



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Instituto de Medicina Social

Daniela Paes Leme Peyneau

**Fatores de risco para ocorrência de restrição do crescimento
extra-uterino de prematuros de muito baixo peso ao nascer**

Rio de Janeiro

2008

Daniela Paes Leme Peyneau

**Fatores de risco para ocorrência de restrição do crescimento
extra-uterino de prematuros de muito baixo peso ao nascer**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde Coletiva ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Orientadora: Prof.^a Dra. Rosely Sichieri

Coorientadora: Prof.^a Dra. Cristina Ortiz Valetre

Rio de Janeiro

2008

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CB-C

P515 Peyneau, Daniela Paes Leme.
Fatores de risco para ocorrência de restrição do crescimento extra-uterino de prematuros de muito baixo peso ao nascer / Daniela Paes Leme Peyneau. – 2008.
80f.

Orientadora: Rosely Sichieri.
Coorientadora: Cristina Ortiz Valete.
Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Desnutrição – Fatores de risco – Brasil – Teses. 2. Prematuros – Crescimento – Teses 3. Recém-nascidos – Peso baixo – Teses.. 4. Recém-nascidos – Nutrição – Teses. I. Sichieri, Rosely. II. Valete, Cristina Ortiz. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. IV. Título.

CDU 613.22:612.648

Autorizo, apenas para fins acadêmico e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Daniela Paes Leme Peyneau

**Fatores de risco para ocorrência de restrição do crescimento
extra-uterino de prematuros de muito baixo peso ao nascer**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde Coletiva ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovado em 31 de março de 2008.

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Rosely Sichieri (Orientadora)
Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof.^a Dra. Cristina Ortiz Sobrinho Valete (Coorientadora)
CCM / UFF

Prof.^a Dra. Claudia Leite Moraes
Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof. Dr. José Luis Muniz Bandeira Duarte
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. José Roberto de Moraes Ramos
Instituto Fernandes Figueira – FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2008

AGRADECIMENTOS

À professora Rosely Sichieri, pela atenção, dedicação, seriedade e competência e por todos os conhecimentos transmitidos com tanta simplicidade e paciência durante os nossos muitos encontros: minha eterna gratidão e admiração.

À amiga e professora Cristina Ortiz, pelo incentivo profissional desde a Residência Médica e pela oportunidade de conhecer e trabalhar na área de Epidemiologia.

À amiga Flavia Oliveira, chefe da UTI neonatal do Hospital Geral de Bonsucesso, pelo carinho, incentivo, compreensão e confiança durante todos estes anos.

À amiga e parceira Patrícia Guimarães que, muitas vezes, trabalhou sozinha no nosso banco de dados da UTI neonatal durante o período deste curso.

À minha grande amiga Flavia por ter aceito o convite para mais um desafio juntas. Com certeza, sozinha seria muito mais difícil!

À minha irmã Fernanda por tantas vezes me “emprestar” nosso Guilherme cheio de gracinhas e travessuras nos dias de maior estresse.

Ao amigo e grande incentivador Antônio, pela atenção e carinho de sempre.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva do Instituto de Medicina Social da Universidade do Rio de Janeiro, em especial à Prof. Claudia Leite com suas sugestões desde o exame de qualificação e também como ledora desta dissertação.

A todos os colegas da Pós-Graduação, pelos momentos agradáveis. Sem vocês as listas de Bioestatística seriam impossíveis!

A minha família pelo eterno apoio e incentivo.

RESUMO

PEYNEAU, Daniela Paes Leme. *Fatores de risco para ocorrência de restrição do crescimento extra-uterino em prematuros de muito baixo peso ao nascer*. 2008. 91fl. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

A desnutrição em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso ao nascer (MBPN) é um fenômeno universal e vem aumentando nas últimas décadas. A restrição do crescimento extra-uterino (RCEU) é um importante indicador do estado nutricional nestes pacientes. O objetivo deste estudo foi identificar os fatores de risco para RCEU durante a internação hospitalar. Foi realizado estudo de coorte retrospectiva que incluiu 188 recém-nascidos MBPN adequados para idade gestacional (AIG), no período de 2002 a 2004. A análise constituiu-se em um modelo de regressão linear longitudinal de efeitos mistos, sendo observada a diferença na taxa de variação do peso para crianças com e sem RCEU na alta hospitalar. Oitenta e sete (46%) dos recém-nascidos incluídos no estudo apresentaram RCEU na alta hospitalar. Influenciaram a taxa de variação do peso ao longo da internação hospitalar: o menor peso ao nascer, sexo masculino, menor Apgar de 5^o minuto, o maior escore CRIB; persistência do canal arterial, doença metabólica óssea, hemorragia intracraniana, displasia broncopulmonar e sepse. O maior tempo em oxigenioterapia, as transfusões sanguíneas, o uso de diurético, o maior tempo para atingir dieta plena e de uso de nutrição parenteral também foram preditores do crescimento. A desnutrição de recém-nascidos prematuros MBPN nas Unidades Neonatais é um problema freqüente e influenciado tanto pelo cuidado neonatal quanto pelas características individuais de cada criança.

Palavras-chave: Prematuros. Restrição de ganho de peso. Crescimento.

ABSTRACT

Undernutrition in preterm very low birth weight infants is a major problem and it has been raising during the past decades. Postnatal weight gain restriction (PWGR) is an important nutritional indicator in these patients. The aim of this study was to identify risk factors for PWGR during hospitalization. A retrospective cohort study was done and included 188 very low birth weight preterm and adequate for gestational age infants, during 2002-2004. The analysis included longitudinal linear regression modeling, considering weight variation among children with and without PWGR at discharge. Eighty seven (46%) infants had PWGR at discharge. The following variables influenced (negative) weight variation during hospitalization: lower birthweight, sex, lower 5th minute Apgar, higher CRIB score, persistent ductus arteriosus, metabolic bone disease, intracranial hemorrhage, broncopulmonary dysplasia and sepsis. The longer oxygen exposure time, blood transfusions, diuretic use, the longer time to achieve enteral full feeding and of use of parenteral nutrition were also important growth predictors. Undernutrition among very low birth weight preterm infants is a frequent problem; it is influenced by neonatal care but also, by individual characteristics.

Key terms: Preterm. Weight gain restriction. Growth.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Modelo teórico do estudo	27
Quadro 1	População fonte e do estudo	30
Gráfico 1	Evolução do peso médio nos primeiros 41 dias, recém-nascidos prematuros (n=188) de muito baixo peso de nascimento (Hospital Geral de Bonsucesso -Rio de Janeiro, 2002 a 2004)	34
Figura 2	Taxa de variação do peso utilizando modelo de regressão linear mutuamente ajustado em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso de nascimento, segundo fatores associados ao crescimento (Hospital Geral de Bonsucesso- Rio de Janeiro, 2002 a 2004)	56
Figura 3	Taxa de variação do peso utilizando modelo de regressão linear mutuamente ajustado em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso de nascimento, segundo restrição de crescimento extra-uterino a alta hospitalar (Hospital Geral de Bonsucesso - Rio de Janeiro, 2002 a 2004)	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso ao nascer (Hospital Geral de Bonsucesso -Rio de Janeiro, 2002 a 2004)	51
Tabela 2	Práticas de alimentação em recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer, segundo peso de nascimento (Hospital Geral de Bonsucesso, Rio de Janeiro – 2002 a 2004)	52
Tabela 3	Características biológicas e gravidade nas primeiras 24 horas de vida dos recém-nascidos com e sem perda de seguimento (Hospital Geral de Bonsucesso, Rio de Janeiro—2002 a 2004)	53
Tabela 4	Análise univariada dos casos e não-casos de restrição do ganho de peso extra-uterino prevalente na alta hospitalar (n=188). (Hospital Geral de Bonsucesso, Rio de Janeiro- 2002 a 2004)	54
Tabela 5	Taxa de variação do peso em escala logarítmica utilizando modelo de regressão linear mutuamente ajustado em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso de nascimento (Hospital Geral de Bonsucesso- Rio de Janeiro, 2002 a 2004)	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AIG – adequado para idade gestacional
- CRIB – *Clinical Risk Index for Babies*
- DUM – data da última menstruação
- EBPN – extremo baixo peso ao nascer
- MBPN – muito baixo peso ao nascer
- PCA – persistência do canal arterial
- PIG – pequeno para idade gestacional
- RCIU – retardo do crescimento intra-uterino
- RN – recém-nascido
- RCEU – retardo do crescimento extra-uterino
- DBP – Displasia Broncopulmonar
- HIC – Hemorragia Intracraniana
- DMO – Doença Metabólica Óssea
- NEC – Enterocolite Necrosante

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
1.1	O crescimento do prematuro	9
1.2	Restrição ao ganho de peso intra-uterino e extra-uterino	17
1.3	Práticas de alimentação intra-hospitalares	19
2	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	23
3	OBJETIVOS	25
3.1	Geral:	25
3.2	Específicos:	25
4	MÉTODOS	26
4.1	Modelo teórico da determinação do ganho de peso neonatal intra-hospitalar de prematuros	26
4.2	Delineamento e população do estudo	28
4.3	Cenário do estudo	28
4.4	Coleta dos dados	30
4.5	Conceituação e registro das variáveis	31
4.6	Processamento e análise dos dados	33
5	RESULTADOS	37
	Artigo 1 - Fatores de risco para desnutrição intra-hospitalar de prematuros de muito baixo peso ao nascer (Artigo)	38
6	CONCLUSÃO	59
	REFERÊNCIAS	61
	ANEXO A – Instrumento de coleta de dados	70
	ANEXO B – Clinical risk index for babies (CRIB)	75
	ANEXO C – Programa (SAS 9.1) utilizado para determinar momento de mudança na taxa de variação do peso ao longo da internação hospitalar de recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer (Hospital Geral de Bonsucesso, Rio de Janeiro, 2002 a 2004)	76

1 INTRODUÇÃO

O crescimento desde o momento do nascimento até a adolescência sempre foi objeto de estudo da Pediatria. No entanto, até recentemente, o objetivo era o crescimento de crianças nascidas a termo, ou seja, com 37 a 41 semanas de gestação (Xavier et al, 2004). O aumento das taxas de sobrevivência de crianças nascidas prematuramente (antes de 37 semanas de gestação) nas últimas décadas de até 97% para os bebês prematuros que nascem com 1.251 a 1.500g de peso de nascimento (Lemons et al, 2001) reflete a melhoria da qualidade de assistência neonatal e a necessidade de maior atenção e compreensão do crescimento destas crianças.

É necessário que exista um ambiente adequado ao crescimento, o que muitas vezes é difícil, quer seja pelas intercorrências clínicas inerentes a prematuridade, que dificultam o manuseio nutricional dessas crianças, quer seja pelo não conhecimento da melhor abordagem nutricional do recém-nascido pré-termo (Xavier et al, 2004).

1.1 O crescimento do prematuro

O crescimento tem influência multifatorial e o alcance do potencial genético depende de características ao nascimento como sexo, raça, peso ao nascer, estatura dos pais, níveis hormonais adequados, da disponibilidade de nutrientes, e da interação de fatores ambientais (Anderson et al, 1995).

Os hormônios mais relacionados ao crescimento são o hormônio do crescimento (que age de forma direta ou indireta através das somatomedinas, promovendo a síntese protéica) e a insulina. A insulina é o principal hormônio relacionado ao crescimento fetal e age estimulando a síntese de gordura e glicogênio e inibindo a gliconeogênese, a lipólise e a cetogênese (Russel, 1997). Algumas mutações genéticas podem alterar o metabolismo hormonal, ocasionando modificação do crescimento, como ocorre em alguns casos de baixa estatura idiopática (Ranke, 1996).

