



SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE

Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.MED-NEO.021 – Página 1/10	
Título do Documento	DOENÇA METABÓLICA ÓSSEA (DMO)	Emissão: 01/09/2021	Próxima revisão: 01/09/2023
		Versão: 3	

1. AUTORES

- Daniel Marinho Batista
- Liliana Soares Nogueira Paes

2. SUMÁRIO

1. AUTORES	1
3. SIGLAS E CONCEITOS	1
4. OBJETIVOS	3
5. JUSTIFICATIVAS	4
6. HISTÓRIA CLÍNICO E EXAME FÍSICO	4
7. EXAMES DIAGNÓSTICOS INDICADOS	4
8. TRATAMENTO INDICADO E PLANO TERAPÊUTICO	5
9. FLUXOGRAMAS	7
10. MONITORAMENTO - ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL (FOLLOW-UP):	9
11. REFERÊNCIAS	9
12. HISTÓRICO DE REVISÃO	10

3. SIGLAS E CONCEITOS

Ca - Cálcio
DMO - Doença metabólica óssea
FAL - Fosfatase alcalina
P - Fósforo
PTH - Hormônio paratormônio
IG - Idade gestacional
IGC - Idade gestacional corrigida
NPT - Nutrição parenteral
RX - Radiografia -
RN - Recém-nascido –
RNPT - Recém-nascido prematuro –
RNMBP - Recém-nascido de muito baixo peso
VitD - Vitamina D

A doença metabólica óssea é uma condição de hipomineralização óssea, por déficit de cálcio e fósforo, associada a múltiplos fatores. Ocorre no RNPT, de muito baixo peso (PN < 1.500g), com IG menor que 32 semanas.¹ Evitar os termos osteopenia da prematuridade ou raquitismo da prematuridade, pois são condições distintas, e que podem, inclusive, coexistir com DMO².

A DMO tem apresentação variada de acordo com evolução e gravidade. Inicialmente, surgem alterações bioquímicas, sem alterações ósseas evidentes. Com a evolução da doença, podem aparecer alterações radiológicas de diminuição da densidade óssea (osteopenia), ou até mesmo fraturas, nas formas mais graves (raquitismo).²



SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE

Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.MED-NEO.021 – Página 2/10	
Título do Documento	DOENÇA METABÓLICA ÓSSEA (DMO)	Emissão: 01/09/2021	Próxima revisão: 01/09/2023
		Versão: 3	

A transferência placentária de Ca e P ocorre praticamente durante toda a gestação. No 3º trimestre, com desenvolvimento estrutural esquelético acelerado e incorporação mineral intensa há maior demanda desses elementos, ocorrendo 80% dessa passagem que chega a 130mg/kg/dia de Ca e 70mg/kg/dia de P.^{3,4}

RNPT nascidos com IG menor que 32 semanas (período de maior incorporação mineral) carecem dessa reserva. Após o nascimento é difícil manter ofertas de Ca e P comparáveis à intrauterina.² Condições maternas que diminuem a passagem placentária de nutrientes são fatores de risco pré-natais para DMO, como insuficiência placentária, pré-eclâmpsia e corioamnionite.³ Situações pós-natais relacionadas a DMO são detalhadas na Tabela 1.

A incidência de DMO ainda não está clara por falta de uniformidade em nomenclatura e critérios diagnósticos. Estima-se em 23-60% nos RNMBP.⁵ Alguns dados sugerem sua diminuição nas últimas décadas, com a melhora da oferta nutricional a esses pacientes. Estudo mostrou redução da incidência de DMO de 50% para 15%, entre 1987 e 2009, em RN com PN < 1.000g e sinais radiológicos de raquitismo.²

Tabela 1: Fatores de risco para doença metabólica óssea na prematuridade e seus mecanismos

