

VALORES DE REFERÊNCIA DE ROBUSTEZ ÓSSEA Avaliados Próximo ao Nascimento por Ultrassonografia Quantitativa em Recém-Nascidos de Termo e Pré-Termo

Luís PEREIRA-DA-SILVA, Ana BRITO COSTA, Laura PEREIRA, Ana Filipe FILIPE, Daniel VIRELLA, Ana Catarina MOREIRA, Micaela SERELHA, Lino MENDES

RESUMO

Objectivo: Estabelecer valores de referência da robustez óssea nos primeiros dias de vida, em recém-nascidos de termo e pré-termo adequados para a idade de gestação nascidos em Portugal. **Métodos:** Foi medida a velocidade do som (VdS) (m/s) por ultrassonografia quantitativa, numa amostra sistemática de recém-nascidos adequados para a idade de gestação, de termo e pré-termo, respectivamente nos primeiros dois e cinco dias após o nascimento. Foi avaliada a homogeneidade de valores entre géneros e entre grupos de idade de gestação. **Resultados:** A amostra constou de 158 recém-nascidos, 34 de termo e 124 pré-termo (idade de gestação entre 26 a 41 semanas), com peso de nascimento de 595 g a 4195 g, 84 do sexo masculino (53,2%) e 20 gémeos (10,8%). A média da VdS aumenta significativamente com a idade de gestação. São providenciados valores de referência da VdS para os percentis 10, 25, 50, 75 e 90, para grupos de idade de gestação, sem distinção para o género. **Conclusão:** São disponibilizados valores de referência de VdS nos primeiros dias de vida, de recém-nascidos adequados para a idade de gestação, de termo e pré-termo, nascidos em Portugal. Estes valores reflectem a robustez óssea intrauterina e servem de referência basal para estudos evolutivos realizados em Portugal.

SUMMARY

REFERENCE VALUES FOR BONE STRENGTH ASSESSED

By Quantitative Ultrasound Early After Birth in Term and Preterm Neonates

Aim: To obtain reference values for bone strength assessed early after birth for term and preterm neonates in Portugal.

Methods: Speed of sound (SOS) (m/s) was measured using the quantitative ultrasound method in a systematic sample of appropriate-for-gestational age term and preterm neonates, within the first two and five days after birth, respectively. Homogeneity of values between genders and between gestational age groups was assessed.

Results: A sample of 158 neonates was enrolled, 34 full-term and 124 preterm (26-41 weeks of gestation), birth weights of 595g-4195g, 84 males (53.2%) and 20 twins (10.8%). The mean of the SOS significantly increases with gestational age. Reference values of SOS for gestational age groups are provided as 10th, 25th, 50th, 75th and 90th centiles without gender distinction.

Conclusion: Reference values for SOS early after birth are made available for term and preterm appropriate-for-gestational age neonates, reflecting the intrauterine bone status, a baseline for follow-up studies on bone strength in Portugal.

L.P-S, D.V., M.S.: Unidade de Neonatologia. Hospital de Dona Estefânia (CHLC, EPE). Lisboa. A.B.C., L.P., A.F.F., A.C.M., L.M.: Licenciatura em Dietética e Nutrição (ESTeSL, IPL). Lisboa

© 2011 CELOM

INTRODUÇÃO

Escasseiam as técnicas de rastreio efectivas para identificar recém-nascidos (RNs) em risco de desenvolverem doença óssea metabólica¹.

Actualmente, a absorciometria bifotónica (*dual energy x-ray absorptiometry*) é considerada o método de referência para avaliar o conteúdo mineral ósseo em RNs e lactentes. Este método tem limitações relacionadas com o custo do equipamento, consumo de tempo, a utilização de radiação ionizante e a necessidade de deslocar RNs frágeis e doentes para o interior do equipamento fixo².

A velocidade do som (VdS) medida por ultrassonografia quantitativa (USQ) foi recentemente proposta como método de avaliação da robustez óssea. É relativamente menos dispendioso, de rápida execução, não envolve radiação ionizante e é portátil³. As medidas da VdS reflectem propriedades ósseas que incluem não só a densidade, mas também a espessura da cortical, a elasticidade e a micro-arquitectura, elementos importantes que determinam a robustez óssea².

Ao contrário da absorciometria bifotónica, a VdS não é afectada pelas dimensões do osso e possui maior sensibilidade na medição de ossos com baixo grau de mineralização⁴. Embora a USQ não possa ser usada em substituição da absorciometria bifotónica, ambos métodos podem ser complementares na avaliação da saúde óssea¹.

