



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
**FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA E FISIOTERAPIA**  
**BACHARELADO EM FISIOTERAPIA**



**HELENA MARIOTTO PALMA**  
**LAURA MANUELA REZENDE SILVEIRA**

**EXERCÍCIO FÍSICO PARA A PREVENÇÃO E REABILITAÇÃO DE DOENÇAS**  
**ÓSSEAS METABÓLICAS EM CRIANÇAS PREMATURAS E CRIANÇAS**  
**ATÍPICAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**UBERLÂNDIA**

**2021**

HELENA MARIOTTO PALMA  
LAURA MANUELA REZENDE SILVEIRA

**EXERCÍCIO FÍSICO PARA A PREVENÇÃO E REABILITAÇÃO DE DOENÇAS  
ÓSSEAS METABÓLICAS EM CRIANÇAS PREMATURAS E CRIANÇAS  
ATÍPICAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à  
Faculdade de Educação Física e Fisioterapia da  
Universidade Federal de Uberlândia, como  
requisito parcial para obtenção do título de  
Graduada em Fisioterapia.  
Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Jadiane Dionísio.

UBERLÂNDIA

2021

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	4
METODOLOGIA.....	6
RESULTADOS .....	10
DISCUSSÃO .....	20
CONCLUSÃO.....	24
APÊNDICE A – Ficha clínica de extração de dados.....	25
APÊNDICE B – Tabela PEDro .....	26
APÊNDICE C – Risco de Viés .....	27
REFERÊNCIAS .....	28

## RESUMO

**Introdução:** A osteopenia é uma doença metabólica sistêmica derivada da diminuição na formação óssea e/ou aumento da reabsorção sem o comprometimento da microarquitetura, causando aumento na fragilidade e na suscetibilidade a fraturas, que podem afetar o crescimento na infância e na adolescência. **Objetivo:** identificar quais intervenções por meio do exercício físico podem auxiliar no tratamento e prevenção de osteopenia em prematuros e crianças com Síndrome de Down. **Metodologia:** as buscas foram realizadas em bases de dados bibliográficos específicas em Ciências da Saúde estruturadas na forma PICOS, sendo incluídos ensaios clínicos randomizados referentes ao exercício físico frente à osteopenia em crianças prematuras e com Síndrome de Down de 0 a 12 anos para desenvolvimento e formação óssea, utilizando-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) para identificar e refinar as palavras-chaves. **Resultados:** dos 15 artigos analisados, foi observado que tanto os lactentes quanto as crianças e os adolescentes nos grupos experimentais, que faziam exercício físico, apresentaram diferenças estatisticamente significativas em pelo menos um dos biomarcadores de formação óssea ou reabsorção óssea e, da mesma forma, mostraram diferenças estatisticamente significativas em medidas de densitometria e ultrassom. A meta-análise realizada com os estudos em prematuros trouxe diferenças médias estatisticamente significantes de 0,77 e 0,61 para formação óssea no grupo intervenção e de 1,07 para intensidade de 10 repetições no protocolo Moyer e Mileur. **Conclusão:** exercício físico contribui para maior formação óssea e redução da reabsorção óssea, se mostrando eficaz tanto para o tratamento quanto para a prevenção de doenças osteo metabólicas em prematuros e crianças com Síndrome de Down.

**Palavras-chave:** fisioterapia; exercício; doenças osteometabólicas; formação óssea; síndromes; prematuridade; pediatria

## INTRODUÇÃO

A osteopenia é uma doença metabólica sistêmica devido a diminuição na formação óssea e/ou aumento da reabsorção sem o comprometimento da microarquitetura, causando aumento na fragilidade e na suscetibilidade a fraturas (1–3). Durante o período da infância, a formação óssea ultrapassa a reabsorção e a sua remodelação é intensa, podendo ser alterada por fatores intrínsecos, como hereditariedade, raça, sexo e hormônios; e fatores extrínsecos, como aspectos nutricionais, mecânicos, hábitos de vida, doenças crônicas ou uso de medicamentos como corticosteroides (3). Esses fatores de riscos precisam ser investigados, pois a osteopenia na infância normalmente é assintomática, entretanto, suas implicações têm por sinais principais o comprometimento do crescimento geral, inadequação no desenvolvimento muscular, malformação óssea e a ocorrência de fraturas após traumas leves durante atividades da vida diária, sendo um precursor de osteoporose futuramente (1; 4–6).

Os prematuros apresentam alguns fatores de riscos intrínsecos e extrínsecos, como o acúmulo limitado de massa óssea intrauterino, a deficiência na ingestão dos principais substratos para formação óssea extrauterina (cálcio e fósforo), imobilização prolongada, uso de nutrição parenteral total e de medicamentos que aumentam a perda de cálcio (3). Ademais o último trimestre de gestação é onde ocorre o maior acúmulo de minerais onde a mãe os transfere em maior quantidade para o feto, sendo extremamente difícil igualar esse acúmulo em ambiente extrauterino, ocorrendo neste período também a intensificação dos movimentos fetais que promovem formação e força óssea (2). Em relação a Síndrome de Down que entre as alterações físicas podemos citar disfunção da tireoide, retardo do desenvolvimento motor grosso, hipotonia e baixa força muscular, os quais podem contribuir para uma baixa composição da densidade mineral óssea nestes indivíduos, favorecendo o desenvolvimento de osteopenia na infância e de osteoporose quando adultos, além da falha na ingestão de laticínios, vitamina D e inatividade física, que também impactam no tecido ósseo (7).

É comum encontrar na literatura estratégias de prevenção e tratamento para doenças osteometabólicas, incluindo suplementação de cálcio e fosforo; por outro lado, é mais difícil identificar estudos que abordem apenas a interferência do exercício físico na formação óssea. Entretanto, temos estudos que sugerem o auxílio do exercício na promoção de densidade mineral óssea e proveem evidência de que a atividade física regular promove o aumento do conteúdo ósseo (8). O exercício físico pode favorecer o desenvolvimento ósseo através de efeitos indiretos, com a ação dos hormônios e fatores de crescimento, e efeitos diretos causados

pelas forças mecânicas (9). Essa aplicação de forças, sejam elas musculares ou externas, acarretam um maior estímulo osteogênico sobre o tecido ósseo, uma vez que o estresse mecânico favorece mudanças estruturais locais chamadas de remodelamento ósseo (10). Essas ações mecânicas geram diferenças de potenciais elétricos, os quais estimulam a atividade celular levando a deposição de minerais nos pontos de estresse, isso tudo é explicado pelo efeito piezoelétrico que é caracterizado por, no momento que a força ou pressão é aplicada sobre o osso cargas negativas no local da ação aumentam a formação óssea por estimular fatores de crescimento local, favorecendo o fortalecimento ósseo na região estimulada (11; 9; 10).

Tendo em vista que as intervenções por meio do exercício físico são utilizadas para promover formação e mineralização óssea, elas precisam ser analisadas a fim de oferecer aos profissionais dados estatística e clinicamente significantes sobre sua eficácia. Outras revisões abordaram temas semelhantes, entretanto nenhuma discorreu sobre as diferentes populações e patologias que são crescentes na pediatria.

Levando em consideração que a osteopenia é um contribuinte para complicações, como o raquitismo e fraturas, e pode afetar o crescimento na infância e na adolescência (3; 12), é necessário saber mais sobre o tratamento por meio de exercício nessas situações, para que se possa desenvolver uma intervenção adequada para esses indivíduos e oferecer melhor qualidade de vida. O objetivo desta pesquisa, então, é identificar quais intervenções por meio do exercício físico podem auxiliar no tratamento e prevenção de osteopenia em prematuros e crianças com Síndrome de Down.

## METODOLOGIA

### **Critérios de elegibilidade**

Foram incluídos nessa revisão estudos de intervenção, especialmente ensaios clínicos randomizados referentes ao tratamento fisioterapêutico frente à osteopenia em crianças prematuras e com Síndrome de Down de 0 a 12 anos para desenvolvimento e formação óssea, com data de publicação nos últimos 10 anos, excluindo-se aqueles que não utilizassem exercícios físicos ou técnicas de fisioterapia. Quanto à medida de resultados, incluímos aqueles que consideraram mineralização óssea, formação óssea e reabsorção óssea. Os estudos deveriam ter sido publicados antes ou até fevereiro 2021, sem delimitação de local de publicação e idiomas, todos foram traduzidos quando necessário e possível. Foram considerados inelegíveis estudos com intervenções pouco claras, mal descritas ou inadequadas, estudos de revisão de literatura e metanálise, estudos transversais e carta ao editor, além daqueles publicados apenas em forma de resumo.