Fatores de Risco	Mecanismo
Prematuridade	<ul style="list-style-type: none"> Perda da incorporação mineral máxima intrauterina.
Muito Baixo Peso	<ul style="list-style-type: none"> Associado a prematuridade. Associado a insuficiência placentária.
Diminuição do nível de estrogênio	<ul style="list-style-type: none"> Aumento da atividade osteoclástica (reabsorção óssea).
Diminuição da atividade física	<ul style="list-style-type: none"> Redução da estimulação mecânica (aumento da reabsorção e deformação óssea).
Nutrição Parenteral (NPT)	<ul style="list-style-type: none"> Limitação da quantidade de Ca e P na solução (risco de precipitação).
Glicocorticoides	<ul style="list-style-type: none"> Reduzem a absorção mineral. Ação óssea direta (aumentam a reabsorção e diminuem a formação óssea).
Anti-ácidos	<ul style="list-style-type: none"> Diminui a absorção do Ca (pela neutralização da acidez gástrica).
Diuréticos de alça	<ul style="list-style-type: none"> Aumento da perda renal de Ca (inibição da reabsorção).
Doença crônica pulmonar/ Displasia broncopulmonar	<ul style="list-style-type: none"> Aumento do uso de glicocorticoides e diuréticos de alça. Alta demanda energética (comprometendo o fornecimento mineral ósseo).
Enterocolite necrosante	<ul style="list-style-type: none"> Uso prolongado de NPT. Diminuição da função de absorção mineral.
Excesso de suplementação de fósforo	<ul style="list-style-type: none"> Desproporção entre Ca e P (hiperparatireoidismo secundário e aumento da reabsorção óssea).

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.MED-NEO.021 – Página 3/10	
Título do Documento	DOENÇA METABÓLICA ÓSSEA (DMO)	Emissão: 01/09/2021	Próxima revisão: 01/09/2023
		Versão: 3	

Fonte: Adaptado de *Chinoy; Mughal; Padidela, 2019*

Há um robusto mecanismo para manutenção dos níveis séricos de Ca, sensível às suas variações, porém o mesmo não acontece com o P. Os principais responsáveis por essa manutenção são paratormônio e vitamina D^{2,6}

Quando há hipocalcemia, aumenta produção de PTH, com estímulo à mobilização de Ca e P por absorção óssea e, conseqüente redução da densidade mineral óssea, além de potencializar reabsorção de Ca renal, apesar de maior excreção de P. Finalmente, o PTH estimula formação de 1,25(OH)₂D, que incrementa absorção intestinal de Ca e P. Como a excreção renal de P é mais intensa que sua absorção intestinal, ocorre hipofosfatemia.^{2,6} Com a normocalcemia, inibe-se o PTH e diminuem seus mecanismos de mobilização mineral, como visto na figura 1.

A suplementação isolada de P leva à redução de Ca iônico sérico, pois esse conjuga-se ao P livre disponível. Essa hipocalcemia estimula produção de PTH, com hiperparatireoidismo secundário.²

A deficiência de vitamina D leva à redução da absorção intestinal de Ca e P e, conseqüentemente, à hipocalcemia e liberação de PTH, visando compensar o déficit com maior reabsorção óssea e renal de Ca. Essa mobilização mineral óssea também leva à DMO.^{2,6}

Figura 1. Metabolismo do cálcio e fósforo e sua regulação hormonal.