A leptina é um hormônio expresso predominantemente nos adipócitos, também com importante papel na regulação do peso corporal e do metabolismo, uma vez que promove aumento do gasto energético, lipólise e está envolvido na

sensação de saciedade. Mais recentemente, alguns estudos têm sugerido sua relação com o crescimento fetal, já que ela foi encontrada na placenta e em membranas amnióticas (Friedman & Halaas, 1998; Masuzaki et al, 1995; Ong et al, 1999; Fonseca, 2003; Fonseca et al, 2004).

A oferta adequada de nutrientes após o nascimento interfere bastante no crescimento, mas as necessidades nutricionais dos prematuros podem variar de acordo com a maturidade ou estado clínico, não estando completamente estabelecidas.

O papel da dieta não está só relacionado ao crescimento, vale ressaltar a atividade anti-inflamatória dos ácidos graxos poliinsaturados e o papel da glutamina como maior fonte de energia do pneumócito, ambos com papel fundamental na reparação da injúria pulmonar que pode ocorrer no prematuro (Bott et al, 2004). Além disso, em 1993, Hoffman e colaboradores demonstraram a atividade do ácido graxo poliinsaturado docosahexaenóico (Omega 3) no desenvolvimento da retina e córtex cerebral (Hoffman et al, 1993). Outra característica dos prematuros, principalmente daqueles de muito baixo peso ao nascer (peso de nascimento abaixo de 1.500g) é a necessidade essencial de alguns aminoácidos como a taurina, a cisteína e a tirosina que devem ser obrigatoriamente oferecidos (Heird et al, 1988)

Os micronutrientes também são fundamentais no processo de crescimento do prematuro, como zinco, cálcio, fósforo, vitaminas A e E, folato e ferro (Hawthorne et al, 2004).

O meio ambiente parece ter um efeito modulador do crescimento, já que outros fatores além daqueles considerados orgânicos, podem estar implicados no ganho de peso (Homer & Ludwig, 1981; Casey et al, 1981; Kelleher et al, 1993). Assim, os aspectos psicossociais do cuidado, em especial o contato materno, merecem atenção nos efeitos que exercem sobre o crescimento intra-hospitalar de prematuros. A Estratégia Canguru, por exemplo, que sistematiza o contato pele-a-pele da mãe com o bebê, mostra associação com maior ganho de peso, além de outros benefícios (Sloan et al, 1994; Kirsten et al, 2001; Venâncio & Almeida, 2004).

Cabe ressaltar que o crescimento de recém-nascidos prematuros varia bastante após o nascimento, e a intensidade e duração deste dependem da idade gestacional, do padrão de crescimento intra-uterino, das condições clínicas e do suporte nutricional. Esse padrão de crescimento peculiar pode ser dividido em quatro fases: a fase de perda de peso inicial (instabilidade), relacionada

principalmente às modificações na distribuição de água e eletrólitos corpóreos. É inversamente proporcional ao peso de nascimento, sendo mais intensa naqueles bebês com peso de nascimento inferior a 1.000 g. Além da perda por redistribuição dos compartimentos líquidos, há também a perda de peso secundária ao aporte energético inadequado (Heimler et al, 1993; Ziegler, 1991). Em seguida, há um período de pouco crescimento (estabilização), onde se espera que as intercorrências clínicas já tenham sido controladas e uma oferta calórica mais adequada já tenha sido atingida. A terceira fase ou fase de recuperação (*catch-up*) caracteriza-se por um crescimento acelerado, desde que seja mantido um adequado suporte nutricional. Espera-se que esse aumento rápido de peso ocorra entre 36 e 44 semanas de idade gestacional corrigida, colocando o prematuro entre os percentis 10 e 90 (Brandt, 1983; Manser, 1984). Segundo Di Cesare e colaboradores, os recém-nascidos que nascem com peso ou comprimento acima do percentil 10 ou dois desvios-padrão para idade gestacional são considerados AIG-adequado para idade gestacional (Di Cesare et al, 2004). Neste grupo de crianças, o crescimento de recuperação é negativamente influenciado pela menor idade gestacional e por um menor peso de nascimento além das complicações neonatais (Hack et al, 1984). A quarta e última fase é de homeorrexe (equilíbrio), quando o recém-nascido cresce de acordo com o seu canal de crescimento, dentro de suas potencialidades genéticas (Brandt, 1983; Manser, 1984).

O termo *catch-up* surgiu na literatura pediátrica em 1963 com a publicação de Prader e colaboradores, que observaram que, após um período de retardo de crescimento devido à doença ou à privação nutricional, as crianças cresciam mais rapidamente do que o usual e recuperavam o padrão da curva de crescimento original (Prader, 1963). Brandt (1986) publicou o primeiro trabalho com prematuros com o conceito de crescimento com *catch-up*, onde encontrou uma taxa de recuperação do crescimento para RNPT nascidos abaixo do percentil 10 para idade gestacional no primeiro ano de vida em 50%, diferentemente dos recém-nascidos AIG. Estes bebês são considerados pequenos para idade gestacional –PIG (Di Cesare et al, 2004). A deficiência de crescimento pode ser recuperada total ou parcialmente, ou não ser recuperada. É considerada a possibilidade de existir um período crítico para o *catch-up* e sugere-se que aqueles recém-nascidos que não fazem o *catch-up* durante esse período, provavelmente nunca o farão (Xavier et al, 2004).

Com o parto, há interrupção da oferta de água e nutrientes via placenta que tem repercussões para o recém-nascido de risco, em especial os prematuros, uma vez que estes não possuem estoques de energia. O suprimento placentário precisa então ser substituído pelo suporte nutricional neonatal adequado, porém as reais necessidades nutricionais destes pacientes ainda precisam ser definidas (Ziegler, 1991). Estima-se que a necessidade energética seja de 110 a 150 Kcal / Kg / dia, distribuídas entre 1,5 a 3,8 g / Kg / dia de proteína, 2,5 a 3,0g / Kg / dia de gordura e uma taxa de infusão de glicose de 6 a 10 mg / Kg / minuto (Martinez & Camelo, 2001). Estes valores são baseados nas necessidades para manutenção do crescimento pós-natal e na assumpção de que este, aproxima-se do crescimento intra-uterino correspondente. Contudo, esse aporte nutricional demora a ser alcançado e, uma vez estabelecido, frequentemente é interrompido, principalmente durante as primeiras três a quatro semanas de vida (Cooke & Embleton, 2000). Esta dificuldade está associada a algumas doenças freqüentes nos RN prematuros, que geram aumento das necessidades energéticas basais, além de dificultarem o aporte nutricional adequado (Hack et al, 1983; Waherg & Georgieff, 1995).

De uma forma geral, as doenças que acometem o prematuro ocorrem mais frequentemente entre os que têm menor a idade gestacional ou peso de nascimento e quanto maior a gravidade clínica apresentada, maior a morbimortalidade associada e maior o gasto energético (Steinhorn & Green, 1991; Hack et al, 1991; Hay, 1996). Assim, estas doenças precisam ser destacadas.

A prevalência de doença pulmonar aguda, em especial a Síndrome do Desconforto Respiratório do recém-nascido, é grande entre os bebês prematuros e provoca aumento do consumo de oxigênio e, portanto do gasto energético, principalmente nos casos graves que requerem ventilação mecânica (Waherg & Georgieff, 1995).

A Displasia Broncopulmonar, uma complicação crônica da injúria pulmonar de causa multifatorial também representa maior consumo de oxigênio e gasto energético. Além disso, o tratamento destas crianças requer restrição da oferta de líquido e, muitas vezes, o uso de diuréticos dificultando assim o alcance da necessidade energética estimada em 25 a 30% acima do basal (Kurzner et al, 1988). Os corticosteróides podem fazer parte do arsenal terapêutico da displasia broncopulmonar e há evidências de que o uso desta droga tenha efeito negativo no crescimento linear (Yeh et al, 1998).

As infecções neonatais são freqüentes e aumentam a mortalidade neonatal, chegando a representar 34% de toda a mortalidade neonatal em crianças de muito baixo peso de nascimento no município do Rio de Janeiro (Duarte, 2003). A instabilidade clínica decorrente da sepse, muitas vezes dificulta o aporte de nutrientes e, em contrapartida, o risco de infecção parece aumentar quando há desnutrição importante (Stephensen, 1999). Apesar de já bem estabelecida a relação entre sepse e óbitos neonatais, sabe-se muito pouco sobre seu efeito no crescimento neonatal. O estudo de Clark e colaboradores não explorou esta doença (Clark et al, 2003). A velocidade de crescimento na presença de sepse foi menor no seguimento longitudinal de Ehrenkranz e colaboradores (Ehrenkranz et al, 1999) e o estudo nacional de Gianini, em 2005 não encontrou associação entre a sepse neonatal e a desnutrição na idade de termo (Gianini et al, 2005).

A osteopenia da prematuridade (ou doença metabólica óssea do prematuro) é outra morbidade também ainda pouco explorada em relação ao crescimento do prematuro, decorrente da ingestão deficiente de cálcio e fósforo, associado à excreção urinária de minerais secundária ao uso de diuréticos. As conseqüências desta condição em longo prazo não são totalmente conhecidas, mas sugere-se que o crescimento possa ser afetado (Ryan, 1996; Backstrom, 1996).

A imaturidade da matriz germinativa aliada à gravidade clínica contribui para a ocorrência de hemorragia peri-intraventricular no prematuro, cujas manifestações clínicas inespecíficas podem dificultar a alimentação do prematuro; ressaltando-se que graus avançados de hemorragia também estão associados a seqüelas neurológicas futuras (Vohr & Ment, 1996).

A Enterocolite Necrosante é outra temida complicação, que pode acometer prematuros. Apresenta manifestações gastrointestinais e sistêmicas, interferindo diretamente na alimentação do recém-nascido, já que impõe jejum prolongado além de aumentar bastante o gasto metabólico. Geralmente, acontece nos primeiros 15 dias de vida, podendo avançar com perfuração intestinal e necessidade de intervenção cirúrgica, dificultando ainda mais o aporte nutricional adequado (Lucas & Cole, 1990; Kanto et al, 1994; Stoll, 1994; Marcy & Overturf, 1995).

A persistência do canal arterial (PCA), uma complicação neonatal à qual o prematuro é bastante susceptível, também pode comprometer o crescimento. O quadro clínico variado está relacionado à congestão pulmonar, à sobrecarga atrial esquerda e a graus variados de insuficiência cardíaca (Davis et al, 1995), levando a

necessidade de restrição da oferta de líquidos e uso de diuréticos para compensação clínica (Van Overmere et al, 1997).

O insucesso em garantir um peso satisfatório no período pós-natal pode estar associado a maior morbidade, principalmente para aqueles com peso abaixo de 1000 g (Unger et al, 1986). “Estes recém-nascidos não estão sendo bem nutridos precocemente e isto, aliado às doenças e ao estresse a que são submetidos, aumentam o risco de seqüelas neurológicas”, afirmou Hay em 1996 (Hay, 1996).

O crescimento é definido como o aumento do tamanho corporal, sendo prioritariamente aferido na infância por medidas de perímetro cefálico, peso e comprimento ou pela combinação de medidas (Guo et al, 1996) e o seu acompanhamento é realizado com o auxílio de curvas elaboradas a partir de estudos populacionais. Estas curvas permitem comparar os padrões de crescimento além de avaliar os efeitos do meio ambiente sobre estes (Tanner, 1990).

Podem ser curvas de crescimento intra-uterino (ou fetal), relacionando peso e idade gestacional ou curvas de crescimento pós-natal onde estão relacionados o peso e a idade cronológica. Os dois tipos de curvas adotam, na sua maioria, o critério de percentis (Cardoso et al, 2006).