Os valores de referência de robustez óssea, medidos nos primeiros dias de vida, são importantes como referência basal em estudos evolutivos. Estes padrões devem ser obtidos a partir de grandes amostras de RNs, desde o limite de viabilidade até ao limite da gravidez de termo. Os indivíduos deverão ter semelhante potencial genético e de crescimento, nomeadamente o género, raça e etnia, idade de gestação (IG) e peso ao nascer. Devem ser excluídos RNs de termo e pré-termo com anomalias congénitas e com doenças ósseas e/ou musculares, assim como RNs de termo que sofram eventos graves logo após o nascimento. Está descrito que os valores da VdS são diferentes em RNs leves para a idade de gestação (LIG)⁵ e grandes para a idade de gestação (GIG)⁶, relativamente aos adequados para a idade de gestação (AIG). Por este motivo será importante obter valores de referência específicos para RNs AIG, critério adoptado por outros autores².

O presente estudo estima valores de referência de robustez óssea nos primeiros dias de vida, em recém-nascidos AIG, de termo e pré-termo, nascidos em Portugal.

MATERIAL E MÉTODOS

Indivíduos

Entre Fevereiro de 2006 e Outubro de 2008, foi recrutada uma amostra sistemática de RNs de termo ($\geq 37 \leq 41$ semanas de gestação) e RNs no limiar da prematuridade ($\geq 33 \leq 36$ semanas de gestação), nascidos e internados na Maternidade de um hospital de apoio perinatal diferenciado, assim como uma amostra consecutiva de RNs pré-termo (≤ 36 semanas de gestação) internados na unidade de cuidados intensivos neonatais do mesmo hospital. Apenas foram incluídos RNs AIG, de acordo com valores de referência de crescimento intrauterino de Kramer et al⁷ e de Ananth et al⁸ específicos, respectivamente, para RNs de gravidez simples e múltipla. A IG foi calculada com base no primeiro dia da última menstruação e corrigida pela ecografia obstétrica precoce. Foram excluídos RNs com malformações congénitas *major* e com doenças ósseas e/ou musculares.

Robustez Óssea

A VdS foi medida na tíbia usando o equipamento Sunlight Omnisense 7000P® (Sunlight Medical Ltd, Tel Aviv, Israel) e o respectivo *software* Premier (versão 2.4). Antes de cada ciclo de medições foi feita a verificação da qualidade do sistema e calibrado de acordo com a temperatura ambiente. Para determinar o local de medição - o ponto mediano entre a superfície plantar e a região posterior do joelho flectido (ponto médio da diáfise da tíbia) - foi usado um marcador apropriado e o paquímetro Omnisense®. Foi medida indiferentemente a perna direita ou a esquerda, por estar descrito que em RNs com mobilidade normal não há diferenças da VdS em função do lado medido⁸. Foi usada a sonda CR em RNs de termo e a CS em RNs pré-termo. A sonda foi alinhada ao longo e paralelamente ao eixo da tíbia e movida em semi-arco, tendo sido feita uma série de pelo menos três medições repetidas, até o *software* obter uma estimativa confiável da VdS baseada nas três medições mais consistentes. O resultado é expresso em metros por segundo (m/s).

Para que a VdS medida reflectisse a robustez óssea intrauterina, os RNs pré-termo foram medidos nos primeiros cinco dias após o nascimento, desde que a manipulação não compromettesse a estabilidade clínica, e os RNs de termo medidos nas primeiras 48 horas após o nascimento. As medições foram realizadas por três observadores (AC, LP ou AFF), sendo previamente avaliados os coeficientes de variação intra- e inter-observador em 1,1% e 1,2%, respectivamente.

Análise Estatística

A construção da tabela de referência de percentis foi realizada após a avaliação da homogeneidade da VdS (m/s) entre grupos de IG e entre géneros por análise de variância simples (*one-way* ANOVA) para determinar: 1) a adequação da estratificação por grupos de IG seguindo a classificação clínica habitual: ≤ 28 semanas (pré-termo extremo), 29-32 semanas (muito pré-termo), 33-36 semanas (limiar da prematuridade) e 37-41 semanas (de termo); e 2) a necessidade de valores de referência específicos para o género. Os principais percentis para cada grupo foram determinados por análise estatística descritiva. A potência estatística das subamostras (número de indivíduos) não permitiu exprimir os valores de referência em média e múltiplos de desvio padrão.

Aspectos Ético-Legais

O estudo foi aprovado pela comissão de ética institucional e foi obtido o consentimento informado escrito dos pais ou representantes legais dos RNs incluídos. Em Portugal, a Lei da Protecção de Dados Pessoais (Lei 67/98 de 26 de Outubro, D.R. 247/98, I, 5536-46) não autoriza a recolha de informação sobre a raça e etnia.

RESULTADOS

Foram incluídos 158 RNs, sendo 84 do sexo masculino (53,2%). A IG variou entre 26 e 41 semanas, compreendendo 34 RNs de termo e 124 pré-termo, com peso ao nascer entre 595g e 4195g (93% entre os percentis 10 e 90 para a IG). Foram incluídos 20 gémeos (10,8%) com IG entre 27 e 32 semanas.