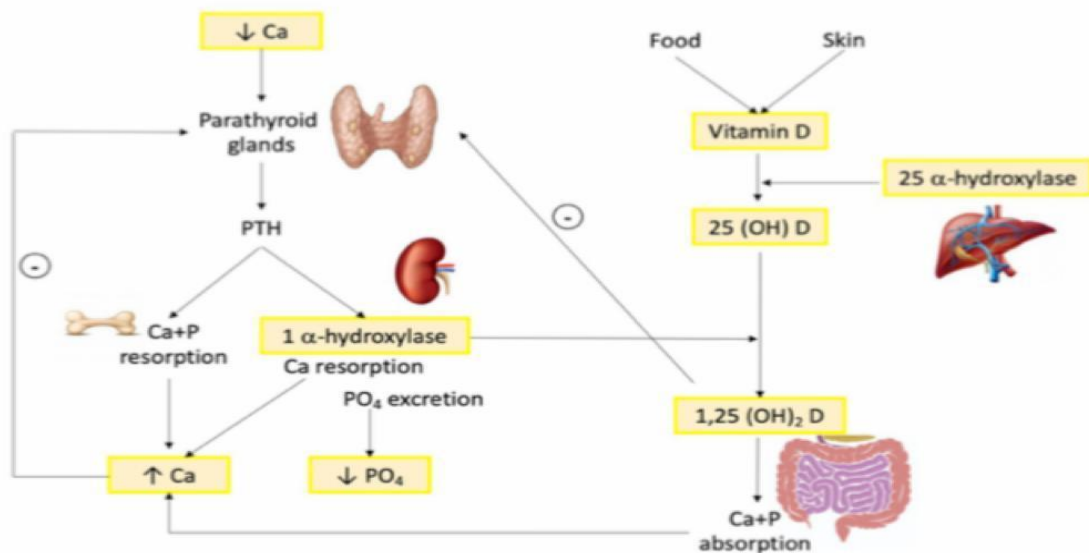


Fig. 1. Metabolism of calcium and phosphorus and its hormonal regulation.

4. OBJETIVOS

Informar sobre a fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da DMO.

**SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE**

Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.MED-NEO.021 – Página 4/10	
Título do Documento	DOENÇA METABÓLICA ÓSSEA (DMO)	Emissão: 01/09/2021	Próxima revisão: 01/09/2023
		Versão: 3	

5. JUSTIFICATIVAS

Esclarecer sobre a DMO permitirá uma adequada condução dos neonatos.

6. HISTÓRIA CLÍNICO E EXAME FÍSICO

Crianças com DMO são oligossintomáticas até atingirem fase mais tardia da doença (2). Podem apresentar osteopenia, déficit de crescimento, alargamento das suturas cranianas, proeminência do osso frontal, raquitismo ou até fraturas, porém só se percebem alterações radiográficas tardiamente.^{2,3,5}

A incidência de fraturas é desconhecida, estima-se entre 17 a 34% e, geralmente ocorrem em ossos longos e costelas. Fraturas de ossos longos podem ser assintomáticas, com diagnóstico acidental ou com dor e edema local. A fratura da costela pode levar à dispneia por instabilidade da caixa torácica.²

As consequências a longo prazo ainda não são bem estabelecidas por dificuldade no diagnóstico e pelos variados fatores relacionados como, IG, peso de nascimento, comorbidades, tipo e volume da dieta e medicações.²

7. EXAMES DIAGNÓSTICOS INDICADOS

Não existe método específico para diagnóstico de DMO. Os achados clínicos são tardios e o diagnóstico baseado nesses achados geralmente não é realizado. Indica-se realizar triagem nos pacientes susceptíveis à DMO.³ Utilizam-se marcadores séricos bioquímicos para detecção precoce da deficiência mineral, sendo indicados com três semanas de vida. Nenhum marcador isoladamente é específico para diagnóstico.³

Inicialmente avaliam-se Ca, P e fosfatase alcalina (FAL). O Ca pode estar normal ou alterado e é afetado por outras desordens. O P é marcador precoce e pode apresentar-se diminuído entre 7 a 14 dias. A FAL relaciona-se ao *turnover* ósseo, e sua concentração aumenta, quando esse processo está acelerado.³

Hipofosfatemia ($P < 5,5 \text{ mg/dL}$) associada a hiperfosfatemia ($FAL > 900 \text{ UI/L}$) apresenta sensibilidade de 70% e especificidade de 100% no diagnóstico de DMO.^{3,5}

A dosagem sérica do PTH vem sendo utilizada para diagnóstico e investigação da causa de DMO.³ PTH aumentado ($> 180 \text{ mg/dL}$) associado a hipofosfatemia ($P < 4,6 \text{ mg/dL}$) tem mesma especificidade, porém maior sensibilidade que a triagem com FAL e P.^{1,2,3}

A dosagem sérica de 25(OH) Vit D, se disponível, também faz parte da investigação da causa da DMO.^{1,5,6}