Uma das primeiras curvas de crescimento intra-uterino foi publicada por Lubchenco e colaboradores em 1963, utilizando dados de 5635 recém-nascidos do município de Denver (Colorado, EUA) no período de julho de 1948 a janeiro de 1961, com idade gestacional conhecida entre 24 e 42 semanas (Lubchenco, 1963). Posteriormente, Usher e Mclean (1969), descreveram o crescimento de 300 crianças brancas entre 25 e 42 semanas de idade gestacional (Usher & Mclean, 1969). Os gráficos de Babson e Benda incluíram prematuros a partir de 26 semanas com escalas de ganho de peso de 500 g (Babson & Benda, 1976) e estes gráficos foram reavaliados recentemente (Fenton, 2003). Em 1983, Ramos elaborou curvas de crescimento intra-uterino de peso, comprimento e perímetro cefálico de 1852 recém-nascidos vivos, com idade gestacional de 30 a 42 semanas admitidos em uma maternidade da cidade de São Paulo (Ramos, 1983). Em 1996, Alexander e colaboradores descreveram a primeira curva que pode ser considerada populacional para crescimento intra-uterino, onde foram computados aproximadamente 3 milhões de recém-nascidos vivos e únicos de mães residentes nos EUA, com idade gestacional conhecida, independente da etnia ou patologias associadas (Alexander et al, 1996).

Frequentemente, esta forma de acompanhamento do crescimento de prematuros recebe críticas já que as curvas foram construídas com dados oriundos de nascimentos e, portanto, não representariam as crianças não-nascidas, além de utilizarem dados transversais coletados de diferentes fontes, com amostras de tamanho inadequado e dificuldade de estabelecimento da idade gestacional correta (Anderson DM, 2002). Apesar de todas as críticas, estas curvas foram fundamentais na constatação de que os prematuros apresentam dificuldade em atingir o crescimento planejado. Comparando o crescimento de recém-nascidos pré-termo com a referência de crescimento fetal intra-útero, verifica-se que a maioria, mesmo aqueles AIG ao nascimento, apresentam perda de peso que os deixam abaixo do percentil 10, caracterizando restrição do crescimento (Ehrenkranz, 1999).

Entretanto, a avaliação do crescimento pós-natal não deve ser baseada exclusivamente nas curvas de referência de crescimento intra-uterino. Outra possibilidade de avaliação do crescimento de prematuros é através do uso de curvas de crescimento pós-natal que utilizam dados longitudinais de crianças sobreviventes e que consideram a perda de peso inicial e a menor velocidade de ganho de peso nas primeiras semanas no ambiente extra-uterino.

Em 1948, Dancis e colaboradores publicaram as primeiras curvas de crescimento de prematuros, refletindo um padrão de crescimento de crianças sem complicações importantes (Dancis et al, 1948).

Em 1990, o crescimento de 608 recém-nascidos prematuros de baixo peso ao nascer foi acompanhado. Estas crianças apresentaram diferentes padrões de crescimento quando comparadas a recém-nascidos de termo, mesmo quando corrigidos pela idade gestacional (Casey et al, 1990). Em 2004, o estudo nacional de Anchieta e colaboradores avaliou a velocidade de crescimento de 260 recém-nascidos com peso de nascimento menor que 2500 g (Anchieta et al, 2004). Atualmente, as curvas de Ekrenkranz e colaboradores de 1999, construídas a partir do seguimento de 1660 crianças nascidas com peso entre 501 e 1500 g, são as mais utilizadas para o acompanhamento do crescimento de recém-nascidos nesta faixa de peso (Ehrenkranz et al, 1999).

O acompanhamento de 207 RN de muito baixo peso ao nascer (MBPN) nas primeiras semanas de vida revelou que a perda máxima de peso atingiu cerca de 13% do peso de nascimento e a recuperação deste ocorreu, em média, com 18 dias

de vida (Rickard et al, 1982). O período inicial de ganho de peso esteve associado à ingestão de 100 Kcal / Kg / dia, em média. (Rickard et al, 1982; Anchieta et al, 2004).

Tendo em vista que o crescimento pós-natal de prematuros nascidos com menos de 1500 g e, principalmente, daqueles com peso de nascimento inferior a 1000 g não compensa as deficiências iniciais, estas perdas devem ser minimizadas. Os estudos de seguimento mostram que a maioria destas crianças permanecem com retardo do crescimento por vários anos (Casey et al, 1990; Hack et al, 1996; Ross et al, 1990; Powls et al, 1996).

A relação entre peso de nascimento e crescimento posterior vem sendo observada por vários pesquisadores há muito tempo (Drillien, 1961; Binkin et al, 1988; Ehrenkranz et al, 1999; Clark et al, 2003). A avaliação de 100 recém-nascidos MBPN no Peru mostrou haver associação entre o peso ao nascer e tanto o tempo para a recuperação do peso de nascimento como o tempo para atingir 2000 g (Donohue et al, 1995). O estudo de Motta e colaboradores, em Pernambuco, mostrou que o baixo peso ao nascer (peso de nascimento inferior a 2.500g), independente da prematuridade é um dos principais fatores responsáveis pelo risco nutricional ao final do primeiro ano de vida (Motta et al, 2005), resultado similar ao de outros estudos (Donohue et al, 1995).

No Brasil, há poucos trabalhos sobre o crescimento de prematuros. Em geral, os estudos mostram que nos primeiros meses de vida pós-natal, estas crianças crescem em elevada velocidade e que a idade gestacional ao nascer tem influência neste crescimento (Oliveira, 2002; Souza, 1998). Um estudo recente mostrou que aqueles de menor peso ao nascer apresentam maior ganho de peso percentual, em especial entre a primeira e a quarta semana de vida (Anchieta et al, 2004). A dúvida que persiste é se esta elevada velocidade de crescimento é capaz de compensar as perdas anteriores e se é observada em todos os prematuros.

Ornelas e colaboradores (Ornelas et al, 2002) avaliaram o crescimento de prematuros PIG. Observaram que, para as variáveis peso, perímetro cefálico e comprimento até a idade corrigida de 40 semanas, as curvas dos PIG encontravam-se abaixo daquelas de recém-nascidos AIG. O peso destes pacientes alcançou o percentil 10 do *National Center for Health Statistics* -NCHS em um mês e meio (sexo masculino) a dois meses e meio (sexo feminino). Este resultado foi contrário ao de Ehrenkranz e colaboradores em 1999, quando observaram que as curvas dos recém-nascidos PIG encontravam-se acima daquelas dos AIG (Ehrenkranz, 1999).

Já, o estudo de Cooke e colaboradores não observou diferenças importantes entre bebês AIG e PIG (Cooke, 1993). Estes resultados conflitantes indicam as incertezas sobre o assunto.

O acompanhamento posterior do crescimento em prematuros é feito segundo a idade gestacional corrigida, ou seja, acrescenta-se a cada semana de vida pós-natal, a sua idade gestacional aferida ao nascimento (Hack et al, 1996). Esta correção é feita até a idade gestacional corrigida de 40 semanas, quando o bebê deveria nascer. A partir desta idade (40 semanas), os gráficos tradicionalmente utilizados são os do NCHS (Hamill et al, 1977; Kuczmarski et al, 2000).

1.2 Restrição ao ganho de peso intra e extra-uterino

Uma melhor assistência neonatal tem levado ao aumento da sobrevivência de recém-nascidos prematuros e com isso, a uma maior preocupação com a morbidade apresentada por estas crianças, destacando-se a desnutrição (Hack et al, 1996).

A hipótese de programação endócrina proposta por Barker (Barker et al, 2002; Fewtrell et al, 2000; Singhal et al, 2001; Lucas, 1998) sugere que a restrição ao crescimento extra-uterino (RCEU), aliada ao estado nutricional deficiente dos recém-nascidos prematuros, resultará em aumento da morbidade e risco de doenças na vida adulta. Na verdade, mais recentemente Singhal & Lucas em 2004, propuseram uma nova versão dessa hipótese sugerindo que a velocidade de crescimento no início da vida está relacionada ao perfil de lipoproteínas durante a adolescência parece ser mais explicativa dos riscos de doenças crônico-degenerativas na vida adulta do que propriamente a restrição, indicando a importância de avaliar fatores associados a velocidade de crescimento extra-uterino (Singhal & Lucas, 2004).

O crescimento insuficiente intra e extra-uterino também está associado a atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (Clark et al, 2003), incluindo deficiências neurossensoriais, pior prognóstico cognitivo futuro e baixo desempenho escolar (Kelleher et al, 1993; Hack et al, 1996; Richards et al, 2002).

Frequentemente, os termos PIG e retardo de crescimento intra-uterino (RCIU) são usados reciprocamente, embora não representem a mesma coisa. O feto com restrição de crescimento é aquele que não atinge seu potencial de crescimento e está sob risco de maior morbimortalidade neonatal. Assim, RCIU refere-se ao feto que é PIG e apresenta outros sinais de hipoxia crônica ou desnutrição. Nesse

sentido, o percentil 3 de uma curva populacional detecta casos mais graves de desnutrição (Kitchen, 1983) e aproxima-se do diagnóstico de RCIU. É interessante o comportamento do crescimento destes recém-nascidos nos primeiros dias de vida. Alguns estudos têm mostrado que recém-nascidos PIG recuperam o peso de nascimento e ganham peso mais rápido em relação aqueles de peso adequado para idade gestacional (Ehrenkranz et al, 1999; Falcão et al, 1988).

O aumento do número de RN prematuros PIG na alta hospitalar em relação ao nascimento é um fenômeno universal nas Unidades de Tratamento Intensivo Neonatais (Astbury et al, 1986). Em 1999, um estudo na América do Norte que acompanhou o crescimento pós-natal de 1660 recém-nascidos prematuros com peso de nascimento entre 500 e 1500 g mostrou que a maioria dos bebês nascidos entre 24 e 29 semanas de idade gestacional, não atingiu o peso médio de nascimento de referência das curvas de crescimento intra-uterinas no momento da alta hospitalar (Ehrenkranz et al, 1999). O estudo multicêntrico de Cooke e colaboradores em 2004 confirmou o achado de restrição ao crescimento pós-natal na maioria dos bebês prematuros (Cooke et al, 2004).

Um estudo com bebês de extremo baixo peso ao nascer (peso inferior a 1000 g) mostrou que aqueles que desenvolveram crescimento deficiente na primeira semana de vida apresentavam restrição ao ganho de peso extra-uterino que não só persistia como piorava durante a hospitalização. A velocidade de crescimento (medido pelo score z de peso para idade) diminuiu de forma significativa entre o nascimento e a alta hospitalar. No momento da alta hospitalar, 89% apresentavam peso inferior ao percentil 10 para a idade (Steward, 2002).

Mais recentemente, a RCEU foi estudada em mais de 24.000 prematuros de 124 Unidades Neonatais nos EUA. A restrição de crescimento foi definida como peso, comprimento ou perímetro cefálico abaixo do percentil 10 na alta hospitalar (Clark et al, 2003). A incidência de RCEU foi de 28%, 34% e 16% para peso, comprimento e perímetro cefálico, respectivamente. O problema é tão grave que em uma coorte de recém-nascidos pesando 600g ou menos, na alta hospitalar e aos dois anos de idade, 94% das crianças estavam abaixo do percentil 10 para peso, estatura e perímetro cefálico (Sweet et al, 2003). Uma coorte de 203 recém-nascidos MBPN acompanhados até a alta hospitalar em maternidade pública do Rio de Janeiro (2002-2004) mostrou uma prevalência ao nascimento de 22% de PIG, segundo o percentil 3 de Kitchen (Kitchen, 1983) e de 55% no momento da alta

hospitalar segundo o mesmo critério (Valet, 2005), também indicando uma desaceleração do crescimento nessa população.

O crescimento deficiente de recém-nascidos de MBPN durante a hospitalização deve-se em parte pela gravidade das doenças associadas, pelas práticas nutricionais e pelo manejo clínico global. A perda de peso associada a esses fatores pode ser capaz de ocasionar uma mudança do canal de crescimento e esta pode perdurar até a alta ou não. Assim, o manejo clínico e a abordagem nutricional são possíveis moduladores desta perda, que em algum momento, deverá ser recuperada (Stewart & Pridham, 2002). Um conjunto de recomendações existe sem que se tenha definido o modelo nutricional ideal, principalmente para aqueles de menor idade gestacional e peso. As necessidades nutricionais precoces do prematuro são decorrentes de sua velocidade de crescimento, mas também da imaturidade funcional, o que dificulta a definição de critérios ideais para sua alimentação com base fisiológica comprovada (Akre, 1994).