Nos RNs pré-termo internados na unidade de cuidados intensivos neonatais, as medições foram realizadas aos $3,2 \pm 1,8$ dias após o nascimento, na maioria dos casos nos primeiros quatro dias de vida.

Demonstrou-se ser estatisticamente correcto estratificar os RNs em grupos homogéneos de acordo com a classificação clínica corrente. Não se encontraram diferenças significativas

Quadro 1 - Valores de referência da velocidade do som (m/s) próximos ao nascimento, de recém-nascidos de termo e pré-termo, por grupos de idade de gestação.

Percentis	Grupos de idade de gestação (semanas)			
	26-28 (N=25)	29-32 (N=56)	33-36 (N=43)	37-41 (N=34)
10	2732,6	2850,7	2881,4	2930,0
25	2819,5	2892,5	2933,0	2968,5
50	2904,0	2963,0	3017,0	3074,0
75	3010,0	3030,25	3096,0	3246,2
90	3085,0	3093,6	3158,8	3290,5

da VdS em relação ao género, quer na amostra global, quer em cada grupo de IG.

Os valores de referência da VdS (m/s) são apresentados para os percentis 10, 25, 50, 75 e 90, sem distinção de género (Quadro 1).

DISCUSSÃO

Autores de vários países descreveram valores de referência de robustez óssea medidos próximo ao nascimento, em RNs de termo e pré-termo^{1,2,8,10-13}. Estes valores servem de referência basal para estudos evolutivos, especialmente se realizados nesses países. Na elaboração dos referidos valores de referência, foram poucos os autores que excluíram os RNs LIG e GIG, apesar de estes terem valores de VdS diferentes dos RNs AIG².

Para obter os valores de referência no presente estudo, foram incluídos RNs AIG entre as 26 e 41 semanas de gestação e excluídos RNs com malformações congénitas *major*, doenças graves ou clinicamente muito instáveis. Dado que a lei portuguesa não permite o registo da raça ou etnia nos processos clínicos, não foi possível avaliar a influência desta variável. Há autores que referem não haver diferenças da VdS ao nascer em relação à raça ou etnia dos progenitores^{2,14}, enquanto outros descrevem valores inferiores em chineses comparativamente aos caucasianos¹⁵.

As medições foram efectuadas nos primeiros dois dias após o nascimento nos RNs de termo e nos primeiros cinco

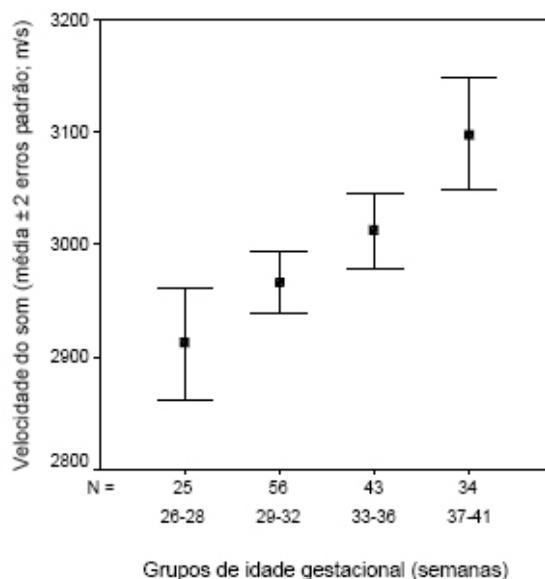


Fig. 1 - Distribuição da velocidade do som (m/s) de acordo com a idade de gestação. A velocidade do som aumenta significativamente com a idade de gestação (análise de variância simples, $p < 0,001$).

dias após o nascimento nos RNs pré-termo, permitindo a avaliação mais próxima possível do nascimento, reflectindo os valores intrauterinos e reduzindo o efeito de factores pós-natais, nomeadamente os nutricionais.

Os resultados obtidos são consistentes com estudos similares^{1,2,10-13}, apesar de algumas diferenças metodológicas no recrutamento da amostra. A correlação positiva entre as medidas da VdS e a IG pode ser explicada, muito provavelmente, pela maior robustez óssea nos RNs com maior maturidade, que tiveram a oportunidade de receber suprimento mineral intrauterino por período mais longo. O facto de haver uma diferença altamente significativa entre a VdS medida nos RNs de termo e a dos RNs no limiar da prematuridade (Figura), corrobora a importância do terceiro trimestre de gestação, em que o suprimento mineral é mais elevado, incluindo as últimas semanas na gestação de termo¹⁶.