### **Fontes de informação**

Foram consultadas as seguintes bases de dados bibliográficos específicas em Ciências da Saúde: PubMed, PEDro, Medline, Embase, Cochrane e Lilacs. A plataforma utilizada para acessar essas bases de dados foi o Portal de Periódicos da Capes por meio de acesso remoto através da Comunidade Acadêmica Federada (CAFe). Listas de referências citadas em revisões sistemáticas sobre tópicos semelhantes foram examinadas manualmente (2; 4; 8; 13). A busca foi realizada entre os meses de abril e julho de 2021.

### **Estratégias de busca**

Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) foram utilizados para identificar e refinar as palavras-chaves e a busca foi estruturada na forma PICOS, acrônimo para *population, intervention, comparison, outcomes, and study*. Para **P** (*população-alvo*) definimos “osteopenia”, “síndromes”, “prematuros” e “pediatria” (*osteopenia; metabolic bone disease; syndrome; preterm infants; pediatrics*); para **I** (*intervenção*) utilizamos “exercício físico”, “fisioterapia” e “reabilitação” (*physical therapy, physiotherapy, exercise, rehabilitation*); não usamos **C** (*controle*); para **O** (*desfecho*) aplicamos “densidade mineral óssea” e “formação

óssea” (*bone formation, bone density*); e para **S** (*tipos de estudo*) priorizamos “ensaios clínicos randomizados”. Termos semelhantes foram combinados usando o operador “OR”, e para descritores que se adicionavam foi utilizado o operador “AND”. Os filtros utilizados para refinar as buscas foram os de desenho de estudo e ano de publicação (últimos 10 anos), como previsto nos critérios de inclusão.

### **Seleção dos estudos**

Duas examinadoras realizaram o processo de elegibilidade de maneira independente e cega, e os desacordos foram resolvidos por consenso. Uma vez que as buscas foram finalizadas, as referências duplicadas foram eliminadas; em seguida, com base nos títulos e posteriormente nos resumos, apenas os estudos potencialmente elegíveis foram selecionados para avaliação na íntegra.

### **Avaliação da qualidade metodológica**

A avaliação da qualidade metodológica dos artigos incluídos no estudo foi realizada pela escala PEDro, assinalando-se a pontuação obtida que vai de 0 a 10 pontos, que considera um artigo de boa qualidade a partir da nota 7. Essa escala avalia as seguintes características dos estudos: distribuição aleatória dos sujeitos, alocação secreta, características de linha de base homogêneas, cegamento de todos os sujeitos, cegamento dos terapeutas, cegamento dos avaliadores, mensurações de resultado-chave medidas em mais de 85% da população, análise por intenção de tratar, comparações estatísticas intergrupos e apresentação de medidas de precisão e de variabilidade. As avaliações foram feitas por dois avaliadores que avaliaram todos os artigos, e, quando houve divergência, a nota foi discutida e esclarecida.

### **Dados coletados**

Duas pesquisadoras participaram das coletas de dados de forma independente e cega, e as divergências foram resolvidas por consenso. Uma ficha clínica de extração de dados foi elaborada pelas pesquisadoras (Apêndice A) com base nas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (14). Portanto, para cada ensaio incluído, as seguintes informações foram coletadas: tipo de estudo e ano de publicação; características metodológicas, como esquema de cegamento, tempo de seguimento; características da população do ensaio, juntamente com os

critérios de inclusão e exclusão específicos; número de participantes em cada grupo e número de perdas por braço; descrição da intervenção, incluindo tipo, duração e frequência, tanto no grupo controle (GC) quanto no grupo experimental (GE); desfechos investigados com seus respectivos critérios de diagnósticos e unidades de medidas; resultados obtidos para cada desfecho.

### **Riscos de viés**

Após seleção e leitura, os ensaios foram qualificados quanto à metodologia por meio da escala PEDro (15), as informações e instruções da escala foram colocadas em uma planilha eletrônica (Apêndice B) previamente preparada, contendo os itens a serem avaliados. Já a escala Cochrane ROB-2 (16) foi utilizada para determinar o risco de viés de cada estudo (Anexo C); o *software* Review Manager (RevMan) versão 5.4.1 para computador, desenvolvido pela Cochrane, foi usado para auxiliar na análise. Uma vez que os estudos foram lidos, as avaliações foram realizadas por dois pesquisadores de forma independente, e as discrepâncias foram resolvidas por consenso.

### **Medidas de efeito**

A análise estatística foi feita utilizando o *software* RevMan 5.4.1. Os resultados buscados eram do tipo contínuo, já que as medidas poderiam tomar quaisquer valores inteiros ou fracionados, e foram analisados utilizando-se a diferença média ponderada, já que as unidades de mensuração não eram as mesmas para todos os estudos, e intervalo de confiança de 95% foi relatado para todas as estimativas.

### **Elegibilidade dos estudos para metanálise**

Foram considerados elegíveis os estudos com qualidade metodológica alta, portanto com nota PEDro  $\geq 7$  pontos, e menor risco de viés. Além disso, estudos que não tinham os dados necessários de forma clara não foram incluídos. Utilizamos o gráfico Forest Plot para estruturar os dados e uma tabela organizada por ordem alfabética, que dispunha de número de participantes por grupo de cada estudo (N), desvio-padrão e média, além de peso individual de cada estudo, média ponderada individual e geral, medidas de heterogeneidade e efeito geral.

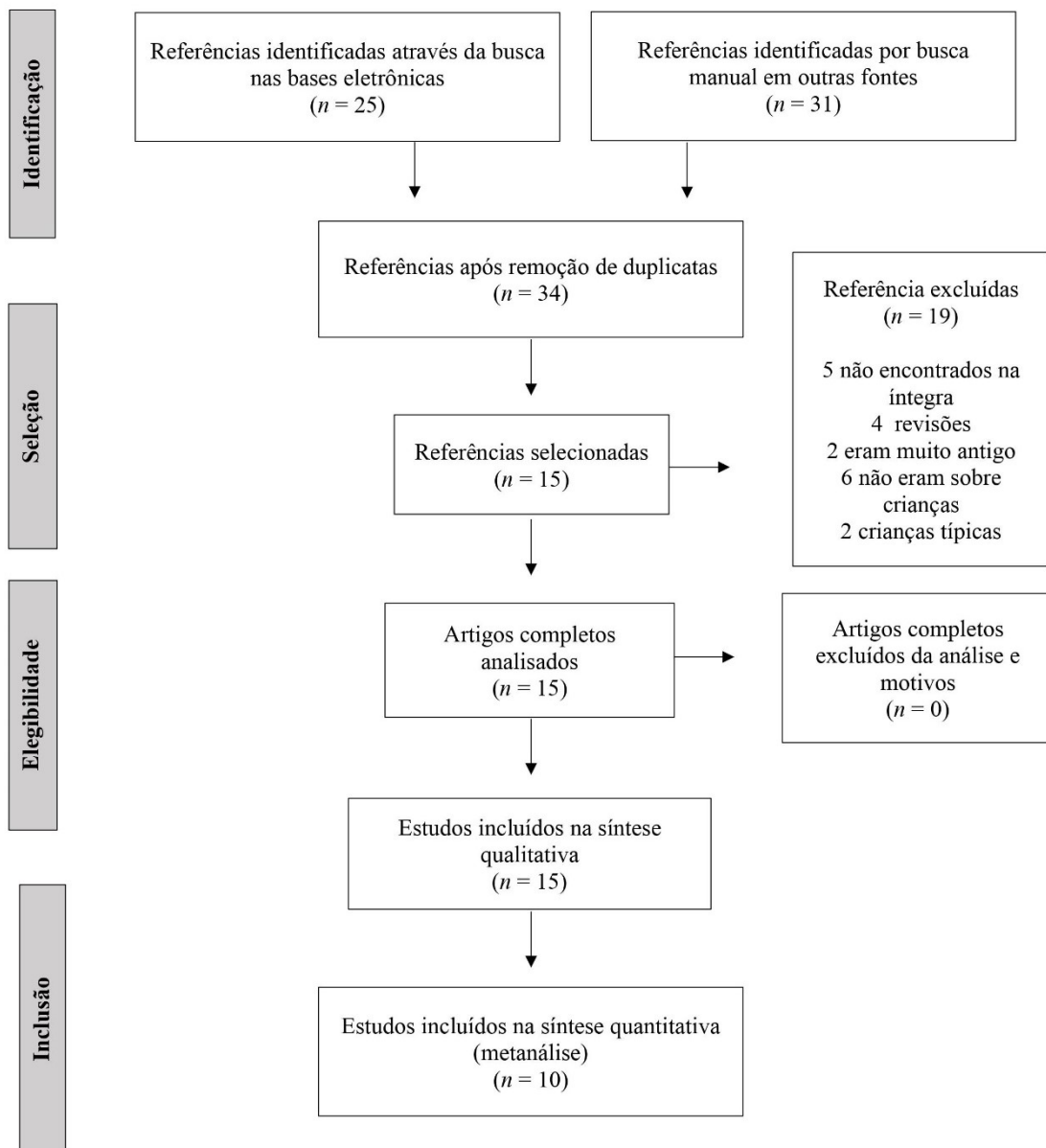
Utilizamos metanálise no modelo de efeitos aleatórios, já que os estudos diferiam em sua metodologia, e o peso dos estudos foi calculado por meio de variância inversa, ou seja, quanto maior a variabilidade, menor a participação do estudo na conclusão final. Examinamos a heterogeneidade entre os ensaios, inspecionando o Forest Plot e o quantificador de heterogeneidade  $I^2$ .