Foram apontados como fatores associados positivamente à ocorrência de RCEU o menor peso de nascimento e a menor idade gestacional, o sexo masculino, a necessidade de ventilação assistida no primeiro dia de vida, a exposição pós-natal aos corticosteróides e o diagnóstico de enterocolite necrosante (Clark et al, 2003). O maior número de dias para recuperar o peso de nascimento também foi associado à prevalência de RCEU (Steward et al, 2002; Radmacher et al, 2003). O crescimento pós-natal é facilitado para aqueles que iniciam dieta enteral mais precocemente e para aqueles que recebem todo o aporte calórico pela via enteral com menor idade (Cooke et al, 2004).

1.3 Práticas de alimentação intra-hospitalar

O recém-nascido prematuro não possui reservas de energia e nutrientes, já que estes são armazenados no terceiro trimestre da gestação (Wilson, 1995). O desafio da nutrição de recém-nascidos de MBPN é identificar maneiras de fornecer energia e nutrientes suficientes para promover um ganho ponderal médio diário de 15 g (Lucas et al, 1990; Tsang et al, 1992; Wilson et al, 1995) após um período inicial de perdas que ocorre logo após o nascimento (Ehrenkranz, 2000). Vários estudos demonstram que a nutrição pós-natal insuficiente é freqüente nas unidades de terapia intensiva neonatais (Yu, 2005). A ingestão diária de nutrientes e o aporte

calórico de 105 recém-nascidos prematuros com peso de nascimento abaixo de 1750 g ou idade gestacional abaixo de 34 semanas comparado com o aporte energético recomendado de 120 a 150 Kcal/Kg/dia e 4 g/Kg/dia de proteína (Martinez & Camelo, 2001), revelou que a perda média cumulativa de energia e proteína ao final da primeira semana de vida foi de 335 a 406 Kcal/Kg e 12 a 14 g/Kg, respectivamente, variando com a idade gestacional maior ou menor que 30 semanas. Ao final da quinta semana de vida, o déficit de energia atingia 813 Kcal/Kg/dia e 23 g/Kg de proteína nos prematuros abaixo de 30 semanas (Embleton et al, 2001). Outro estudo realizado com 221 recém-nascidos de extremo baixo peso ao nascer, nascidos com 29 semanas ou menos também não atingiu o aporte de energia e proteína recomendados (Radmacker et al, 2003).

O fornecimento inadequado de nutrientes também afeta o crescimento e desenvolvimento pulmonares, diminui a defesa contra infecções, altera o sistema anti-oxidante, o crescimento a longo prazo e prejudica o desenvolvimento neurológico (Frank & Sosenko, 1988).

O uso de fórmula para prematuro em comparação ao uso de leite humano processado em Banco de Leite leva ao melhor desempenho na evolução ponderal, com crescimento também mais rápido do perímetro cefálico. Entretanto, foram observados benefícios em termos de desenvolvimento para o uso de leite humano, sugerindo que “fatores específicos presentes no leite humano possam promover o desenvolvimento neurológico e sobrepujar qualquer efeito do baixo conteúdo de nutrientes”. Os autores sugerem como candidatos a estes fatores os ácidos graxos de cadeia longa ω -6 e ω -3, presentes em abundância no cérebro e retina, além de muitos hormônios e fatores de crescimento, encontrados no leite humano. Assim, estes resultados devem levar em conta os efeitos no médio e longo prazo, muitas vezes determinantes da qualidade de vida destas crianças (Lucas et al, 1994). Isto se torna particularmente importante nos países em desenvolvimento, onde a manutenção do aleitamento materno exerce vários efeitos protetores em especial contra infecções e a mortalidade infantil precisa ser reduzida (Black et al, 2003; Cruz, 2001; Vieira, 2002; Schanler & Hirst, 1994).

A nutrição enteral é um fator trófico para o trato gastrointestinal do recém-nascido, que parece ser particularmente vulnerável ao jejum. Pequenas quantidades de substrato administrado por via enteral são importantes para promover estímulo ao crescimento e maturação da mucosa intestinal (Berseth, 1995). Em estudo

experimental, o jejum de três dias foi associado ao aumento da permeabilidade intestinal à albumina além de alterações microscópicas na mucosa do intestino delgado (Rothman et al, 1985).

A proposta de iniciar dieta nos primeiros dias de vida, foi introduzida por Bauman em 1960, cerca de uma década após a disponibilização de sondas nasogástricas para uso em recém-nascidos (Bauman, 1960). O entusiasmo com este início precoce foi rapidamente substituído pelo medo da ocorrência de enterocolite necrosante, posteriormente associada à velocidade de progressão da dieta, o que levou à utilização maciça de dieta parenteral total (Bodl et al, 1976).

A alimentação enteral precoce foi definida como aquela iniciada até o segundo ou quarto dia de vida. É benéfica quando administrada em pequenas alíquotas—dieta mínima (um a dois mililitros) e com aumento cuidadoso (10 a 20 ml/Kg/dia) em recém-nascidos estáveis (Slagle & Gross, 1988; Robertson & Bathia, 1993; Romero & Kleinman, 1993; Hay, 1994). A administração de dieta enteral mínima a recém-nascidos já em dieta parenteral parece reduzir o tempo que estes levam para atingir a dieta enteral plena, melhorando a tolerância à dieta e reduzindo o tempo de internação (Berseth, 1995; Tyson & Kennedy, 2000) e está associado a menor incidência de RCEU (Steward et al, 2002; Radmacher et al, 2003). Mais recentemente, a oferta de dieta (parenteral ou enteral) mais precoce para recém-nascidos MBPN está associada a melhor crescimento e desenvolvimento (Georgieff et al, 1989; Cooke et al, 2004).

O menor tempo necessário para atingir dieta plena após o nascimento tem relação com um maior ganho de peso e menor utilização de hidratação venosa ou dieta parenteral. Mais recentemente, uma maior velocidade de acréscimo diário de dieta tem sido estudada e parece que acréscimos de até 30 ml/Kg/dia são seguros (Caple et al, 2004).

O tipo de dieta administrada é importante, não havendo justificativa para o uso de água ou fórmula diluída, nem tampouco hidrolisado protéico (Georgieff, 1999; Thureen, 1999).

No Brasil a dieta enteral de recém-nascidos de MBPN em geral é administrada de forma intermitente a cada duas ou três horas, com pequeno volume inicial e incrementos de acordo com a tolerância (Goulart & Rozolen, 2004). A dieta parenteral é indicada para os prematuros de MBPN, uma vez que a ingestão inicial por via enteral é insuficiente, em especial nos primeiros dias de vida. Tem sido

recomendado o início mais precoce possível, a partir do primeiro dia de vida e com atenção especial para a oferta protéica (a meta é atingir 4 g/Kg/dia), para reduzir a perda de peso (Heird, 2001; Wilson et al, 1997; Martinez & Camelo, 2001).

Apesar de todos os esforços em melhorar as práticas nutricionais, ainda há a necessidade de identificar aquelas associadas ao melhor crescimento dos prematuros. Um grande estudo colaborativo envolvendo recém-nascidos de MBPN observou em 2003 que apesar das recomendações, na prática estas crianças demoraram em média 10,2 dias para receber a primeira dieta enteral e de 25,8 dias (750 -1.000g) a 39,8 (500 -749g) para atingir a dieta plena, “tempo demasiadamente prolongado quando o ideal é no máximo 14 dias” (O`Reilly et al, 2003).

Atualmente, já existem mais de 60 ensaios clínicos randomizados e mais de 10 revisões sistemáticas publicadas sobre nutrição parenteral e enteral de prematuros. Entretanto, sabe-se que as práticas nutricionais contemporâneas na maioria das UTIs Neonatais e as justificativas usadas para a abordagem nutricional de RN de alto risco ainda não são baseadas em evidência científica (Yu, 2005). Assim, a identificação de fatores associados à desnutrição intra-hospitalar em população de recém-nascidos brasileiros e a sua relação com as práticas de alimentação empregadas na unidade de cuidados neonatais podem incentivar a discussão interna sobre a aderência aos protocolos nutricionais já estabelecidos.

2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

O aumento das taxas de sobrevivência de prematuros MBPN nas últimas décadas de até 97% para os bebês que nascem com 1.251 a 1.500g de peso de nascimento (Lemons et al, 2001) trouxe também novas preocupações em saúde como a desnutrição intra-hospitalar, já que o aumento do número de prematuros com peso abaixo do percentil 10 entre o nascimento e a alta hospitalar é um fenômeno universal entre as UTIs neonatais (Astbury et al, 1986; Hack et al, 1996; Clark et al, 2003; Valette, 2005).

O ganho ponderal extra-uterino tem se mostrado um preditor de diferentes morbidades nos primeiros anos de vida e pode ter implicações na vida adulta. O crescimento pós-natal inadequado está associado a pior desenvolvimento neurológico, incluindo déficits neurosensoriais, atraso no desenvolvimento cognitivo e pior desempenho escolar (Hack, 1994; Richards, 2002). Além disso, segundo a hipótese de Barker (Barker, 2002; Lucas, 1998; Singhal, 2001), a restrição do crescimento extra-uterino secundária a nutrição inadequada durante o período equivalente ao terceiro trimestre de gestação do bebê nascido prematuro, pode resultar em morbidades e riscos de doenças na vida adulta. Em 2004, Singhal & Lucas demonstraram que a velocidade do crescimento extra-uterino também tem papel fundamental no risco de doenças da vida adulta (Singhal & Lucas, 2004).

Apesar de inúmeros estudos já existentes, ainda não há consenso sobre os fatores determinantes do crescimento de prematuros (Clark et al, 2003; Steward et al, 2002; Cooke et al, 2004) e o modelo nutricional ideal, principalmente para aqueles de menor idade gestacional e peso (Akre, 1994). Além disso, as práticas nutricionais contemporâneas na maioria das unidades neonatais não atingem as recomendações dos inúmeros ensaios clínicos publicados (O'Reilly et al, 2003; Yu, 2005).

No Brasil, existem poucos estudos sobre o assunto e os resultados descritos não avaliaram diretamente a desnutrição durante a hospitalização e, sim, as repercussões na idade de termo (Gianini et al, 2005) e ao final do primeiro ano de vida (Motta et al, 2005).

Assim, este estudo visa identificar os principais fatores de risco de retardo de crescimento extra-uterino e colaborar na definição de estratégias específicas para os

recém-nascidos de maior risco nutricional durante a internação hospitalar em maternidades brasileiras.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Determinar os fatores de risco associados à restrição de ganho de peso extra-uterino durante a internação hospitalar e seus efeitos na velocidade de crescimento em crianças nascidas com muito baixo peso de nascimento.

3.2 Específicos

1) Determinar, em crianças de muito baixo peso ao nascer os fatores associados à restrição de ganho de peso dentre os três grupos hierárquicos: fatores biológicos e gravidade nas primeiras 24 horas de vida; morbidades e terapias, além das práticas de alimentação.

2) Avaliar para cada grupo de fatores de risco (biológicos, morbidades e práticas de alimentação) seu efeito na velocidade de crescimento em 3 momentos diferentes de risco (até 8 dias, de 9 a 21 dias e de 22 a 41 dias de internação hospitalar).