Reduziu-se a utilização dos marcadores urinários, principalmente quando são necessárias 6, 12 ou até 24 horas para a coleta. Além disso, dieta e medicações, como diuréticos e metilxantinas, podem influenciar no resultado^{2,3}. Amostras simples de urina recente podem ajudar na investigação. A taxa de TRP (reabsorção tubular de P), por exemplo, sugere deficiência de P, se alterada.³



SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.MED-NEO.021 – Página 5/10	
Título do Documento	DOENÇA METABÓLICA ÓSSEA (DMO)	Emissão: 01/09/2021	Próxima revisão: 01/09/2023
		Versão: 3	

$$TRP^* = \left(\frac{P_{\text{urinário}}}{P_{\text{sérico}}} \times \frac{\text{Creatinina sérica}}{\text{Creatinina urinária}} \right) \times 100\%$$

*Valor normal = 78-91%: valores > 95% indicariam suplementação insuficiente de P.

Após triagem inicial alterada de Ca, P e FAL, complementar investigação com PTH, TRP e 25(OH) vit D para definir causa e tratamento mais adequado da DMO.⁵ Realizar triagens quinzenais até 40-48 semanas de idade corrigida, a depender dos fatores de risco apresentados, ou até normalização, se alteradas.³

A radiografia de ossos longos altera-se tardiamente, após perdas ósseas minerais acima de 20-40% ou com fraturas.^{2,3,5} Além disso, os aparelhos portáteis de RX podem apresentar qualidade de imagem inferior, dificultando análise, sendo necessário transporte do RN para realizar o exame e limitando seu uso indiscriminado em fluxogramas de DMO.

A classificação radiológica de *Koo* é a mais conhecida e possui três escores:

- Grau 1: rarefação óssea;
- Grau 2: alterações de grau 1 + metáfise irregular e epífise alargada em forma de taça;
- Grau 3: alterações de grau 2 + presença de fraturas.

A DEXA (densitometria por dupla emissão de RX) é o padrão-ouro para avaliar densidade mineral óssea, além de apresentar baixa radiação. No entanto, as dimensões do aparelho que não permitem seu uso na beira do leito e, o tempo necessário para realizar o exame e preparar as imagens, limitam sua indicação rotineira.^{3,5}

O US quantitativo é modalidade portátil e barata para monitorizar a saúde óssea dos RN, porém ainda são necessários mais estudos para definir parâmetros do US nessa população e correlacioná-los com alterações bioquímicas.^{3,6}

8. TRATAMENTO INDICADO E PLANO TERAPÊUTICO

RNPT têm grande necessidade e baixo estoque de nutrientes. Muitos deles não toleram a dieta enteral necessária, e a aquisição de minerais, proteínas e calorias fica limitada. Cerca de 50% dos RNMBP ainda apresenta déficit de crescimento e a perda do crescimento linear associa-se a aporte mineral insuficiente.⁷ O RNPT necessita de alta demanda energética e proteica para uma ótima mineralização.^{7,8}

Há necessidade energética para absorção dos nutrientes, com demanda levemente maior na nutrição enteral em relação a nutrição parenteral (NPT).⁷

Em relação à demanda proteica, recomenda-se oferta máxima de 3,5 g/Kg/dia na NPT, sem evidência de benefício com quantidades maiores. Iniciar com 1,5 g/Kg/dia no primeiro dia de vida e, progredir concomitantemente as ofertas de aminoácidos e calórica. Em relação à oferta proteica enteral, não há indicação precisa de aditivo de leite humano.⁷

Nos primeiros dias de vida, recomenda-se uma oferta mineral na NPT de 32-80 mg/Kg/dia (0,8mmol/Kg/dia) de Ca e 31-62 mg/Kg/dia (1-2mmol/Kg/dia) de P. Depois, eleva-se a necessidade para 64-140 mg/Kg/dia (1,5-3,5mmol/Kg/dia) de Ca e 50-108 mg/Kg/dia (1,6-3,5mmol/Kg/dia) de P.⁷



SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE

Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.MED-NEO.021 – Página 6/10	
Título do Documento	DOENÇA METABÓLICA ÓSSEA (DMO)	Emissão: 01/09/2021	Próxima revisão: 01/09/2023
		Versão: 3	