## RESULTADOS

### Seleção dos estudos

No total foram incluídos 15 estudos nesta revisão, tendo sido excluídos 19 artigos devido ao fato de estarem fora do critério de data de publicação, não terem o texto na íntegra facilmente disponível, não apresentarem crianças como público-alvo e serem revisões. (Figura 1)

**Figura 1** – Relação da seleção dos estudos



## Características dos estudos

Todos os estudos eram ensaios clínicos randomizados que incluíam um grupo controle e um grupo intervenção, exceto três, que possuíam dois ou mais grupos de intervenção. A maior parte possuía nota alta de qualidade baseado na escala PEDro. Os estudos sobre prematuros iniciaram as intervenções a partir de 26 semanas de idade gestacional, e aqueles que abordavam crianças com Síndrome de Down, a partir dos 7 anos de idade. (Figura 2)

**Figura 2** – Relação de características dos participantes e da metodologia de cada estudo

Estudos	Características dos participantes				Desenho	Característica do estudo	
	GE	GC	Idade	População		PEDro	ROB-2
VIGNOCHI et al., 2012	15	15	nm	Prematuros ≤ 35 IG	ECR	8/10	Algumas preocupações
ALY et al., 2004	15	15	2 sem.	Prematuros ≤ 35 IG	ECR	8/10	Algumas preocupações
NEMET et al., 2002	12	12	nm	Prematuros	ECR	7/10	Algumas preocupações
SHAW et al., 2018	26	24	nm	Prematuros	ECR	8/10	Algumas preocupações
ERDEM et al., 2014	14	14	≤ 3 dias	Prematuros 26 a 36 IG	ECR	8/10	Algumas preocupações
CHEN et al., 2010	8	8	1 sem.	Prematuros	ECR	7/10	Algumas preocupações
TOSUN et al., 2011	20	20	≤ 3 dias	Prematuros 26 a 36 IG	ECR	8/10	Algumas preocupações
LITMANOVITZ et al., 2016	12 GE1 13 GE2	11	≤ 2 dias	Prematuros	ECR	8/10	Algumas preocupações
HALEY et al., 2012	20	20	nm	Prematuros 29 a 36 IG	ECR	7/10	Algumas preocupações
SEZER et al., 2020	12	12	nm	Prematuros 28 a 32 IG	ECR	7/10	Algumas preocupações
MOYER-MILEUR et al., 2000	16	16	nm	Prematuros 26 a 32 IG	ECR	7/10	Algumas preocupações
VIGNOCHI et al., 2008	15	14	nm	Prematuros 26 a 34 IG	ECR	8/10	Algumas preocupações
GONZÁLEZ-AGÜERO et al., 2012	14	14	10 a 19 anos	Síndrome de Down	ECR	8/10	Algumas preocupações
REZA et al., 2013	nm	nm	7 a 12 anos	Síndrome de Down	ECR	5/10	Muitas preocupações
MATUTE-LLORENTE et al., 2015	13	13	12 a 18 anos	Síndrome de Down	ECR	5/10	Muitas preocupações

IG: idade gestacional; ECR: ensaio clínico randomizado; NM: não mencionado; GE1: grupo exercício 1; GE2: grupo exercício 2.

## Participantes

A população total analisada em todos os estudos foi de 481 indivíduos, dos quais 225 pertencem ao grupo exercício (GE) e 208 ao grupo controle (GC). Para nossa contagem do número de indivíduos no GE e no GC não foi levado em consideração o estudo de Reza *et al.* (17), pois o mesmo não apresentou a quantidade específica de participantes que foram distribuídos por grupos, identificando apenas o número total de indivíduos. (Figura 2).

Em relação aos estudos com prematuros, 2 dos ensaios, Litmanovitz *et al.* (18) e Moyer-Mileur *et al.* (19), incluíram dois grupos experimentais. Nos estudos, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre sexo, idade gestacional, peso ou altura no início do estudo, ou nos valores iniciais das medidas de desfecho principais. A idade gestacional variou de 26 a 36 semanas; o peso ao nascer, de 900 g a 1.900 g; e altura, de 30 cm a 43 cm.

Em todos os estudos, como critério de inclusão, os autores consideraram que os bebês estavam clinicamente estáveis. Em dez, especificaram que os pacientes deveriam apresentar nutrição enteral completa (ingestão de 100 a 120 Kcal/kg/dia), e cinco especificaram uma contribuição nutricional semelhante entre todos os participantes. Da mesma forma, todos os estudos exigiram que os participantes não tivessem complicações de saúde.

Em relação à população Síndrome de Down também não foram encontradas diferenças estatísticas significantes entre sexo, peso, idade ou altura no início do estudo, ou nas medidas iniciais de desfecho primário. A idade das crianças variou de 7 a 19 anos; o peso, de 40,1 kg a 49,3 kg; e altura, de 141,9 cm a 148,8 cm. Ressaltando que o estudo Matute-Llorente *et al.* (20) comparou um grupo de crianças SD com o de crianças típicas. Em relação a dieta e exercício, em todos os estudos foi recomendado que elas seguissem com o que era antes da intervenção. Da mesma forma que os estudos em prematuro, esses exigiram que os participantes não tivessem complicações de saúde.

## Características das intervenções

Em relação aos estudos sobre prematuros, 9 basearam as intervenções no protocolo de Moyer-Mileur, em que alguns modificaram tempo e frequência, dois realizaram movimentos passivos de flexão e extensão associado ao movimento de compressão nas articulações (dentre esses, um acrescentou a massagem em todo o corpo do prematuro). Entre os estudos envolvendo crianças com Síndrome de Down, as intervenções foram diferentes entre todos. O estudo que observou o efeito do exercício físico nessas crianças durante 21 semanas realizou uma

intervenção baseada em um circuito de atividades que compreendia saltos, flexões na parede, ginástica com bandas elásticas (contendo resistência) e exercícios com bolas medicinais. Já no que teve em sua intervenção a implementação de cálcio introduzido no leite de vaca, foram realizados exercícios de levantamento de peso. Por fim, no estudo envolvendo a plataforma vibratória, os participantes se exercitaram estando sobre ela, e um dos exercícios citados foi o agachamento. (Figura 3)

### **Medidas de desfecho**

De todos os estudos analisados por esta revisão, 9 utilizaram marcadores bioquímicos como medida de desfecho; 7, ultrassom (SOS); 5, densitometria óssea (DMO) ou *dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA); e 9 compararam medidas antropométricas, como peso e altura. Os marcadores bioquímicos de formação óssea observados nos ensaios foram: fosfatase alcalina osteoespecífica (BSAP/BAP); peptídeo carboxiterminal do pró-colágeno tipo I (PICP); hormônio paratireóideo (PTH); fosfatase alcalina (ALP); fator de crescimento da insulina tipo I (IGF-1); fragmento médio de osteocalcina urinária (U-mid OC). Os marcadores de reabsorção foram: telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I (ICTP); piridinolina (Pyd); desoxipiridinolina (DPD); Cálcio (Ca). A melhora na formação e na qualidade ósseas foram determinadas pelo aumento dos marcadores de formação e redução dos marcadores de reabsorção. (Figura 3)

### **Resultados individuais**

No que se refere ao uso de ultrassom ou DEXA, dos 12 estudos que os utilizaram como medida de formação óssea, apenas Shaw *et al.* (21) não encontraram diferenças significativas entre o grupo exercício e o grupo controle quanto ao desenvolvimento ósseo. O estudo de Matute-Llorente (20) relatou que o grupo com crianças típicas teve melhores resultados em relação ao grupo com crianças SD, mas todos os outros estudos que abordaram lactentes prematuros – Erdem *et al.* (12), Chen *et al.* (22), Tosun *et al.* (23), Litmanovitz *et al.* (18), Haley *et al.* (24), Sezer *et al.* (25), Moyer-Mileur *et al.* (19), Vignochi *et al.* (26), González-Agüero *et al.* (27) e Reza *et al.* (17) – também encontraram diferenças estatisticamente significantes pós intervenção na medida de formação óssea. Lactentes, crianças e adolescentes pertencentes ao grupo de exercício físico mostraram diferenças estatisticamente significativas

em 6 dos 7 estudos com ultrassom (85,71%) e em todos os 5 realizados com densitometria óssea (100%).