4 MÉTODOS

4.1 Modelo teórico da determinação do ganho de peso neonatal intra-hospitalar de prematuros

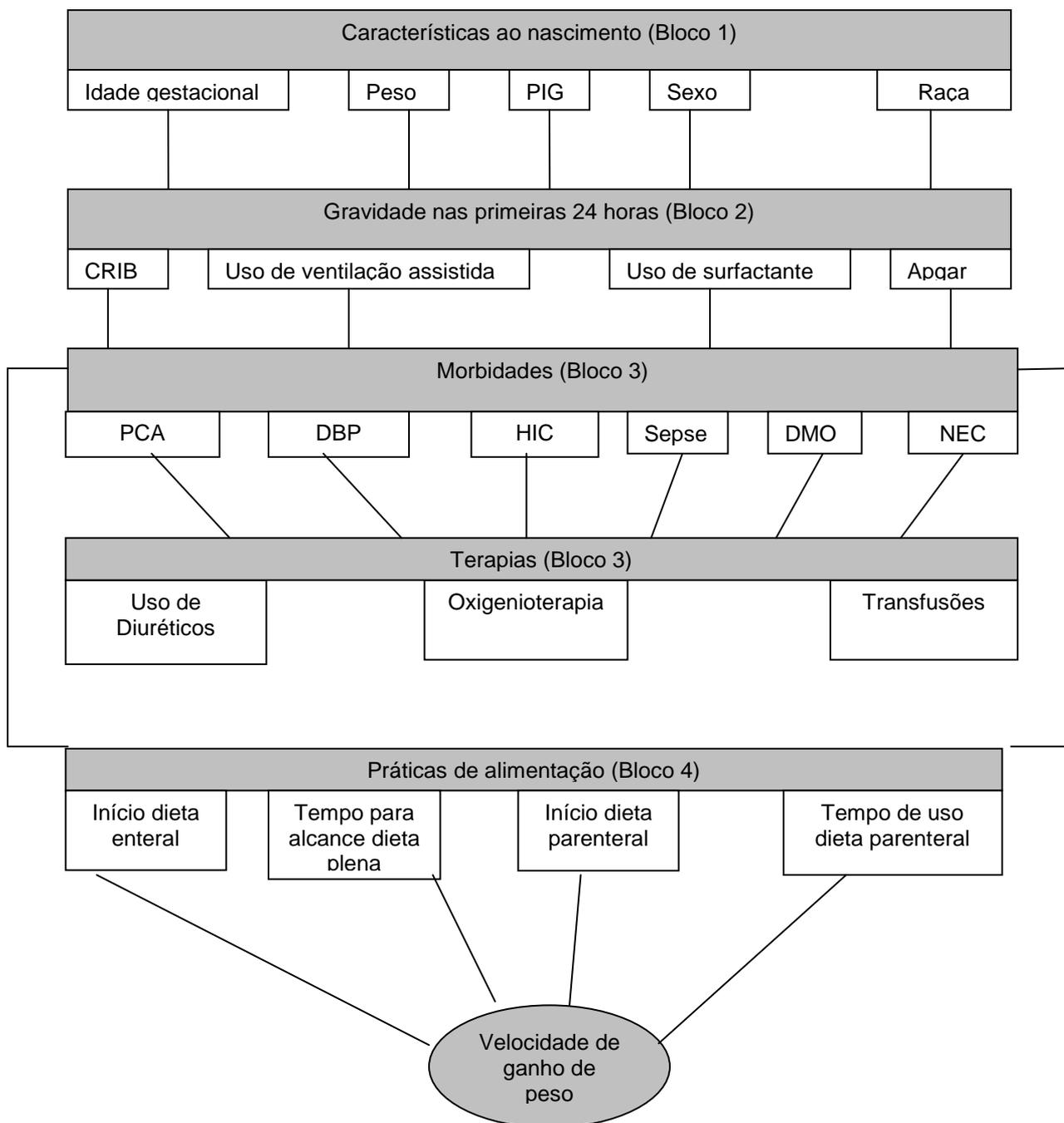
A partir da revisão da literatura sobre o crescimento de prematuros, foram identificados os possíveis determinantes do ganho de peso extra-uterino a serem investigados.

O modelo teórico proposto visa identificar os fatores relacionados (morbidades e práticas de alimentação) com o ganho de peso (desfecho) ao longo dos primeiros 41 dias de internação hospitalar, agrupando-os em diferentes níveis de determinação.

Entre as características do recém-nascido, considera-se a idade gestacional, peso, ser pequeno para idade gestacional, sexo, raça e cor da pele. Após o nascimento, a gravidade nas primeiras 24 horas de vida (CRIB- *Clinical Risk Index for Babies*, uso de ventilação assistida, uso de surfactante, Apgar de 5 minuto) são os determinantes mais importantes (**Figura 1**). Em nível intermediário, estão as morbidades apresentadas ao longo da internação e exposições neonatais atuando diretamente sobre as práticas de alimentação, as quais representam o bloco de determinantes mais proximal ao desfecho.

Estes conceitos devem ser traduzidos em variáveis para a investigação e análise dos dados e o modelo nesse formato foi utilizado por Valete na proposta de análise dos dados na tese de doutorado (Valete, 2005).

Figura 1. Modelo teórico-operacional do estudo (Valete, 2005)



4.2 Delineamento e população do estudo

Este estudo usa por base o estudo de coorte realizado no período de junho de 2002 a junho de 2004 com coleta retrospectiva dos dados, e que serviu para elaboração de estudo anterior (Valete, 2005).

Foram identificados 323 nascidos vivos prematuros de muito baixo peso de nascimento. Foram excluídas as crianças com malformações congênitas incompatíveis com a vida, lesões orofaciais graves e/ou do tubo digestivo; (n=6), com infecções congênitas confirmadas laboratorialmente (n=24) ou que faleceram nas primeiras 24 horas (n=46) e aquelas (n=59) com peso de nascimento abaixo do percentil 3 de Kitchen (Kitchen et al, 1983) na tentativa de minimizar a possibilidade de incluímos casos de restrição de crescimento intra-uterino.

A população de estudo compreendeu 188 recém-nascidos prematuros com peso entre 501 e 1499g, nascidos no Hospital Geral de Bonsucesso, Rio de Janeiro e que nasceram adequados para a idade gestacional (**Quadro 1**). A população fonte, de onde foi extraída a população do estudo, engloba todos os RN prematuros de MBPN, nascidos na Maternidade já citada. A população externa a qual a população do estudo se refere e para a qual se pretende inferir os resultados compreende os RN prematuros de MBPN AIG, oriundos de maternidades públicas de referência para gestação de alto risco no Rio de Janeiro.

4.3 Cenário do estudo

O Hospital Geral de Bonsucesso fica situado no bairro de Bonsucesso, zona Norte do Rio de Janeiro, na Área Programática 3.1 (AP 3.1) do Município do Rio de Janeiro. Está localizado na Avenida Brasil próximo à confluência desta com as Linhas Amarela e Vermelha, formando corredor de comunicação da cidade com a Baixada Fluminense, fazendo com que o hospital esteja mais próximo da população dessa região do que a maioria dos hospitais da cidade do Rio de Janeiro e mesmo de alguns outros municípios da Baixada. A AP 3.1, onde se localiza o Hospital, tem uma população de cerca de 610 mil habitantes sendo, ainda, a área de maior concentração de favelas do Município.

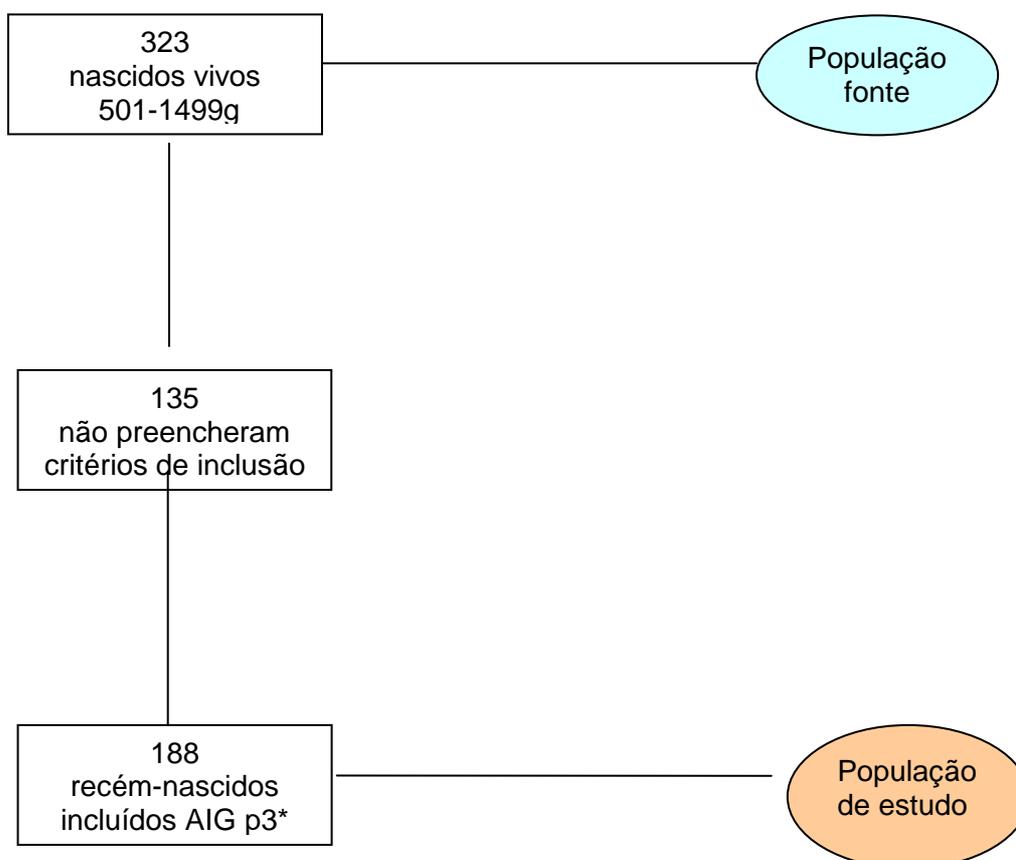
A clientela do Hospital procede de diferentes áreas programáticas do Município do Rio de Janeiro além da AP 3.1, onde o Hospital está situado –

principalmente das APs 1.0, 3.3, 5.1, 5.2 e 5.3 – e da Baixada Fluminense. Pode-se dizer que, apesar da grande parte da clientela do hospital ser oriunda da própria cidade do Rio de Janeiro - entre 70 e 75% do total - em termos de coeficiente de população, ele é mais importante para os municípios de Belford Roxo, Duque de Caxias e São João de Meriti, pois os moradores desses municípios demandam os serviços do Hospital numa proporção maior do que a dos próprios cariocas.

O Hospital Geral de Bonsucesso possui uma maternidade de alto risco (materno e fetal), sendo referência na área programática 3.1 da cidade do Rio de Janeiro.

Na unidade, são realizados cerca de 3.000 partos por ano. A capacidade assistencial neonatal inclui 12 leitos de terapia intensiva, 30 leitos de Unidade Intermediária e 30 leitos de alojamento conjunto. De acordo com dados oficiais, é a terceira maternidade por ordem de frequência de nascimentos com peso inferior a 1.500g no município do Rio de Janeiro (SINASC, 2003).

Quadro 1. População fonte e do estudo



* AIG p3- recém-nascidos adequados para idade gestacional, segundo percentil 3 de Kitchen.

4.4 Coleta dos dados

Os dados foram coletados dos prontuários por duas pediatras treinadas.

Inicialmente, foi realizado levantamento quantitativo dos nascimentos de bebês com peso entre 501 e 1.499 g no período do estudo através do sistema de informação do hospital. Estes números foram confirmados pelos registros dos seguintes setores: Sala de Parto, Unidade Intermediária e UTI Neonatal. Construiu-se uma listagem dos pacientes deste período, com o registro de internação e a partir desta, foi realizada a busca no arquivo do hospital. Todos os prontuários foram resgatados.