Estudos mostram que oferta de P na NPT desde o primeiro dia de vida diminui significativamente a hipofosfatemia ao fim da primeira semana, sem casos reportados de hipernatremia ou hiperfosfatemia.⁷

Iniciar dieta enteral o mais precoce possível. A absorção intestinal de Ca relaciona-se à oferta de P e vit D. Doses mais altas de Ca e P devem ser oferecidas, pois a absorção é de 50-65% e 80-90%, respectivamente.⁷

Pode-se usar fórmula láctea ou aditivo de leite humano para maximizar oferta de Ca e P. Se essas opções não forem disponíveis, ofertar Ca e P via enteral, em horários distintos para evitar precipitação.^{2,7}

Sugere-se oferta enteral preventiva de Ca (120-200 mg/Kg/dia) e P (60-140 mg/Kg/dia), na proporção de 1,5 a 1,7:1 (mg/mg), respectivamente, para melhor absorção.^{2,4,8} Estima-se que um RNMBP com dieta enteral plena (160mL/Kg) de leite humano aditivado ou fórmula de prematuro receba 180-220 mg/Kg/dia de Ca, 100-125 mg/Kg/dia de P e 300-400 UI/dia, suficientes para prevenir DMO.⁴

O tratamento da DMO dependerá da etiologia primária: deficiência de Ca, P ou vit D.

Na deficiência primária de Ca, sugere-se sua suplementação diária de 0,5 - 1,5 mmol/Kg (20 - 60 mg/Kg), divididos em 2 a 4 doses, sem descontar o ofertado na dieta. Isso normalizaria o PTH, revertendo reabsorção óssea e hipofosfatemia.^{4,7}

Quando a etiologia é déficit de P, recomenda-se oferta diária adicional de 0,5 - 1,0 mmol/Kg (15 - 30mg/Kg), divididos em 2 a 3 doses, sem descontar a quantidade desse mineral da dieta. Nesse caso, se oferece Ca concomitantemente em proporção adequada, para evitar hipoparatiroidismo secundário.^{2,4,8}

A deficiência de vitamina D é muito comum nos RNPT. Utiliza-se universalmente o marcador 25-OH-Vit D, com concentração sérica alvo mínima de 20-30 ng/mL. Pesquisas mostram que ofertas diárias de 400 a 1.000 UI/dia de vit D são necessárias para aumentar concentração sérica e, por conseguinte, a taxa de mineralização óssea até o limite de 48,2 ng/mL, sem benefícios para valores maiores. A toxicidade por hipervitaminose D não parece ser danosa, mesmo com valores acima de 60 ng/mL.⁷

As fórmulas de prematuro têm diferentes concentrações de vit D (50 a 240UI/100 mL). O leite humano apresenta gradiente menor (5UI/100 mL), apesar de aumentar se houver suplementação materna de vit D.⁷

Ajustar tratamento conforme triagens de P, Ca, PTH e FAL quinzenais. Após normalização, manter valores preventivos de oferta de Ca, P e vit D até 40-48 semanas de IG corrigida.

Apesar da hipercalcemia ser fator de risco para nefrocalcinose, enquanto o PTH estiver aumentado, esse risco é negligenciado, pois ele estimula a reabsorção renal ativa do Ca. Nesse caso, pode-se diminuir a oferta de Ca, mas a suspensão deve ser feita apenas com normalização do PTH.²

O leite materno não contém quantidades de Ca, P e vit D necessárias para prevenção ou tratamento de DMO. Se diagnóstico de DMO em RN em aleitamento materno exclusivo, pode-se substituir 2 a 3 mamadas por fórmula láctea ou leite materno ordenhado aditivado. Caso nenhuma das possibilidades seja disponível, suplemento de Ca, P e vit D deve ser sugerido.⁴