Nos ensaios que usaram os marcadores bioquímicos de formação óssea, 3 encontraram diferença no BSAP (28; 29; 26), 2 encontraram diferenças a favor do grupo intervenção nas medidas de PICP (19; 30) e nenhum identificou diferenças em ALP. Em relação aos biomarcadores de reabsorção óssea, foi encontrada redução significativa do DPD (29); somente Aly *et al.* (30) relataram diferença favorável ao grupo intervenção nas medidas de cálcio, e apenas dois estudos não encontraram diferenças em nenhum marcador (21; 19). Os lactentes nos grupos experimentais apresentaram diferenças estatisticamente significativas em pelo menos um dos biomarcadores de formação óssea em 6 dos 8 estudos (75%) e em 4 dos 7 estudos (57,14%) com marcadores de reabsorção óssea.

Em relação às medidas antropométricas, dos 5 estudos que compararam circunferência da cabeça, nenhum encontrou diferenças entre os grupos; apenas 3 dos 9 (33,33%) ensaios que compararam relataram diferença nas medidas de peso a favor do grupo intervenção. (Figura 3)

Figura 3- Características das intervenções e seus resultados

Estudos	INTERVENÇÃO						RESULTADO	
	GE	GC	Intensidade	Frequência semanal	Tempo de segmento	Aplicador	Medidas de Desfecho	Comparação
VIGNOCHI et al., 2012	Movimentos passivos de flexão e extensão + compressão suave da articulação ao final de cada movimento	NM	10 rep. por articulação (punho, cotovelo, ombro, tornozelo, joelho e quadril) +/- 15 minutos	5x	Até atingir 2000g GC: 25,87 dias GE: 24,73 dias	Fisioterapeuta	BAP DPD Cálcio PTH	E > C E < C E = C E = C
ALY et al., 2004	Movimentos de flexão/extensão associado com compressão suave nas articulações + massagem por todo o corpo	NM	5 rep. por articulação (punho, cotovelo, ombro, tornozelo, joelho e quadril) + 1 minuto de massagem		Até atingir 1.800 kg	Não deixa claro	PICP ALP Pyd PITH Cálcio	E > C E = C E = C E > C E > C
NEMET et al., 2002	Flexão/extensão com resistência passiva nas extremidades (baseado no protocolo MOYER-MILEUR)	Cuidados rotineiros	5 rep. por articulação (punho, cotovelo, ombro, quadril, joelho e tornozelo)	5x	4 semanas	Não deixa claro	BSAP PICP ICTP Peso	E > C E = C E < C E > C
SHAW et al., 2018	Flexão /extensão com resistência passiva nas extremidades (baseado no protocolo MOYER-MILEUR)	Apenas com cuidados habituais	5 rep. por articulação (punho, cotovelo, ombro, quadril, joelho e tornozelo) 10 a 15 min		Até 40 semanas (pós-menstrual)	Fisioterapeuta	SOS (US) ALP Cálcio Peso Comprimento Circunferência da Cabeça	E = C E = C E = C E = C E = C E = C
ERDEM et al., 2014	Flexão /extensão com resistência passiva nas extremidades (baseado no protocolo MOYER-MILEUR)	Apenas com cuidados habituais	5 a 8 rep. por articulação (punho, cotovelo, ombro, quadril, joelho e tornozelo)	5x	4 semanas	Não deixa claro	SOS (US) IGF-1 Peso	E > C E > C E > C
CHEN et al., 2010	Flexão /extensão com resistência passiva nas extremidades (baseado no protocolo MOYER-MILEUR)	Apenas com cuidados habituais	10 min (punho, cotovelo, ombro, tornozelo, joelho e quadril)	5x	4 semanas	Enfermeiro	SOS (US): Sem 2 Sem 4 Sem 6 Sem 8 ALP PICP Peso	E = C E = C E > C E > C E = C E = C E = C

Estudos	INTERVENÇÃO						RESULTADO	
	GE	GC	Intensidade	Frequência semanal	Tempo de segmento	Aplicador	Medidas de Desfecho	Comparação
TOSUN et al., 2011	Flexão /extensão com resistência passiva nas extremidades (baseado no protocolo MOYER-MILEUR)	Apenas com cuidados habituais	5 a 8 rep. por articulação (punho, cotovelo, ombro, quadril, joelho e tornozelo)	5x	4 semanas	<i>Não deixa claro</i>	SOS (US) Peso Comprimento Circunferência da cabeça	E > C E = C E = C E = C
LITMANOVITZ et al., 2016	Flexão /extensão com resistência passiva nas extremidades (baseado no protocolo MOYER-MILEUR)	Apenas com cuidados habituais	5 rep. por articulação (punho, cotovelo, ombro, quadril, joelho e tornozelo) 10 min/dia	5x (GE1: 1x/dia; GE2: 2x/dia)	4 semanas	Enfermeiro e Mães	SOS (US): sem 2 sem 4 Peso Comprimento Circunferência da cabeça	E1 > E2 > C E1 > C E = C E = C E = C
HALEY et al., 2012	Estimulação tátil/ cinestésica De acordo com protocolo Infant Massage USA	Em DD Sem estimulação e movimento cinestésico, 20 min	20 min/dia	6x	15 dias	Massagista licenciado	SOS (US) Pyd Dpd U- mind oc	E > C E = C E = C E > C
SEZER et al., 2020	Flexão /extensão com resistência passiva nas extremidades (baseado no protocolo MOYER-MILEUR)	Rotina Clínica padrão	5 a 8 rep. por articulação (punho, cotovelo, ombro, quadril, joelho e tornozelo) 7-10 min	*1x dia	30 dias	<i>Não deixa claro</i>	US Cortisol Peso Comprimento Circunferência da cabeça	E > C E = C E = C E = C E = C
MOYER-MILEUR et al., 2000	Flexão /extensão com resistência passiva nas extremidades (baseado no protocolo MOYER-MILEUR)	Estimulação tátil (sem atividades de ADM)	5 a 8 rep. por articulação (punho, cotovelo, ombro, quadril, joelho e tornozelo) 5-10 min		Até atingir 2.000 Kg GE: 26,8 dias GC: 23,8 dias	Terapeuta ocupacional	DEXA Pyd PICP Peso Comprimento	E > C E = C E > C E > C E = C
VIGNOCHI et al., 2008	Flexão /extensão com resistência passiva nas extremidades (baseado no protocolo MOYER-MILEUR)	Cuidados rotineiros	10 rep. por articulação (punho, cotovelo, ombro, quadril, joelho e tornozelo) 15 min	5x	Até a alta hospitalar GE: 24,7 dias GC: 25,5 dias	Fisioterapeuta	DEXA BSAP Pyd Cálcio Peso	E > C E > C E < C E = C E > C E = C

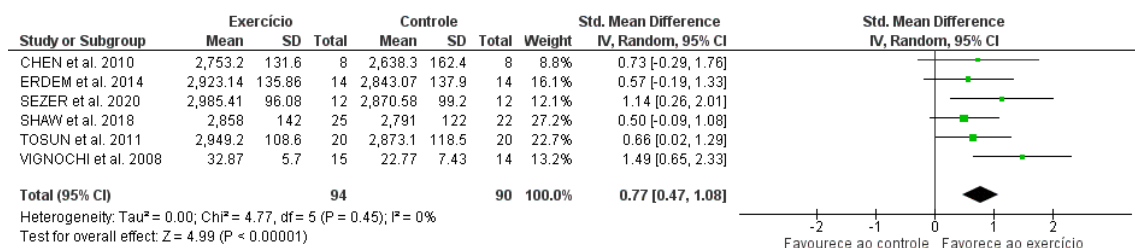
Estudos	INTERVENÇÃO						RESULTADO	
	GE	GC	Intensidade	Frequência semanal	Tempo de segmento	Aplicador	Medidas de Desfecho	Comparação
							Comprimento Circunferência da cabeça	E = C
GONZÁLEZ- AGÜERO <i>et al.</i> , 2012	Exercícios (5 min aquecimento, 10-15 exercícios, 5 min relaxamento)	NM	25 min/dia	2x	21 semanas	<i>Não deixa claro</i>	CMO total CMO lombar CMO quadril E	E > C E > C E > C
REZA <i>et al.</i> , 2013	Exercícios com levantamento de peso + Implementação de 200 mg de Ca Somente implementação de Ca Somente exercício	NM	45 min/dia	3x	4 meses	Educador físico	DMO	(Ca + Exerc.) > (Exerc.) > (Ca)
MATUTE- LLORENTE <i>et al.</i> , 2015	Plataforma vibratória (f: 25 a 30 Hz)	Plataforma vibratória (f: 25 a 30 Hz)	10 repetições (30-60 segs)	3x	20 sem.	<i>Não deixa claro</i>	CMO DMO	SD < T SD < T

NM: não mencionado; CMO: conteúdo mineral ósseo; DMO: densidade mineral óssea; DD: decúbito dorsal; SOS: velocidade do som; US: ultrassom; Ca: cálcio.