Os dados foram obtidos através do preenchimento do questionário (**Anexo I**) previamente elaborado. Durante a etapa de coleta dos dados, as duas pediatras

reuniam-se semanalmente para que nenhuma dúvida porventura existente pudesse comprometer a qualidade das anotações.

4.5 Conceituação e registro das variáveis

As medidas de peso foram realizadas, segundo a rotina da instituição, por profissional de saúde da Unidade Neonatal. O peso de nascimento foi considerado até a primeira hora de vida, aferido em balança eletrônica digital com acurácia de 5g. O acompanhamento do peso foi realizado através de medidas com intervalos de 2 dias até o 60º dia de vida.

A idade gestacional foi estimada pela data da última menstruação (DUM), pela ultrassonografia de primeiro trimestre, pelo método de Ballard modificado (Ballard et al, 1991) ou de Capurro, nesta ordem de preferência de acordo com os dados disponíveis nos prontuários. A avaliação do índice de Apgar do 5º minuto foi registrada, bem como a classificação do RN segundo a idade gestacional e peso de nascimento de acordo com o 3º percentil de Kitchen, em adequado para a idade gestacional -AIG ou pequeno para idade gestacional-PIG (Kitchen et al, 1993). O tipo de parto, a cor da pele e o sexo também foram registrados. A classificação do peso para a idade gestacional corrigida na alta hospitalar utilizou como ponto de corte o 3º percentil das curvas de Kitchen para bebês com idade corrigida menor que 40 semanas. Para aqueles de idade maior foi utilizado o gráfico do NCHS (Hamil et al, 1977).

As crianças que fizeram uso de dexametasona parenteral ou de nebulização com corticosteróides (budesonida), foram consideradas como tendo recebido corticóide. Foi registrado também o uso de diurético, a qualquer dose e tempo.

O critério de gravidade utilizado foi o *Clinical Risk Index for Babies-CRIB* (International Neonatal Network, 1993; Matsuoka et al, 1998), pois este foi o adotado pela Unidade Neonatal na época do estudo. Este score assume valores de 0 a 23 e classifica o risco em graus de 1 a 4, de menor para maior gravidade (**Anexo II**).

Foram registradas as morbidades apresentadas durante a internação: a persistência de canal arterial (diagnosticado através de ecocardiograma bi-dimensional com Doppler); a ocorrência de hemorragia intracraniana (diagnosticada através de ultrassonografia transfontanela); a ocorrência de enterocolite necrosante,

segundo os critérios de Bell (Bell, 1978) e de displasia broncopulmonar. Os critérios diagnósticos da displasia broncopulmonar utilizados foram os descritos pelo National Institute of Childhood Health and Development (NICHD), que são: o uso de oxigênio em concentração maior que 21% por pelo menos 28 dias, com classificação de gravidade (em leve, moderada e grave) na idade gestacional corrigida de 36 semanas para os prematuros nascidos com menos de 32 semanas e entre o 28° e o 56° dia de vida para os maiores (Jobe & Bancalari, 2001); a sepse neonatal foi definida pela presença de manifestações clínicas de sepse associadas à hemocultura e/ou à cultura de líquido cefalorraquidiano positivos (sepse confirmada); a doença metabólica óssea foi definida pelo aumento maior que cinco vezes da fosfatase alcalina sérica e redução do fósforo sérico, abaixo de 4 mg / dl (Kopelman et al, 2004); Costa & Costa, 2003).

O tempo total de administração de oxigênio suplementar foi registrado, uma vez que este influencia a ocorrência de displasia broncopulmonar, pode ser consequência desta ou pode ainda denotar gravidade associada. O uso de ventilação assistida e de surfactante (qualquer dose) no primeiro dia foram assinalados.

A rotina de alimentação de recém-nascidos na Unidade Neonatal compreende início precoce de dieta enteral de acordo com a estabilidade clínica. É utilizado o leite humano quando a mãe está presente e na sua ausência, utiliza-se fórmula para prematuro, pois a unidade não dispõe de Banco de Leite Humano. A progressão da dieta não ultrapassa 20 ml/Kg/dia. A meta é atingir a oferta calórica mínima de 120 Kcal/Kg/dia pela dieta e aumentar de acordo com o ganho ponderal individual de cada RN.

A dieta enteral avaliada foi aquela oferecida à criança obtida dos prontuários de enfermagem, sendo assinalada aquela que representou mais da metade da oferta calórica a saber, leite humano cru ou fórmula para prematuro. O início de dieta enteral registrado foi considerado quando, além de prescrita a dieta fosse mantida por pelo menos 48 horas sem interrupção. Caso tenha sido suspensa por qualquer razão neste período, este início foi desconsiderado.

O uso de dieta parenteral, independente da oferta de nutrientes sob o ponto de vista quantitativo, teve seu início e duração registrados.

A dieta foi considerada plena (Ehrenkranz et al, 1999) quando a sua administração ofertava uma taxa calórica $\geq 100\text{cal/Kg/dia}$ (mantida por pelo menos dois dias) e o número de dias para atingi-la a partir do nascimento, foi registrado. A recuperação do peso de nascimento foi registrada no primeiro dia em que o recém-nascido atingisse ou ultrapassasse este patamar de peso.

Na rotina da Unidade Neonatal, para prematuros de peso abaixo de 1.000g e nos maiores em jejum é indicada dieta parenteral a partir das primeiras 24 horas de vida, salvo contra-indicações, sendo suspensa quando o aporte calórico por via enteral ultrapassa a metade das necessidades calóricas diárias. Não é utilizada solução-padrão e os aminoácidos (Primene® 10%) são aqueles que fornecem maior concentração de tirosina e cisteína, essenciais para o prematuro (Van Goudoever et al, 1994; Heird, 1998). O tempo para início e de uso (dias) de dieta parenteral foi registrado.

O microhematócrito coletado na internação, ainda nas primeiras 24 horas de idade foi registrado bem como a ocorrência de transfusão sanguínea e sua quantificação (em alíquotas de 15 ml/Kg).

RCEU foi definido como a ocorrência de peso abaixo do percentil 3 de Kitchen na alta hospitalar (Kitchen et al, 1983).

4.6 Processamento e análise dos dados

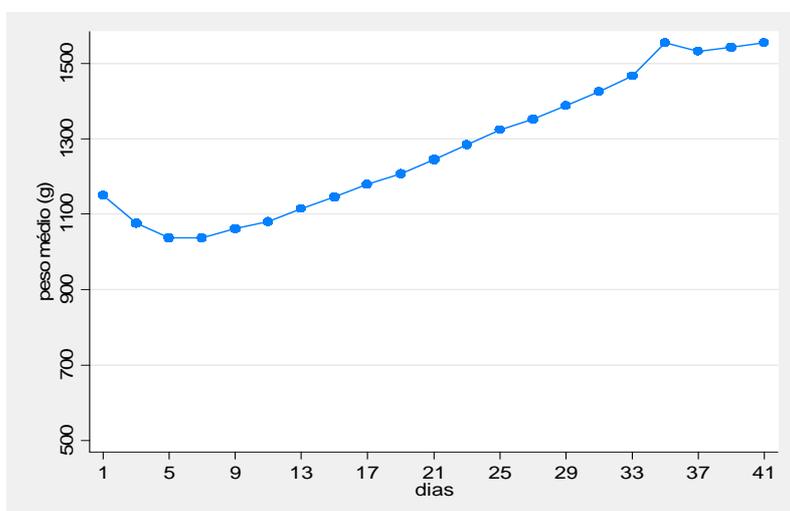
Os dados do questionário foram digitados através do programa Epi-Data. Foram criados mecanismos de restrição na entrada dos dados para minimizar possíveis erros de digitação. Para as análises foram utilizados os programas Stata versão 8.0 (Stata Corporation, Texas, EUA, 2003) e SAS versão 9.1 (SAS Institute Inc., NC, EUA, 2003).

A análise exploratória dos dados avaliou a distribuição de frequências, valores máximos e mínimos, cálculo de médias e erros-padrão. As diferenças entre as médias foram comparadas pelo teste t de Student ou ANOVA e as diferenças de proporções pelo qui-quadrado (Pagano & Gauvreau,2000).

Da análise exploratória da curva de evolução do peso médio ao longo da internação hospitalar foram identificados três possíveis momentos de mudança na velocidade do ganho de peso no tempo, até 8 dias, de 9 a 23 dias e após 23 dias (**gráfico1**). Estes três pontos foram testados para identificar se eles correspondiam

a mudança na inclinação da curva de crescimento através de modelagem com *splines*, conforme programa anexo (**anexo III**). Como somente o primeiro ponto foi estatisticamente significativo, os modelos incluíram variáveis que representaram apenas dois momentos diferentes, com ponto de corte em 9 dias. Estas variáveis estimaram a mudança do peso até a idade de 8 dias e a partir de então.

Gráfico1. Evolução do peso médio nos primeiros 41 dias, recém-nascidos prematuros (n=188) de muito baixo peso de nascimento (Hospital Geral de Bonsucesso-Rio de Janeiro, 2002 a 2004).



O último período considerado foi até 41 dias, pois até este momento 71% das crianças permaneciam no seguimento. Embora as crianças que saem da coorte não possam ser consideradas perdas, pois são altas do hospital, quando mais de 30% da coorte é retirada, ficando basicamente as crianças mais doentes, essa seleção pode modificar os fatores estudados.

Em uma primeira avaliação (passo 1) realizamos análises bivariadas, comparando para o desenlace (AIG ou PIG) na alta hospitalar cada bloco de fatores do modelo teórico hierárquico proposto (**figura 1**). Os fatores associados ($p \leq 0,20$), seguindo modelo teórico dos determinantes mais distais (bloco 1) para os mais proximais (bloco 4), foram posteriormente explorados considerando os dois diferentes períodos de hospitalização (ponto de corte de 9 dias).

Esta segunda parte da análise foi realizada considerando a variável desfecho, o peso, como contínua e levando em conta a correlação entre as medidas repetidas ao longo do tempo de seguimento. Foram construídos modelos longitudinais de regressão linear de efeitos mistos a partir das covariáveis (fatores biológicos, morbidades e práticas de alimentação), utilizando os dois períodos de hospitalização já descritos (do nascimento até 8 dias e 9 dias ou mais). Nestes modelos são incluídas como variáveis explicativas o tempo (dias de hospitalização), as variáveis definidas no passo1 segundo os blocos hierárquicos e a variável que significa a taxa de variação do peso dessas covariáveis (covariáveis*tempo). Estas análises foram feitas utilizando o SAS versão 9.1(SAS Institute Inc., NC, EUA, 2003).

Este modelo leva em consideração a estrutura média geral bem como a variabilidade entre e intra-indivíduos, ou seja, as múltiplas medidas de peso para uma mesma criança são altamente correlacionadas e a modelagem proposta permite levar em conta essa correlação entre os dados.

Para melhor ajuste do modelo a variável peso sofreu transformação logarítmica e as variáveis peso de nascimento, número de transfusões sanguíneas e tempo para atingir dieta plena foram categorizadas.

Assim, procedeu-se a introdução seqüencial das covariáveis de interesse, segundo os blocos de variáveis preditoras do modelo teórico, analisando também os dois momentos durante a internação hospitalar.

Os modelos foram construídos passo a passo, sendo ajustado um modelo mínimo que incluiu a variação do peso no tempo e a seguir foram incluídos os blocos de variáveis. A influência das variáveis na mudança da taxa de crescimento até 8 dias e após foi avaliada pela interação entre as variáveis explicativas e a variável marcadora do tempo (X4).

Apesar de não ter sido significativa na análise univariada, a variável sexo foi incluída no primeiro bloco de covariáveis tendo em vista o crescimento diferencial entre os sexos. Para a construção do modelo final foram incluídas as variáveis e interações que apresentaram significância estatística inferior a 20% como sugerido por Hosmer & Lemershow, 1989.