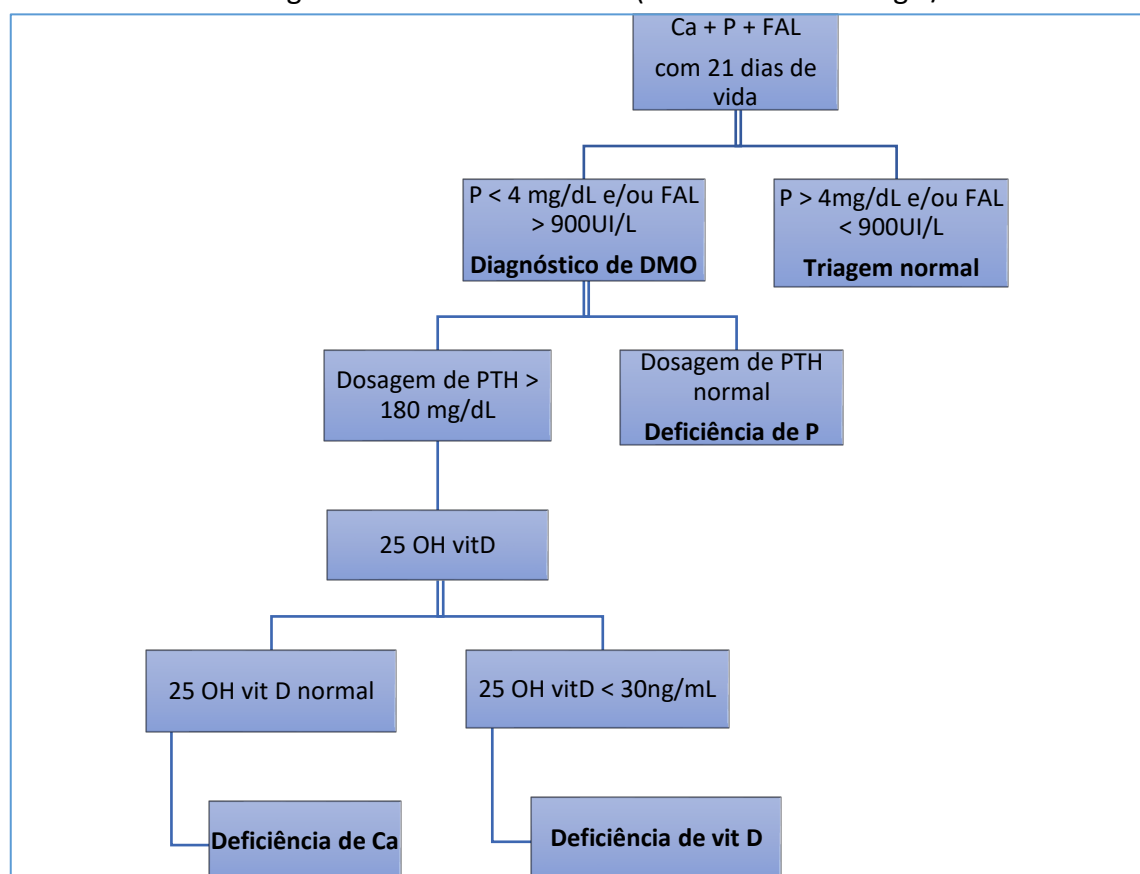
SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE

Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.MED-NEO.021 – Página 7/10	
Título do Documento	DOENÇA METABÓLICA ÓSSEA (DMO)	Emissão: 01/09/2021	Próxima revisão: 01/09/2023
		Versão: 3	

Incentivar a estimulação motora precoce a partir de duas semanas de vida, caso o estado clínico do paciente permita.¹ Os exercícios passivos parecem ter uma função importante no manejo da DMO. (6) Ainda não existem dados que demonstrem periodicidade e duração ideais dessas atividades.⁴

9. FLUXOGRAMAS

FLUXOGRAMA 1: Diagnóstico DMO e sua causa (RN com PN \leq 1.500g e/ou IG \leq 32 semanas):