## Metanálise

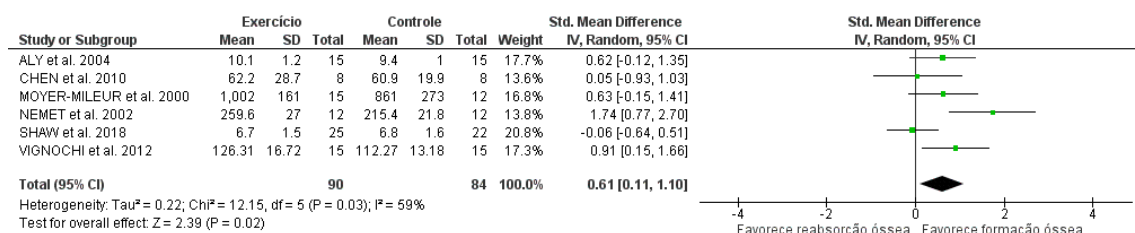
Para todos os desfechos e gráficos apresentados, os estudos incluídos apresentaram comparação entre grupo controle e apenas um grupo intervenção. Todos relataram algum tipo de preocupação quanto aos riscos de viés, e as maiores preocupações se encontraram nos esquemas de cegamento; entretanto, todos apresentaram escore na PEDro acima de 7.

**Gráfico 1 – Mensuração de formação óssea pela velocidade do som tibial (SOS)**

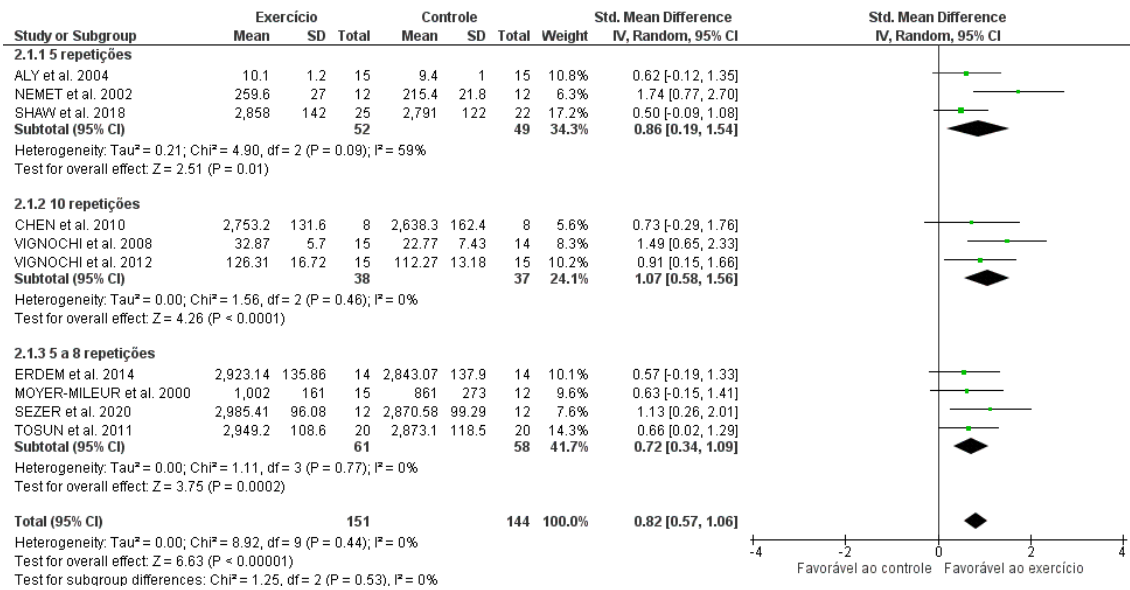


Encontraram-se diferenças estatisticamente significantes, com diferença média total de 0.77 (variando entre 0.47 e 1.08), sendo os estudos de Sezer *et al.* (25) (N = 24) e Tosun *et al.* (23) (N = 40) os que encontraram as maiores diferenças, respectivamente 1.14 e 1.49, com intervalo de confiança de 95%, favoráveis ao grupo intervenção.

**Gráfico 2 – Medidas de formação óssea dadas por marcadores bioquímicos de formação**



Em relação aos marcadores de formação óssea, a diferença média total foi de 0.61, variando entre 0.11 e 1.10, com intervalo de confiança de 95%, favorável ao grupo intervenção. Os estudos que encontraram maior diferença foram os de Vignochi *et al.* (26) (N = 30) e Nemet *et al.* (28) (N = 24), respectivamente 0.91 e 1.74.

**Gráfico 3** – Comparação entre as intensidades do protocolo Moyer-Mileur *et al.*

Comparando o ponto de maior divergência – a intensidade dos exercícios – no protocolo de Moyer-Mileur *et al.*, que foi o mais utilizado entre os estudos de prematuros, encontramos que, acima de 5 repetições, são observadas diferenças estatisticamente significantes. Com apenas 5 repetições, a diferença média encontrada foi de 0.78, com intervalo de confiança de 95%, relatando-se não haver diferenças significantes, possuindo uma heterogeneidade de 66% (I<sup>2</sup>). Já os estudos que utilizaram mais de 5 repetições mostraram diferença média de 1.07 e 0.72, respectivamente, para 10 repetições e 5 a 8 repetições, com intervalo de confiança de 95% e heterogeneidade de 0% (I<sup>2</sup>). De forma geral, os estudos que utilizaram o método Moyer-Mileur *et al.* tiveram achados estatisticamente relevantes, com diferença média de 0.80, variando entre 0.54 e 1.05, com intervalo de confiança de 95% e heterogeneidade de 11% (I<sup>2</sup>).

## DISCUSSÃO

No que diz respeito às características da população, os estudos de PT coincidiram de forma geral em critérios de inclusão e exclusão. Como abordado no segmento anterior, os bebês tinham que estar em um quadro estável e foram excluídos aqueles que possuíam patologias, afecções neurológicas, entre outros. Em relação aos estudos de SD, foram incluídos os indivíduos saudáveis e liberados pelo cardiologista, sendo que um dos três estudos comparou crianças SD com crianças típicas. A idade dos indivíduos foi variável, e, devido à escassez de estudos sobre o tema, tivemos que considerar os ensaios que incluíram adolescentes de até 19 anos.

Grande parte dos estudos com prematuros utilizou a mobilização passiva com compressão articular apresentada por Moyer-Mileur *et al.*, entretanto distinguiam quanto a intensidade e frequência da intervenção, período de aplicação, grupo controle e profissional que realizava a terapia. A administração de um placebo no GC poderia ser útil para eliminar viés e possíveis efeitos oriundos de qualquer outra interação, uma vez que esses bebês ficavam muito tempo na incubadora. Em relação a frequência e intensidade, segundo alguns resultados, foi observado que quanto maiores as variáveis supracitadas, melhores seriam os efeitos encontrados. Acerca do tempo de tratamento, os estudos realizados até a alta hospitalar e os de até 4 quatro semanas encontraram efeitos similares. O único que se difere é o de Shaw *et al.* (21) onde o tempo de tratamento perdurou até os prematuros completarem 40 semanas de idade gestacional, entretanto o resultado não mostrou nenhuma diferença nas unidades de medidas entre os grupos GE e GC. As intervenções na população de SD foram bastante variadas, quando comparadas com as intervenções em PT, os estudos de Gonzalez-Aguero *et al* (27) e Reza *et al.* (17) com protocolos de exercícios físicos diversificados e exercícios de impacto, enquanto que Matute-Llorente *et al.* (20) utilizou plataforma vibratória. Essa divergência em relação à frequência, tipo e intensidade dos exercícios, ou seja, protocolos sem padronização, dificultam a replicabilidade e confiabilidade de quais exercícios são mais adequados para o tratamento em crianças com SD e osteopenia. Quanto ao protocolo utilizado, Moyer-Mileur *et al.* na maior parte dos artigos, é questionável se não há outras técnicas a serem aplicadas e estudadas, ficando a sugestão para estudos futuros ampliarem os tratamentos dentro do escopo da fisioterapia e acompanharem os PT após a alta hospitalar de forma ambulatorial, voltados para as doenças osteometabólicas.

