 | 9,00 | 84,44 | 84,00 | 1,94 | 7,75 | 47,00 | 29,00 | PIG |
| 41 | 554303 | PN | 30,20 | 1440,00 | 90,00 | 158,70 | 17,00 | 1480 | 2000 | 31,56 | 29,00 | 31,00 | 0,12 | 40,00 | 43,50 | 0,21 | 9,00 | 9,20 | 6,50 | 5,30 | 436 | 760 | 4,00 | 7,00 | 6,00 | 14,00 | 91,92 | 92,66 | 1,35 | 5,37 | 41,00 | 28,50 | AIG |
| 42 | 551615 | PN | 31,00 | 1575,00 | 100,00 | 162,44 | 18,00 | 1545 | 2020 | 36,38 | 30,00 | 32,00 | 0,11 | 42,00 | 43,50 | 0,08 | 9,60 | 9,90 | 6,00 | 5,40 | 563 | 378 | 3,00 | 2,00 | 8,00 | 9,00 | 86,66 | 87,50 | 1,24 | 1,36 | 44,00 | 29,00 | AIG |
| 43 | 549710 | PN | 30,30 | 830,00 | 100,00 | 167,24 | 52,00 | 840 | 2150 | 25,19 | 26,00 | 32,60 | 0,15 | 35,00 | 41,50 | 0,13 | 9,80 | 10,10 | 6,60 | 5,30 | 390 | 334 | 2,00 | 19,00 | 4,00 | 4,00 | 96,96 | 97,48 | 4,16 | 2,24 | | | PIG |
| 44 | 558896 | PN | 32,00 | 865,00 | 98,00 | 183,00 | 52,00 | 940 | 1920 | 18,00 | 25,50 | 32,50 | 0,13 | 36,50 | 42,00 | 0,11 | 8,60 | 8,70 | 5,10 | 4,00 | 555 | 955 | 2,00 | 3,00 | 14,00 | 10,00 | 63,40 | 99,00 | 7,80 | 9,02 | 37,00 | | PIG |
| 45 | 488193 | PN | 30,00 | 970,00 | 100,00 | 176,00 | 38,00 | 1045 | 1950 | 23,08 | 25,50 | 31,50 | 0,16 | 37,50 | 43,00 | 0,14 | 9,20 | 8,60 | 6,40 | 5,50 | 409 | 605 | 5,00 | 3,00 | 10,00 | 12,00 | 80,50 | 89,10 | 15,48 | 12,74 | 39,00 | 23,50 | PIG |
| 46 | 568625 | PN | 30,00 | 1340,00 | 100,00 | 176,00 | 15,00 | 1540 | 2160 | 22,00 | 30,00 | 32,00 | 0,13 | 42,00 | 43,50 | 0,10 | 9,50 | 9,00 | 6,80 | 5,80 | 309 | 583 | 2,00 | 4,00 | 36,00 | 11,00 | 83,50 | 90,60 | 0,79 | 8,89 | 36,00 | 28,00 | AIG |
| 47 | 570121 | PN | 33,00 | 1615,00 | 100,00 | 162,00 | 15,00 | 1635 | 2040 | 31,00 | 31,00 | 33,00 | 0,13 | 41,00 | 42,00 | 0,07 | 10,20 | 9,40 | 7,20 | 6,10 | 297 | 319 | 1,00 | 1,00 | 17,00 | 21,00 | 89,50 | 82,80 | 5,19 | 6,40 | 40,00 | 30,00 | AIG |
| 48 | 568466 | PN | 26,40 | 1120,00 | 100,00 | 161,00 | 30,00 | 1115 | 1955 | 28,00 | 27,00 | 32,00 | 0,17 | 37,00 | 41,00 | 0,13 | 9,10 | 8,90 | 6,30 | 6,30 | 368 | 421 | 5,00 | 4,00 | 33,00 | 27,00 | 60,80 | 67,90 | 11,48 | 9,30 | 38,00 | 26,00 | AIG |
| 49 | 568461 | PN | 26,30 | 1195,00 | 85,00 | 149,00 | 33,00 | 1255 | 2200 | 28,60 | 27,00 | 32,50 | 0,17 | 38,50 | 44,00 | 0,17 | 9,10 | 8,80 | 5,20 | 5,80 | 510 | 809 | 2,00 | 2,00 | 14,00 | 78,00 | 73,10 | 79,40 | 6,10 | 8,08 | 39,00 | 24,00 | AIG |
| 50 | 570837 | PN | 32,20 | 1700,00 | 88,00 | 131,00 | 14,00 | 1740 | 1975 | 16,00 | 31,00 | 32,00 | 0,07 | 41,00 | 43,00 | 0,14 | 9,10 | 9,40 | 6,90 | 5,40 | 349 | 353 | 5,00 | 3,00 | 29,00 | 19,00 | 89,50 | 84,70 | 2,39 | 11,13 | 40,00 | 30,00 | AIG |
| 51 | 574573 | PN | 34,00 | 1460,00 | 100,00 | 191,00 | 21,00 | 1555 | 2045 | 23,33 | 30,00 | 32,00 | 0,10 | 39,00 | 41,50 | 0,12 | 10,00 | 10,40 | 7,00 | 6,40 | 553 | 674 | 5,00 | 2,00 | 10,00 | 2,00 | 88,60 | 92,20 | 0,35 | 1,84 | 40,00 | 28,50 | PIG |
| 52 | 573567 | PN | 30,00 | 1365,00 | 100,00 | 181,00 | 26,00 | 1405 | 1965 | 21,53 | 28,50 | 31,50 | 0,12 | 41,50 | 44,50 | 0,12 | 9,40 | 9,70 | 6,80 | 5,90 | 398 | 736 | 4,00 | 3,00 | 26,00 | 4,00 | 74,60 | 95,50 | 10,37 | 10,16 | 40,00 | 29,00 | AIG |
| 53 | 569592 | PN | 30,00 | 870,00 | 100,00 | 168,00 | 48,00 | 795 | 1900 | 23,00 | 23,00 | 32,00 | 0,19 | 35,50 | 41,00 | 0,11 | 8,20 | 9,10 | 5,20 | 6,30 | 813 | 646 | 1,20 | 2,00 | 5,00 | 13,00 | 69,24 | 89,70 | 4,66 | 4,50 | | | PIG |
| 54 | 575725 | PN | 31,00 | 1470,00 | 82,60 | 144,00 | 15,00 | 1495 | 1880 | 25,60 | 30,00 | 32,00 | 0,13 | 42,50 | 43,00 | 0,03 | 10,10 | 9,20 | 5,60 | 5,50 | 348 | 506 | 3,00 | 6,00 | 18,00 | 11,00 | 67,90 | 83,40 | 4,34 | 4,70 | 42,00 | 29,00 | AIG |