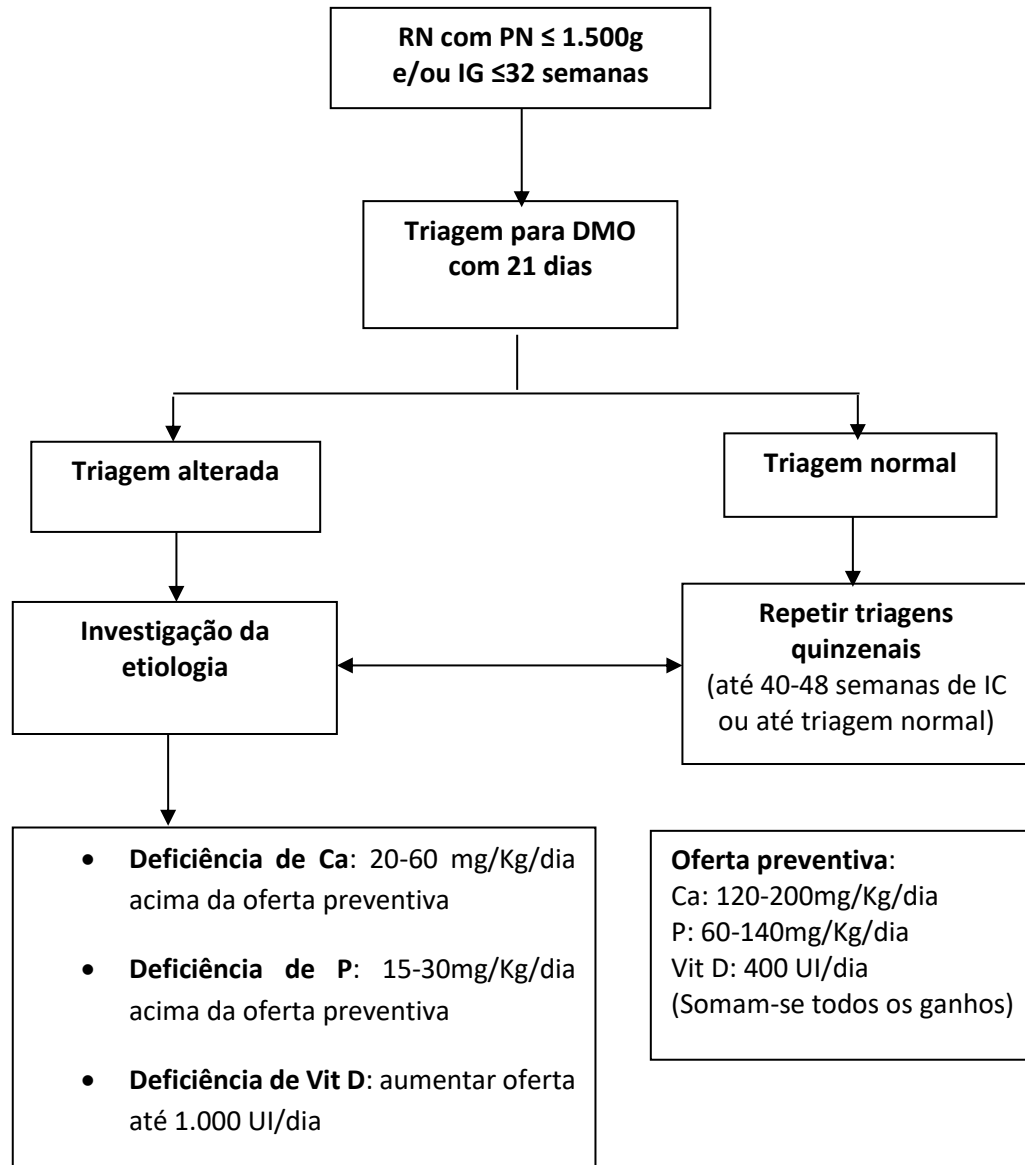


Fonte: elaborado pelo autor



SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.MED-NEO.021 – Página 8/10	
Título do Documento	DOENÇA METABÓLICA ÓSSEA (DMO)	Emissão: 01/09/2021	Próxima revisão: 01/09/2023
		Versão: 3	

FLUXOGRAMA 2: Manejos situacionais de oferta nutricional:



Fonte: elaborado pelo autor



SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.MED-NEO.021 – Página 9/10	
Título do Documento	DOENÇA METABÓLICA ÓSSEA (DMO)	Emissão: 01/09/2021	Próxima revisão: 01/09/2023
		Versão: 3	

10. MONITORAMENTO - ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL (FOLLOW-UP):

Após a alta, pacientes com fator de risco ou diagnóstico de DMO devem ser acompanhados em um serviço com seguimento especializado.