Em relação ao tempo de início das intervenções, é notória a discrepância que ocorre entre as populações, visto que nos PT iniciaram as intervenções ainda no hospital enquanto para

as crianças com SD o início foi tardio a partir dos 7 anos de idade, sugerindo que futuros estudos apliquem intervenções de forma mais precoce nessas crianças, pois isto pode gerar impacto nos resultados obtidos. Em contrapartida, a de tempo de efeito dos tratamentos foi realizado a curto prazo, sendo que, na área científica, é de comum acordo a importância de estudos com maior tempo de acompanhamento para comprovação de causa e efeito, demandando, assim, futuros estudos que acompanhem os resultados a longo prazo, para verificar a duração dos efeitos do tratamento.

Não obstante, outra diferença importante observada durante a análise dos artigos foi que os profissionais da saúde responsáveis pela aplicação da intervenção variavam de estudo para estudo. No estudo de Shaw *et al.* (21) foi identificado que o fisioterapeuta ensinou o processo de intervenção para outro profissional da saúde e para os responsáveis pelas crianças. O protocolo utilizado pelos autores pode apresentar fragilidade uma vez que é possível que os participantes da intervenção não tenham compreendido de forma clara ou não realizaram na frequência estabelecida. O protocolo não constava o número de repetições, o pesquisador principal e cinco enfermeiras foram treinados por um fisioterapeuta qualificado, em seguida o pesquisador repassou o treinamento às mães que começaram a aplicar o exercício após uma semana de intervenção dos especialistas, sob supervisão a supervisão destes. Após a alta deram continuidade em casa recebendo vídeos padronizados dos exercícios foram solicitadas a realizar registro diário da intervenção em uma folha fornecida pelos profissionais.

De forma geral, a maior divergência observada foi em relação aos testes realizados para avaliação (biomarcadores ósseos, densitometria ou ultrassom), não havendo consenso sobre quais testes e parâmetros utilizar para verificar os efeitos ósseos, salientando a falta de dados padronizados e ensaios clínicos tanto para PT quanto para SD. Considerando-se que grande parte dos estudos analisados são semelhantes em técnica, mas possuem medidas diferentes de avaliação, a normalização dos resultados é fraca; ainda assim, é possível salientar que, independentemente da média utilizada, o exercício físico tem impacto na qualidade óssea. Quanto à avaliação dessas medidas, Chen *et al.* (22) e Litmanovitz *et al.* (18) foram os únicos estudos que fizeram a avaliação no início, no meio e no fim das intervenções, possibilitando saber em qual momento as mudanças ocorreram, enquanto os outros autores realizaram a avaliação apenas no início e no final das intervenções, não identificando, assim, o período de mudanças, trazendo a indicação da avaliação durante a aplicação de protocolo.

De forma geral, a maior parte dos estudos relatou que as intervenções aumentaram o conteúdo ósseo, através de melhorias na densitometria óssea, aumento dos marcadores bioquímicos de formação óssea e redução dos marcadores de reabsorção óssea. É sabido que a

DMO é o padrão ouro para avaliação óssea, entretanto não podemos descartar os achados quanto aos biomarcadores, que também apontaram resultados estatisticamente significantes favoráveis ao grupo intervenção.

Com exceção de Nemet *et al.* (28), Shawn *et al.* (21), Moyer-Mileur *et al.* (19) e Vignochi *et al.* (26), que encontraram diferenças no peso dos participantes pós-intervenção favoráveis ao GE, nenhum outro estudo relatou essas diferenças. Portanto, possivelmente o exercício com objetivo de formação óssea não interfere nas medidas antropométricas, e o contrário também não acontece.

Os estudos divergiram em termos de qualidade metodológica, contudo observou-se que ensaios com melhor metodologia e menor riscos de viés coincidem com os outros de qualidade inferior no quesito resultados, ou seja, independentemente da qualidade, todos chegaram à mesma conclusão de que o exercício físico contribui para a formação óssea. É importante ressaltar que mais da metade dos estudos sobre SD apresentaram baixa qualidade metodológica, obtendo nota 5 na escala PEDro, destacando que não fizeram esquema de cegamento em nenhum parâmetro e não relataram a maneira como alocaram os sujeitos, portanto inadequada. Em relação aos estudos de PT, todos perderam ponto no quesito de “cegamento” do terapeuta, mas isso é explicado pela natureza da intervenção, com exceção de Nemet *et al.* (28) e Chen *et al.* (22), que não “cegaram” os avaliadores, todos os outros o fizeram; quanto ao “cegamento” do paciente, todos atenderam a esse quesito, dada a população do estudo.

Com exceção de Haley *et al.* (24), Sezer *et al.* (25), Moyer-Mileur *et al.* (19), Vignochi *et al.* (26) e González-Agüero *et al.* (27), que não relataram ou não fizeram análise por intenção de tratar, todos apresentaram esse quesito, que é um importante controle de viés. Os estudos de Vignochi *et al.* (29), Aly *et al.* (30), González-Agüero *et al.* (27) e Reza *et al.* (17) não relataram o que foi feito com o grupo controle, o que prejudica o controle de viés, já que o GC favorece o descarte da influência de outros fatores no experimento. Além de serem importantes no quesito viés, a falta ou inadequação desses fatores dificulta a replicação do protocolo na prática clínica, uma vez que não há consenso entre eles.

O uso da escala PEDro e da escala ROB-2 possibilitou a esta revisão encontrar informações de extrema importância sobre a qualidade metodológica e riscos de viés nos artigos analisados, favorecendo uma análise quantitativa e visual desses parâmetros.

***Implicações para a prática clínica:*** para prematuros dois procedimentos estão sendo utilizados: mobilização passiva com compressão e estimulação tátil e cinestésica. O primeiro é o mais utilizado, e, apesar de não haver um consenso, a intensidade de 10 repetições em todas

as articulações 5 vezes na semana durante 4 meses parece favorecer a formação óssea a curto prazo.

Em relação ao SD, não encontramos um consenso de atividade, frequência ou intensidade, o que dificulta a aplicação clínica.

***Implicações para pesquisas futuras:*** É importante verificar outras técnicas de fisioterapia, se são eficazes no tratamento e prevenção das doenças ósseas metabólicas.

Estudos clínicos randomizados com amostra populacional maior e maior homogeneidade, como idade gestacional para prematuros. *Follow-up* e mais avaliações durante o estudo, para determinar quando começaram as mudanças e até quando elas vão. Além disso para futuros estudos, sugerimos a abordagem de mais crianças com outras síndromes e acometimentos que afetem o metabolismo ósseo.

## CONCLUSÃO

As informações e materiais obtidos na presente revisão sugerem que o Moyer-Mileur é a melhor intervenção para a osteopenia em prematuros, contudo o mesmo não foi observado para Síndrome de Down pois não houve padronização de protocolos nos estudos analisados.

### **Pontos fortes e limitações**

Os pontos fortes deste estudo foram estratégia de busca completa, estratégia de avaliação dos estudos bem estabelecida, escalas de avaliação metodológica e viés, conduzida conforme as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews And Meta-Analyses (PRISMA), número relevante de artigos (15) e publicados nos últimos 21 anos (relativamente recentes), o que possibilita uma análise atualizada para o tema. Como limitações relatamos que, inicialmente, para critério de inclusão foi estabelecida uma data de publicação nos últimos 10 anos, mas, durante as buscas, observamos a falta de estudos de qualidade sobre o tema dentro do intervalo, fazendo-se necessária a ampliação deste. Outros artigos podem ter sido publicados no período em que estávamos em análise, podem ter sido publicados apenas em bases de dados locais e não foram incluídos na revisão, além de perdas no processo de busca devido ao limite da pesquisa em termos de linguagem e medidas de resultado.

### **Outras informações**

*Contribuição dos autores:* todos os autores contribuíram para a concepção e *design*, busca, análise e interpretação dos dados e com a redação do manuscrito. Todos os autores leram e concordaram com a versão do manuscrito.

*Financiamento:* este estudo não recebeu financiamentos.

*Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:* não aplicável.

*Conflitos de interesse:* os autores declaram que não possuem interesses que possam influenciar o trabalho relatado no presente artigo.