A escolha do modelo final levou em consideração a avaliação da estrutura de covariância pela comparação do logaritmo da verossimilhança entre os modelos ajustados e os valores de AIC (*Akaike Information Criterion*). Foram testadas as

estruturas de covariância (simetria) composta e não-estruturada sendo escolhida a primeira.

Após a definição do modelo final, uma análise complementar foi realizada, incluindo a variável que representa RCEU na alta hospitalar com o propósito de estimar quanto todas as variáveis associadas ao crescimento contribuíram para a categorização de desnutrição na alta hospitalar.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral de Bonsucesso (parecer 18/04).

5 RESULTADOS

Artigo 1- Fatores de risco para desnutrição intra-hospitalar de prematuros de muito baixo peso ao nascer.

**FATORES DE RISCO PARA DESNUTRIÇÃO INTRA-HOSPITALAR DE
PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO AO NASCER**

Risk Factors for in-hospital undernutrition in preterm very low birth weight infants

RESUMO

A desnutrição em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso ao nascer (MBPN) é um fenômeno universal e vem aumentando nas últimas décadas. A restrição do crescimento extra-uterino (RCEU) é um importante indicador do estado nutricional nestes pacientes. O objetivo deste estudo foi identificar os fatores de risco para RCEU durante a internação hospitalar. Foi realizado estudo de coorte retrospectiva que incluiu 188 recém-nascidos MBPN adequados para idade gestacional (AIG), no período de 2002 a 2004. A análise constituiu-se em um modelo de regressão linear longitudinal de efeitos mistos, sendo observada a diferença na taxa de variação do peso para crianças com e sem RCEU na alta hospitalar. Oitenta e sete (46%) dos recém-nascidos incluídos no estudo apresentaram RCEU na alta hospitalar. Influenciaram a taxa de variação do peso ao longo da internação hospitalar: o menor peso ao nascer, sexo masculino, menor Apgar de 5^o minuto, o maior escore CRIB; persistência do canal arterial, doença metabólica óssea, hemorragia intracraniana, displasia broncopulmonar e sepse. O maior tempo em oxigenioterapia, as transfusões sanguíneas, o uso de diurético, o maior tempo para atingir dieta plena e de uso de nutrição parenteral também foram preditores do crescimento. A desnutrição de recém-nascidos prematuros MBPN nas Unidades Neonatais é um problema freqüente e influenciado tanto pelo cuidado neonatal quanto pelas características individuais de cada criança.

Palavras-chave: Prematuros. Restrição de ganho de peso. Crescimento.

ABSTRACT

Undernutrition in preterm very low birth weight infants is a major problem and it has been raising during the past decades. Postnatal weight gain restriction (PWGR) is an important nutritional indicator in these patients. The aim of this study was to identify risk factors for PWGR during hospitalization. A retrospective cohort study was done and included 188 very low birth weight preterm and adequate for gestational age infants, during 2002-2004. The analysis included longitudinal linear regression modeling, considering weight variation among children with and without PWGR at discharge. Eighty seven (46%) infants had PWGR at discharge. The following variables influenced (negative) weight variation during hospitalization: lower birthweight, sex, lower 5th minute Apgar, higher CRIB score, persistent ductus arteriosus, metabolic bone disease, intracranial hemorrhage, broncopulmonary dysplasia and sepsis. The longer oxygen exposure time, blood transfusions, diuretic use, the longer time to achieve enteral full feeding and of use of parenteral nutrition were also important growth predictors. Undernutrition among very low birth weight preterm infants is a frequent problem; it is influenced by neonatal care but also, by individual characteristics.

Key terms: Preterm. Weight gain restriction. Growth.

Introdução

Com o aumento da sobrevivência de recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer (MBPN), a desnutrição intra-hospitalar do prematuro vem tornando-se um problema de Saúde Pública, dada sua freqüência (Astbury et al, 1986; Hack et al, 1996; Clark et al, 2003; Valette, 2005) e possíveis implicações na vida adulta (Lucas, 1998; Fewtrell et al, 2000; Barker et al 2002; Singhal et al, 2001).

Apesar de já bem estabelecido que o crescimento tenha influência multifatorial e que o alcance do potencial genético depende de características ao nascimento como sexo, raça, peso ao nascer, estatura dos pais, níveis hormonais adequados, da disponibilidade de nutrientes, e da interação de fatores ambientais (Anderson et al, 1995), ainda existem dúvidas sobre alguns determinantes do crescimento pós-natal conforme resultados conflitantes de alguns estudos (Ehrenkranz et al, 1999; Gianini et al, 2005). Os bebês prematuros frequentemente apresentam doenças que geram aumento das necessidades energéticas basais, além de dificultarem o aporte nutricional adequado, o que possivelmente, tem impacto negativo no crescimento (Hack et al, 1983; Waherg & Georgieff, 1995).

Além disso, a nutrição pós-natal insuficiente é fenômeno freqüente nas unidades de terapia intensiva neonatais (Embleton et al, 2001; Radmacker et al, 2003; Cooke et al, 2004), apesar da existência de evidência científica sobre a melhor abordagem nutricional nesta população de crianças (Yu, 2005). Isto provavelmente ocorre em detrimento do crescimento do prematuro.

Assim, este estudo tem como objetivo determinar os fatores de risco associados à restrição do ganho de peso extra-uterino durante a internação hospitalar em crianças prematuras, adequadas para a idade gestacional e com muito baixo peso ao nascimento.

Métodos

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva realizado no período de junho de 2002 a junho de 2004 em maternidade pública de alto risco no Rio de Janeiro (Hospital Geral de Bonsucesso). Neste período, a população de recém-nascidos prematuros com peso entre 501 e 1499g, adequados para a idade gestacional, que sobreviveram por mais de 24 horas, sem malformações congênitas incompatíveis

com a vida ou lesões orofaciais graves e/ou do tubo digestivo compreendeu 188 crianças (população do estudo).

Todos os prontuários foram resgatados e os dados foram obtidos através do preenchimento de questionário próprio.

A partir da revisão da literatura sobre o crescimento de prematuros, foram identificados os possíveis determinantes do ganho de peso extra-uterino e proposto modelo teórico-operacional hierárquico, considerando quatro blocos de fatores do mais distal (bloco 1) ao mais proximal (bloco 4).

A variável dependente foi a taxa de variação do peso, utilizando medidas com intervalos de 2 dias. As variáveis independentes estão contempladas na Tabela 3. O peso ao nascer foi obtido na primeira hora de vida, aferido em balança digital com acurácia de 5g (Filizola) e a idade gestacional, estimada pela data da última menstruação, pela ultrassonografia de primeiro trimestre, pelo método de Ballard modificado (Ballard et al, 1991) ou de Capurro (Capurro et al, 1978), nesta ordem de preferência. A persistência do canal arterial (PCA) foi diagnosticada através de ecocardiograma bi-dimensional com *Doppler* e a hemorragia intracraniana pela ultrassonografia transfontanela. A enterocolite necrosante e a displasia broncopulmonar foram definidas, respectivamente, pelos critérios de Bell (Bell et al, 1978) e do National Institute of Childhood Health and Development (NICHD). O diagnóstico de sepse neonatal foi considerado na presença de manifestações clínicas de sepse associadas à hemocultura positiva e/ou à cultura de líquido cefalorraquidiano positivos. A doença metabólica óssea foi definida pelo aumento maior que cinco vezes da fosfatase alcalina sérica e redução do fósforo sérico abaixo de 4mg/dl (Kopelman et al, 2004; Costa & costa, 2003). A dieta enteral foi considerada plena quando sua administração ofertava uma taxa calórica ≥ 100 cal/Kg/dia mantida por pelo menos 2 dias.

RCEU foi definida como a ocorrência de peso abaixo do percentil 3 na alta hospitalar para aqueles de idade gestacional corrigida inferior a 40 semanas, ou no gráfico do NCHS para os maiores (Hamill et al, 1977).

Da análise exploratória da curva de evolução do peso ao longo da internação hospitalar (**gráfico 1**) foram identificados três possíveis momentos de mudança na velocidade do ganho de peso no tempo, os quais foram testados através da modelagem com *splines* (**Anexo I**) e identificado apenas um ponto estatisticamente

significativo. Então, os modelos incluíram variáveis que representaram dois momentos diferentes com ponto de corte em 9 dias.

Primeiramente, foram realizadas análises bivariadas entre a ocorrência ou não de RCEU na alta hospitalar e as possíveis variáveis explicativas, considerando $p < 0,20$ como ponto de significância estatística. As variáveis com significância foram candidatas a compor o modelo de regressão linear longitudinal de efeitos mistos, utilizando o procedimento *Proc Mixed* (SAS Institute Inc., NC, EUA, 2003). A introdução das covariáveis no modelo foi seqüencial respeitando o modelo hierárquico do mais distal (bloco 1) para o mais proximal ao desfecho (bloco4) e a influência das variáveis na mudança da taxa de crescimento até 8 dias e após foi avaliada pela interação entre as variáveis explicativas e a variável marcadora do tempo X4 (**Anexo I**). No modelo longitudinal, o desenlace considerado foi o peso e sua variação no tempo, que sofreu transformação logarítmica.

A escolha do modelo final levou em consideração a avaliação da estrutura de covariância pela comparação do logaritmo da verossimilhança entre os modelos ajustados e os valores de AIC (*Akaike Information Criterion*). Foi considerada a estrutura de covariância composta.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral de Bonsucesso (parecer 18/04).

Resultados

Na **Tabela 1** encontram-se as características da amostra estudada. Trinta e três por cento dos prematuros MBPN foram de extremo baixo peso ao nascer (<1000g). A média de escore CRIB e o tempo prolongado de oxigenioterapia caracterizam a gravidade dos bebês da amostra.

Receberam dieta enteral 88,3% dos recém-nascidos e destes, 95,7% atingiram dieta plena; 181 utilizaram dieta parenteral (96,2%). A distribuição das práticas de alimentação segundo as categorias de peso de nascimento revelou que apenas o tempo para atingir dieta plena foi diferente entre os grupos (**Tabela 2**).

Para avaliação das perdas de seguimento, comparamos os recém-nascidos que tiveram alta hospitalar com aqueles que morreram ou foram transferidos ao longo da internação. Esta análise revelou que havia diferenças no peso de nascimento, idade gestacional e escore CRIB (**Tabela 3**).

No momento da alta hospitalar, 53% permaneceram com peso acima do percentil 3 para idade gestacional e 46% foram considerados como casos de restrição ao ganho de peso extra-uterino na alta hospitalar. Cinquenta e seis por cento dos bebês de extremo baixo peso ao nascer (abaixo de 1000 g) foram casos prevalentes de restrição ao ganho de peso extra-uterino no momento da alta hospitalar. Na categoria de peso de nascimento abaixo de 750 g, essa proporção foi de 62%.

Uma primeira análise exploratória na alta hospitalar, comparando casos de restrição de ganho de peso extra-uterino durante a internação com não casos foi realizada através de análises bivariadas das possíveis variáveis explicativas, respeitando os blocos do modelo teórico hierárquico. Os resultados com significância estatística ($p < 0,20$) estão assinalados na **Tabela 4**. Todas as doenças e terapias utilizadas no tratamento das mesmas foram importantes nesta análise.

A análise longitudinal com inclusão hierárquica das variáveis estudadas mostrou que com a introdução das covariáveis do terceiro bloco, o valor do AIC, que no modelo reduzido era de 6981, caiu para 3977, revelando a importância da inclusão destes parâmetros.