Considera-se razoável colher FAL sérica 2 a 4 semanas após alta dos RNMBP e, repetir quinzenalmente até que FAL esteja abaixo de 500 UI/L. Os RN que não estiverem em tratamento, mas apresentarem valores de FAL maiores que 1.000UI/L, devem iniciar suplementação. Já os que estiverem em tratamento, devem suspendê-lo, caso apresentem FAL menor que 500 UI/L e recebam nutrição adequada.⁴

RNMBP em uso de fórmula, sem diagnóstico de DMO e com FAL menor que 800 UI/L no momento da alta, não precisariam de monitorização.⁴

Crianças em tratamento e com alteração radiográfica geralmente apresentam melhora do RX após 6 semanas. A suplementação mineral deve ser então, desmamada em 2 a 4 semanas e, suspensa. (4)

Tabela 1: Composição nutricional dos principais compostos utilizados.

TIPO DE COMPOSTO	QUANTIDADE DE CA	QUANTIDADE DE P	QUANTIDADE DE VIT D
Gluconato Cálcio 10%	9,3 mg/mL	-	-
Fosfato Tricálcico 12,9%	50 mg/mL	25 mg/mL	-
Fórmula de Prematuro	122 mg/100mL	72 mg/100mL	124 UI/100mL
Fórmula de Partida	50 mg/100mL	28 mg/100mL	48 UI/100mL
Fórmula Oligomérica	50 mg/100mL	28 mg/100mL	52 UI/100mL
Fórmula de Aminoácidos	77 mg/100mL	55 mg/100mL	48 UI/100mL
Leite Materno	31 mg/100mL	15 mg/100mL	5 UI/100mL
Leite Materno + Fortificante	101 mg/100mL	58,5 mg/100mL	148 UI/100mL

Fonte: elaborado pelo autor

11. REFERÊNCIAS

- Margotto, P.R; Vidigal M.M.B.A. Doença metabólica óssea da prematuridade – 2020. **Assistência Ao Recém-Nascido De Risco**. 4ª edição, 2019. www.paulomargotto.com.br.
- Chinoy A.; Mughal M.Z.; Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, treatment and long-term consequences – 2019. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**. Edição 2019.
- Faienza et al. Metabolic Bone disease of prematurity: diagnosis and management. **Frontiers in Pediatrics**. 2019.
- Abrams, A.S. Management of neonatal bone health. 2020. www.uptodate.com.
- Rayannavar A.; Calabria A.C. Screening for metabolic bone disease of prematurity. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**. University of Pennsylvania, USA, 2020.
- Ramón, A.M. Risk factors of bone mineral metabolic disorders. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**. Neonatology Unit, Hospital Infantil Vall d’Hebron, Spain, 2019.



SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE

Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.MED-NEO.021 – Página 10/10	
Título do Documento	DOENÇA METABÓLICA ÓSSEA (DMO)	Emissão: 01/09/2021	Próxima revisão: 01/09/2023
		Versão: 3	

7. Justyna C-K. Mineral and nutritional requirements of preterm infant. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**. Poland, 2019.
8. Chinoy A.; Mughal M.Z.; Padidela R. Current status in therapeutic interventions of neonatal bone mineral metabolic disorders – 2019. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**. England, 2019.
9. El-Farrash R.A.; Ali R.H.; Barakat N.M. Post-natal bone physiology. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**. Egypt, 2019.

12. HISTÓRICO DE REVISÃO

VERSÃO	DATA	DESCRIÇÃO DA ALTERAÇÃO
3	01/09/2021	Atualização de evidências e normatização conforme modelo Ebserh.

REVISÃO

Daniel Marinho Batista
Liliana Soares Nogueira Paes