## **APÊNDICE A – Ficha clínica de extração de dados**

### **FICHA CLÍNICA DE EXTRAÇÃO DE DADOS**

#### **PARTICIPANTES**

- Número total de pacientes randomizado por braço:
- Número de perdas por braço de estudo:
- Idade:
- Sexo:
- Parâmetros clínicos importantes:

#### **INTERVENÇÃO**

- Descrição:

#### **MÉTODOS**

- Tempo de seguimento por braço de tratamento:
- Randomização adequada:
- Alocação sigilosa:
- Esquema de cegamento

**Terapeuta:**

**Participantes:**

**Avaliadores do desfecho:**

- Análise por intenção de tratar:
- Perdas de seguimento:

#### **DESFECHO**

- Definição de cada desfecho investigado com seu respectivo critério diagnóstico:
- Unidade de medida de cada desfecho:

#### **RESULTADOS**

- Para cada desfecho:

### APÊNDICE B – Tabela PEDro

Estudos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
VIGNOCHI et al., 2012	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
ALY et al., 2004	X	X	X	X	X		X	X		X	X
NEMET et al., 2002	X	X	X	X	X			X		X	X
SHAW et al., 2018	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
ERDEM et al., 2014	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
CHEN et al., 2010	X	X	X	X	X			X		X	X
TOSUN et al., 2011	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
LITMANOVITZ et al., 2016	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
HALEY et al., 2012)	X	X	X	X	X		X	X		X	X
SEZER et al., 2020	X	X	X	X	X		X	X		X	X
MOYER-MILEUR et al., 2000	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
VIGNOCHI et al., 2008	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
GONZÁLEZ-AGÜERO et al., 2012	X	X		X				X		X	X
REZA et al., 2013	X			X				X	X	X	X
MATUTE-LLORENTE et al., 2015	X	X		X				X	X	X	X

1- Os critérios de elegibilidade foram especificados; 2- Os sujeitos foram aleatoriamente distribuídos por grupos; 3- A alocação dos sujeitos foi secreta; 4- Inicialmente, os grupos eram semelhantes no que diz respeito aos indicadores de prognóstico mais importantes; 5- Todos os sujeitos participaram de forma cega no estudo; 6- Todos os terapeutas que administraram a terapia fizeram-no de forma cega; 7- Todos os avaliadores que mediram pelo menos um resultado-chave fizeram-no de forma cega; 8- Mensurações de pelo menos um resultado foram obtidas em mais de 85% dos sujeitos inicialmente distribuídos pelo grupo; 9- Todos os sujeitos a partir dos quais se apresentaram mensurações de resultados receberam o tratamento ou a condição de controle conforme a alocação; 10- Os resultados das comparações estatísticas intergrupos foram descritos para pelo menos um resultado-chave; 11- O estudo apresenta tanto medidas de precisão como medidas de variabilidade para pelo menos um resultado-chave.

### APÊNDICE C – Risco de Viés

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ALY et al. 2004	+	-	?	-	+	+	?
CHEN et al. 2010	+	-	?	-	?	+	-
ERDEM et al. 2014	+	?	?	+	+	+	?
GONZÁLEZ-AGÜERO et al. 2012	+	-	-	-	?	+	-
HALEY et al. 2012	+	?	?	+	-	+	-
LITMANOVITZ et al. 2016	+	+	?	+	+	+	+
MATUTE-LLORENTE et al. 2015	+	+	-	-	+	+	+
MOYER-MILEUR et al. 2000	+	?	?	+	+	+	?
NEMET et al. 2002	+	?	?	-	+	+	-
REZA et al. 2013	-	-	-	-	+	+	?
SEZER et al. 2020	+	+	?	+	-	+	-
SHAW et al. 2018	+	+	?	+	+	+	+
TOSUN et al. 2011	+	-	?	-	+	+	?
VIGNOCHI et al. 2008	+	+	?	+	+	+	?
VIGNOCHI et al. 2012	+	+	?	+	+	+	+

Verde: baixo risco de viés; amarelo: algumas dúvidas; vermelho: alto risco de viés.

## REFERÊNCIAS

- 1 CAMPOS, Lúcia M.A.; LIPHAUS, Bernadete L.; SILVA, Clóvis A.A.; PEREIRA, Rosa M.R. Osteoporose na infância e na adolescência. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 79, n. 6, p. 481-488, 2003.
- 2 STALNAKER, Kelsey A.; POSKEY, Gail A. Osteopenia of Prematurity: Does Physical Activity Improve Bone Mineralization in Preterm Infants? **Neonatal network**, Houston, v. 35, n. 2, p. 95-104, 2016. DOI: 10.1891/0730-0832.35.2.95. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27052984/>. Acesso em: 20 de abril de 2021.
- 3 VISWANATHAN, Sreekanth; KHASAWNEH, Wasim; MCNELIS, Kera; DYKSTRA, Carly; AMSTADT, Randi; SUPER, Dennis M.; GROH-WARGO, Sharon; KUMAR, Deepak. Metabolic bone disease: a continued challenge in extremely low birth weight infants. **JPEN**, v. 38, n. 8, p. 982-990, 2014. DOI: 10.1177/0148607113499590. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/256072194\\_Metabolic\\_Bone\\_Disease\\_A\\_Continued\\_Challenge\\_in\\_Extremely\\_Low\\_Birth\\_Weight\\_Infants](https://www.researchgate.net/publication/256072194_Metabolic_Bone_Disease_A_Continued_Challenge_in_Extremely_Low_Birth_Weight_Infants). Acesso em: 16 de junho de 2021.
- 4 ELIAKIM, Alon; LITMANOVITZ, Ita; NEMET, Dan. The Role of Exercise in Prevention and Treatment of Osteopenia of Prematurity: An Update. **Pediatric exercise science**, Kfar-Saba, v. 29, n. 4, p. 450-455, 2017. DOI: 10.1123/pes.2017-0017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28338426/>. Acesso em: 16 de junho de 2021.
- 5 ANGELOPOULOU, N.; MATZIARI, C.; TSIMARAS, V.; SAKADAMIS, A.; SOUFTAS, V.; MANDROUKAS, K. Bone Mineral Density and Muscle Strength in Young Men with Mental Retardation (With and Without Down Syndrome). **Calcified tissue international**, New York, p. 176-180, 2000.
- 6 DUPRE, Corey; WEIDMAN-EVANS, Emily. Musculoskeletal development in patients with Down syndrome. **JAAPA**, v. 30, n. 12, p. 38-40, 2017. DOI: 10.1097/01.JAA.0000526779.77230.79. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29210907/>.
- 7 FERRY, Béatrice; GAVRIS, Mirela; TIFREA, Corina; SERBANOIU, Sorin; POP, Anca-Cristina; BEMBEA, Marius; COURTEIX, Daniel. The bone tissue of children and adolescents with Down syndrome is sensitive to mechanical stress in certain skeletal locations: a 1-year physical training program study. **Research in developmental disabilities**, v. 35, n. 9, p. 2077-2084, 2014. DOI: 10.1016/j.ridd.2014.05.004.
- 8 SCHULZKE, Sven M.; KAEMPFEN, Siree; TRACHSEL, Daniel; PATOLE, Sanjay K. Physical activity programs for promoting bone mineralization and growth in preterm infants. **The Cochrane database of systematic reviews**, Basel, n. 4, CD005387, 2014. DOI: 10.1002/14651858.CD005387.pub3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24752440/>. Acesso em: 20 de abril de 2021.
- 9 RIBEIRO, A. C.; BARBOSA, R. R.; VASCONCELOS, J. W. Exercício físico, densidade mineral óssea e osteoporose. **Rev. Ciênc. Saúde**, São Luís, v. 12, n. 2, p. 122-128, 2010. Acesso em: 20 de Abril de 2021.
- 10 SEGURA, D. C. A.; NASCIMENTO, F. C.; PETROSKI, E. L.; KLEIN, D. FERMINO, D. Relação entre atividade física e osteoporose. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, Umuarama, v. 11, n. 1, p. 51-56, 2007. Acesso em: 20 de Abril de 2021.
- 11 CADORE, Eduardo Lusa; BRENTANO, Michel Arias; KRUEL, Luiz Fernando Martins. Efeitos da atividade física na densidade mineral óssea e na remodelação do tecido ósseo. **Rev Bras Med**

**Esporte**, São Paulo, v. 11, n. 6, p. 373-379, 2005. DOI: 10.1590/S1517-86922005000600013. Acesso em: 20 de abril de 2021.

12 ERDEM, Emine; TOSUN, Öznur; BAYAT, Meral; KORKMAZ, Zübeyde; HALIS, Hülya; GÜNEŞ, Tamer. Daily physical activity in low-risk extremely low birth weight preterm infants: positive impact on bone mineral density and anthropometric measurements. **Journal of bone and mineral metabolism**, Kayseri, v. 33, n. 3, p. 329-334, 2015. DOI: 10.1007/s00774-014-0594-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24866926/>. Acesso em: 16 de junho de 2021.