A inclusão de RNs gémeos AIG baseou-se no pressuposto de que a sua robustez óssea é similar à dos RNs de gravidez única com feto AIG. Apesar de Gursoy et al¹⁷ descreverem valores mais baixos da VdS em gémeos recém-nascidos, relativamente aos RNs de gravidez única, estes autores não usaram valores de referência de crescimento intrauterino específicos para gémeos⁸, tornando assim pouco fiável a comparação entre a VdS de RNs gémeos AIG e RNs AIG de gravidez única.

Os valores de referência apresentados neste estudo não são específicos para o género, uma vez que não foram encontradas diferenças significativas em relação a esta variável. Tietelbaum et al² encontraram diferenças significativas da VdS em relação ao género, em RNs desde as 25 semanas de IG até ao termo. No entanto, estes autores não analisaram a amostra estratificada por grupos de IG. Apesar de a diferença ter sido estatisticamente significativa, o significado clínico da diferença não é evidente (a média ajustada da VdS foi de 2975 m/s no sexo feminino e 3008 m/s no sexo masculino). Com metodologia similar à que adoptámos, Littner et al¹⁰ não encontraram diferenças significativas em relação ao género, em 73 RNs com IG entre as 25 e 41 semanas. Assim, provavelmente não é relevante utilizar valores de referência neonatais da VdS específicos para o género, próximos ao nascimento.

Em suma, os valores de referência da VdS obtidos por USQ, próximos ao nascimento, em RNs AIG de termo e pré-termo são globalmente consistentes com outros descritos noutros países e servem de referência basal para estudos evolutivos da robustez óssea, em Portugal.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. GIANNI ML, MORA S, ROGGERO P, MOSCA F: Quantitative ultrasound and dual-energy x ray absorptiometry in bone status assessment of ex-preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F146-7
2. TEITELBAUM JE, RODRIGUEZ RJ, ASHMEADE TL et al: Quantitative ultrasound in the evaluation of bone status in premature and full-term infants. *J Clin Densitom* 2006;9:358-362
3. FOLDES AJ, RIMON A, KEINAN DD, POPOVTZER MM: Quantitative ultrasound of the tibia: a novel approach for assessment of bone status. *Bone* 1995;17:363-7
4. RUBINANCCI A, MORO GE, BOEHM G, TERLIZZI F, MORO GL, CADOSSO R: Quantitative ultrasound for the assessment of osteopenia in preterm infants. *Eur J Endocrinol* 2003;149:307-315
5. LITTNER Y, MANDEL D, MIMOUNI FB, DOLLBERG S: Bone ultrasound velocity of infants born small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:793-7
6. LITTNER Y, MANDEL D, MIMOUNI FB, DOLLBERG S: Decreased bone ultrasound velocity in large-for-gestational-age infants. *J Perinatol* 2004;24:21-3
7. KRAMER MS, PLATT RW, WEN SW et al: A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 2001;108:e35
8. ANANTH CV, VINTZILEOS AM, SHEN-SCHWARZ S, SMULIAN JC, LAI YL: Standards of birth weight in twin gestations stratified by placental chorionicity. *Obstet Gynecol* 1998;91:917-924
9. ELIAKIM A, NEMET D, FREIDLAND O, DOLFIN T, REGEV RH: Spontaneous activity in premature infants affects bone strength. *J Perinatol* 2002;22:650-2
10. LITTNER Y, MANDEL D, MIMOUNI FB, DOLLBERG S: Bone ultrasound velocity curves of newly born term and preterm infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:43-7
11. YIALLOURIDES M, SAVOIA M, MAY J, EMMERSON AJ, MUGHAL MZ: Tibial speed of sound in term and preterm infants. *Biol Neonate* 2004;85:225-8
12. RITCHEL E, WEHMEIJER K, DE TERLIZZI F et al: Assessment of skeletal development in preterm and term infants by quantitative ultrasound. *Pediatr Res* 2005;58:341-6
13. ASHMEADE T, PEREDA L, CHEN M, CARVER JD: Longitudinal measurements of bone status in preterm infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:415-424
14. PEREDA L, ASHMEADE T, ZARITT J, CARVER JD: The use of quantitative ultrasound in assessing bone status in newborn preterm infants. *J Perinatol* 2003;23:655-9
15. LIAO XP, ZHANG WL, YAN CH et al: Reduced tibial speed of sound in Chinese infants at birth compared with Caucasian peers: the effects of race, gender, and vitamin D on fetal bone development. *Osteoporos Int* 2010 Feb 5 [Epub ahead of print]
16. LYON AJ, MCINTOSH N, WHEELER K, WILLIAMS JE: Radiological rickets in extremely low birthweight infants. *Pediatr Radiol* 1987;17:56-8
17. GURSOYT Y, YURDAKOK M, HAYRAN M, KORKMAZA, YIGIT S, TEKINALP G: Bone speed of sound curves of twin and singleton neonates. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21:1065-71