13 TORRÓ-FERRERO, Galaad; FERNÁNDEZ-REGO, Francisco Javier; GÓMEZ-CONESA, Antonia. Physical Therapy to Prevent Osteopenia in Preterm Infants: A Systematic Review. **Children**, Murcia, v. 8, n. 8, 2021. DOI: 10.3390/children8080664. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34438555/>. Acesso em: 16 de junho de 2021.

14 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA. Diretrizes metodológicas : elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. **Normas e Manuais Técnicos**, Brasília, p. 1-96, 2012. Disponível em: [https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_elaboracao\\_sistemica.pdf](https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistemica.pdf). Acesso em: 25 out. 2021.

15 SHIWA, Sílvia Regina; COSTA, Leonardo Oliveira Pena; COSTA, Luciola da Cunha Menezes; MOSELEY, Anne; HESPANHOL JUNIOR, Luiz Carlos; VENÂNCIO, Roberta; RUGGERO, Cintia; SATO, Tatiana de Oliveira; LOPES, Alexandre Dias. Reproducibility of the Portuguese version of the PEDro Scale. **Cadernos de saúde pública**, v. 27, n. 10, p. 2063-2068, 2011. DOI: 10.1590/S0102-311X2011001000019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/GDSxYhmPNYnFJjXmBcvZBHQ/?lang=en>. Acesso em: 20 de abril de 2021.

16 HIGGINS, Julian P. T.; ALTMAN, Douglas G.; GØTZSCHE, Peter C.; JÜNI, Peter; MOHER, David; OXMAN, Andrew D.; SAVOVIC, Jelena; SCHULZ, Kenneth F.; WEEKS, Laura; STERNE, Jonathan A. C. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, v. 343, d5928, 2011. DOI: 10.1136/bmj.d5928. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928>. Acesso em: 20 de abril de 2021.

17 REZA, Sharif Mohammad; RASOOL, Hemayattalab; MANSOUR, Sayyah; ABDOLLAH, Hemayattalab. Effects of calcium and training on the development of bone density in children with Down syndrome. **Research in developmental disabilities**, Tehran, v. 34, n. 12, p. 4304-4309, 2013. DOI: 10.1016/j.ridd.2013.08.037. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24157403/>. Acesso em: 16 de junho de 2021.

18 LITMANOVITZ, Ita; EREZ, Hedva; ELIAKIM, Alon; BAUER-RUSEK, Sofia; ARNON, Shmuel; REGEV, Rivka H.; SIROTA, Gisela; NEMET, Dan. The Effect of Assisted Exercise Frequency on Bone Strength in Very Low Birth Weight Preterm Infants: A Randomized Control Trial. **Calcified tissue international**, New York, v. 99, n. 3, p. 237-242, 2016. DOI: 10.1007/s00223-016-0145-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27142078/>. Acesso em: 16 de junho de 2021.

19 MOYER-MILEUR, L. J.; BRUNSTETTER, V.; MCNAUGHT, T. P.; GILL, G.; CHAN, G. M. Daily physical activity program increases bone mineralization and growth in preterm very low birth weight infants. **Pediatrics**, Salt Lake City, v. 106, n. 5, p. 1088-1092, 2000. DOI: 10.1542/peds.106.5.1088. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11061779/>. Acesso em: 16 de junho de 2021.

20 MATUTE-LLORENTE, A.; GONZÁLEZ-AGÜERO, A.; GÓMEZ-CABELLO, A.; TOUS-FAJARDO, J.; VICENTE-RODRÍGUEZ, G.; CASAJÚS, J. A. Effect of whole-body vibration training on bone mass in adolescents with and without Down syndrome: a randomized controlled trial. **Osteoporosis**

- international**, Barcelona, v. 27, n. 1, p. 181-191, 2016. DOI: 10.1007/s00198-015-3232-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26202487/>. Acesso em: 16 de junho de 2021.
- 21 SHAW, Subhash Chandra; SANKAR, Mari Jeeva; THUKRAL, Anu; NATARAJAN, Chandra Kumar; DEORARI, Ashok K.; PAUL, Vinod K.; AGARWAL, Ramesh. Assisted Physical Exercise for Improving Bone Strength in Preterm Infants Less than 35 Weeks Gestation: A Randomized Controlled Trial. **Indian pediatrics**, India, v. 55, n. 2, p. 115-120, 2018.
- 22 CHEN, Hsiu-Lin; LEE, Chia-Ling; TSENG, Hsing-I; YANG, San-Nan; YANG, Rei-Cheng; JAO, Hsiao-Ching. Assisted exercise improves bone strength in very low birthweight infants by bone quantitative ultrasound. **Journal of paediatrics and child health**, Kaohsiung, v. 46, n. 11, p. 653-659, 2010. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2010.01822.x. Disponível em: <https://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/faenfi/article/view/26147>. Acesso em: 16 de junho de 2021.
- 23 TOSUN, Öznur; BAYAT, Meral; GÜNEŞ, Tamer; ERDEM, Emine. Daily physical activity in low-risk pre-term infants: positive impact on bone strength and mid-upper arm circumference. **Annals of human biology**, Kayseri, v. 38, n. 5, p. 635-639, 2011. DOI: 10.3109/03014460.2011.598187. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21745153/>. Acesso em: 16 de junho de 2021.
- 24 HALEY, S.; BEACHY, J.; IVASKA, K. K.; SLATER, H.; SMITH, S.; MOYER-MILEUR, L. J. Tactile/kinesthetic stimulation (TKS) increases tibial speed of sound and urinary osteocalcin (U-MidOC and unOC) in premature infants (29-32weeks PMA). **Bone**, Salt Lake City, v. 51, n. 4, p. 661-666, 2012. DOI: 10.1016/j.bone.2012.07.016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3434881/>. Acesso em: 16 de junho de 2021.
- 25 SEZER EFE, Yağmur; ERDEM, Emine; GÜNEŞ, Tamer. The Effect of Daily Exercise Program on Bone Mineral Density and Cortisol Level in Preterm Infants with Very Low Birth Weight: A Randomized Controlled Trial. **Journal of pediatric nursing**, Kayseri, v. 51, e6-e12, 2020. DOI: 10.1016/j.pedn.2019.05.021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31285069/>. Acesso em: 16 de junho de 2021.
- 26 VIGNOCHI, C. M.; MIURA, E.; CANANI, L. H. Effects of motor physical therapy on bone mineralization in premature infants: a randomized controlled study. **Journal of perinatology**, Porto Alegre, v. 28, n. 9, p. 624-631, 2008. DOI: 10.1038/jp.2008.60. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/jp200860>. Acesso em: 16 de junho de 2021.
- 27 GONZÁLEZ-AGÜERO, Alejandro; VICENTE-RODRÍGUEZ, Germán; GÓMEZ-CABELLO, Alba; ARA, Ignacio; MORENO, Luis A.; CASAJÚS, José A. A 21-week bone deposition promoting exercise programme increases bone mass in young people with Down syndrome. **Developmental medicine and child neurology**, Zaragoza, v. 54, n. 6, p. 552-556, 2012. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04262.x. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-8749.2012.04262.x>. Acesso em: 16 de junho de 2021.
- 28 NEMET, D.; DOLFIN, T.; LITMANOWITZ, I.; SHAINKIN-KESTENBAUM, R.; LIS, M.; ELIAKIM, A. Evidence for exercise-induced bone formation in premature infants. **International journal of sports medicine**, New York, v. 23, n. 2, p. 82-85, 2002. DOI: 10.1055/s-2002-20134. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11842353/>. Acesso em: 16 de junho de 2021.
- 29 VIGNOCHI, Carine Moraes; SILVEIRA, Rita C.; MIURA, Ernani; CANANI, Luis Henrique Santos; PROCIANOY, Renato S. Physical therapy reduces bone resorption and increases bone formation in preterm infants. **American journal of perinatology**, Porto Alegre, v. 29, n. 8, p. 573-578, 2012. DOI: 10.1055/s-0032-1310520. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22773291/>. Acesso em: 16 de junho de 2021.

30 ALY, Hany; MOUSTAFA, Mohamed F.; HASSANEIN, Sahar M.; MASSARO, An N.; AMER, Hanna A.; PATEL, Kantilal. Physical activity combined with massage improves bone mineralization in premature infants: a randomized trial. **Journal of perinatology**, Washington, DC, v. 24, n. 5, p. 305-309, 2004. DOI: 10.1038/sj.jp.7211083. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15071483/>. Acesso em: 16 de junho de 2021.