No modelo final de regressão longitudinal, influenciaram a taxa de variação do peso ao longo da internação hospitalar as variáveis peso ao nascer, sexo, Apgar de 5 minutos, o escore CRIB, o uso de ventilação mecânica nas primeiras 24 horas de vida; ter apresentado persistência do canal arterial, doença metabólica óssea, hemorragia intracraniana, displasia broncopulmonar, enterocolite necrosante ou sepse; o maior número de dias em oxigenioterapia, transfusões sanguíneas, além do uso de diurético e corticóides, o maior tempo para atingir dieta plena e de uso de nutrição parenteral. Este efeito é representado pelas variáveis de multiplicação destas com a variável X_4 —ponto de mudança da curva de crescimento. Os valores do coeficiente de regressão desta variável $X_4 \times característica$ são apresentados na **Tabela 5**. Estes valores não têm interpretação direta e suas variações já transformadas em escala não logarítmica estão exemplificadas na **figura 2**. Para as variáveis apresentadas (peso ao nascer, uso de diuréticos ou número de transfusões sanguíneas), as taxas de variação do peso ao longo do tempo são diferentes, mesmo após o ajuste por todas as covariáveis. Este mesmo comportamento ocorreu para todas as variáveis da tabela 6 que foram estatisticamente significantes.

A inclusão da variável que representa RCEU na alta hospitalar no modelo final mostrou que as covariáveis não explicam grande parte das diferenças na alta hospitalar, mesmo após o ajuste mútuo por todas elas. A **figura 3** mostra este efeito.

A análise de resíduos não revelou nenhuma violação dos pressupostos de normalidade e apresentou distribuição simetricamente em torno de zero, com uma variância aproximadamente constante (**Anexo 2**).

Discussão

Este estudo foi realizado com uma amostra de recém-nascidos de muito baixo peso com média de peso de nascimento de 1112 g, idade gestacional em torno de 30 semanas e média do escore CRIB de 5, o que reflete a gravidade e vulnerabilidade destes pacientes (Sarquis et al, 2002).

Como referido na literatura (Steinhorn & Green, 1991; Hack et al, 1991; Hay, 1996), esta população tem grande risco de desenvolver RCEU e, na população estudada, a prevalência de 24% de PIG ao nascimento passou para 58% de RCEU na alta hospitalar. A escolha do ponto de corte mais baixo (percentil 3), comparado ao mais frequentemente utilizado (percentil 10) objetivou excluir casos de restrição de crescimento intra-uterino. Essa estratégia decorreu de resultados conflitantes que indicaram que recém-nascidos PIG recuperam o peso de nascimento e ganham peso mais rápido em relação àqueles de peso adequado para a idade gestacional nas primeiras semanas (Ehrenkranz et al, 1999; Falcão et al, 1988; Anchieta et al, 2004), mas quando acompanhados até a idade gestacional corrigida de 40 semanas, suas curvas demonstraram crescimento inferior (Ornelas et al, 2002). Assim, objetivamos excluir os PIG que tenderiam a ter um crescimento diferenciado simplesmente por serem PIG. A estratégia utilizada permitiu avaliar os fatores pós-natais que explicariam as altas taxas de restrição de crescimento no momento da alta hospitalar descritas em vários estudos (Clark et al, 2003; Steward, 2002; Shan et al, 2007; Sakurai et al, 2008).

Considerando outro ponto de corte, o percentil 10, Clark e colaboradores observaram prevalência de 28% de RCEU na alta (Clark, 2003) enquanto o estudo de Steward & Pridham, com o mesmo ponto de corte, observou 89% de RCEU na alta (Steward & Pridham, 2002), denotando grande variação entre diferentes centros perinatais.

Mesmo com a possível exclusão de restrição de crescimento intra-uterino observamos 87 casos (46%) de RCEU durante a internação hospitalar entre aqueles nascidos AIG, o que reforça a necessidade de maior atenção aos cuidados recebidos por estes prematuros durante a internação.

O modelo final de regressão longitudinal identificou o peso de nascimento e o fato de receber duas ou mais transfusões sanguíneas como fatores associados ao crescimento pós-natal. Analisando-se as interações com o tempo (características*X4), influenciaram negativamente a taxa de crescimento: sexo feminino, o menor peso ao nascer, o menor índice de Apgar de 5º minuto, o maior escore CRIB e a necessidade de ventilação mecânica nas primeiras 24 horas de vida, em acordo com outros autores (Clark et al, 2003; Radmacker et al, 2003; Gianini et al, 2005). Ehrenkranz e colaboradores não observaram diferenças na velocidade de crescimento por categorias de peso ao nascer para a variável sexo quando estudaram recém-nascidos de peso de nascimento inferior a 1500 g (Ehrenkranz et al, 1999). Considerando as morbidades e terapias utilizadas (terceiro bloco), todas elas influenciaram a taxa de variação do peso. O estudo nacional de Gianini em 2005 acompanhou o crescimento pós-natal de recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer e não encontrou associação entre restrição de crescimento e enterocolite necrosante (Gianini et al, 2005), embora existam diferenças metodológicas, em especial na análise multivariada adotada. Hintz e colaboradores sugerem que apenas os casos cirúrgicos de enterocolite estão associados ao pior desempenho no crescimento (Hintz et al, 2005).

Apesar de termos considerado tanto o uso de corticóide inalatório quanto o parenteral, esta variável foi importante no modelo. Há evidências de que o uso sistêmico desta droga tenha efeito negativo no crescimento linear, fato ainda discutido em relação a via inalatória (Yeh et al, 1998).

As outras doenças estudadas (persistência do canal arterial, doença metabólica óssea, hemorragia intracraniana, displasia broncopulmonar e sepse) foram importantes na taxa de crescimento, assim como o uso de diurético, receber mais de uma transfusão sanguínea e ter permanecido mais tempo em oxigenioterapia. Na análise por modelo de regressão logística hierárquica para identificar os fatores associados aos casos de restrição de crescimento intra-hospitalar (AIG ao nascimento e PIG na alta hospitalar), somente doença metabólica, sepse e número de transfusões sanguíneas foram importantes (Valete,

2005), caracterizando a importância da análise longitudinal para avaliação do crescimento. Este método estatístico, além de ser mais apropriado para a avaliação de grupos onde os dados possam estar correlacionados, mostrou-se mais sensível na detecção de fatores importantes no modelo determinante do crescimento.

As infecções neonatais são freqüentes e a relação entre sepse e óbitos neonatais já está bem estabelecida (Duarte, 2003), mas seu efeito sobre o crescimento neonatal é controverso. No estudo longitudinal de Ehrenkranz e colaboradores, a velocidade de crescimento foi menor na presença de sepse (Ehrenkranz et al, 1999) e o estudo de Gianini não demonstrou associação entre sepse e desnutrição na idade de termo (Gianini et al, 2005). Nosso estudo incluiu apenas os casos confirmados de sepse e esta variável foi importante, em acordo com o estudo de Ehrenkranz.

As médias de dias para início da dieta enteral (6,89), para atingir dieta plena (19), para início de dieta parenteral (2,86) e de uso de dieta parenteral (10,75) observadas estão abaixo do que tem sido observado na literatura (O`Reilly 2003, Lucas 1984). Observamos que quanto menor o peso de nascimento, maior o número de dias para atingir dieta plena. Uma vez que a progressão da dieta enteral respeita uma velocidade máxima de incrementos diários, o seu início mais precoce interfere no número de dias para alcançar a dieta plena (Capple, 2004). No presente estudo, o maior tempo para atingir dieta plena e de uso de nutrição parenteral influenciaram a taxa de variação do peso. De fato, o ganho de peso é diretamente proporcional as calorias administradas, sendo assim, a dieta plena pode ser considerada um bom preditor para o crescimento pós-natal.

Após o ajuste por todas as covariáveis, a inclusão da variável que representa a desnutrição na alta hospitalar foi estatisticamente significativa e não interferiu no efeito do bloco de variáveis que representaram o cuidado neonatal (morbidades e terapias). Este resultado pode ser explicado de duas maneiras: as características biológicas ao nascimento são marcadores muito importantes da evolução ponderal e o cuidado neonatal oferecido não consegue superar este efeito, podendo alterar a velocidade de crescimento destas crianças. A compreensão deste fenômeno é fundamental já que existem evidências da relação entre restrição de crescimento extra-uterino e velocidade de crescimento no início da vida com risco de doenças crônico-degenerativas na vida adulta (Barker et al, 2002; Singhal & Lucas, 2004).

Um grande estudo colaborativo envolvendo recém-nascidos de MBPN observou que apesar das recomendações internacionais, na prática, a adesão aos protocolos não é a ideal (O'Reilly et al, 2003). Em 2005, Yu observou que as práticas nutricionais contemporâneas na maioria das unidades de terapia intensiva neonatais não são baseadas em evidência científica, apesar da existência de mais de 60 ensaios clínicos randomizados e mais de 10 revisões sistemáticas publicadas sobre o assunto.

A relevância deste estudo reside na identificação dos fatores que interferem no crescimento neonatal de crianças de risco e mais ainda, do momento em que a menor taxa de crescimento coloca-os em risco de desnutrição, que é fundamental para a melhoria do cuidado neonatal.

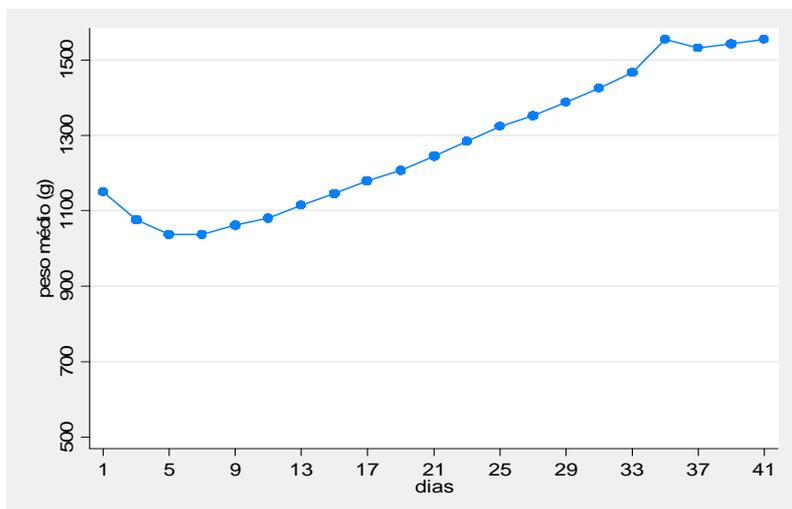
As principais limitações do estudo referem-se ao seu caráter retrospectivo. Nesta circunstância, há possibilidade de erros de medidas, uma vez que não houve treinamento específico da equipe para o estudo, além do uso de métodos de classificação não ideais, como a identificação da idade gestacional pelo método de Capurro (Capurro et al, 1978).

Pontos importantes para investigações futuras incluem a análise do impacto de mudanças reais na abordagem terapêutica, principalmente em relação ao real efeito do uso de diurético, das transfusões sanguíneas e estratégias de nutrição mais agressivas (nutrição parenteral com maior aporte de aminoácidos e lipídios; dieta enteral precoce e progressão mais rápida) na incidência de restrição de crescimento. Talvez a realização de estudos para medir a aderência dos profissionais de saúde, dentro das Unidades Neonatais, aos protocolos sugeridos na literatura seja o passo inicial para mudança no tratamento destes bebês.

Colaboradores

R. Sichieri trabalhou na concepção da pesquisa, análise dos dados, redação do texto e revisão crítica. C. O Valete trabalhou na concepção da pesquisa, pesquisa bibliográfica, coleta dos dados, redação do texto. D. P. Peyneau trabalhou na concepção da pesquisa, pesquisa bibliográfica, coleta dos dados, análise dos dados e redação do texto.

Gráfico 1. Evolução do peso médio nos primeiros 41 dias, recém-nascidos prematuros (n=188) de muito baixo peso de nascimento (Hospital Geral de Bonsucesso- Rio de Janeiro, 2002 a 2004).



Anexo 1: Programa (SAS 9.1) utilizado para determinar momento de mudança na taxa de variação do peso ao longo da internação hospitalar de recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer (Hospital Geral de Bonsucesso, Rio de Janeiro, 2002 a 2004)

Programa	Comentários
X1=dia;	X
X2=dia**2;	X ²
X3=dia**3;	X ³
X4=(dia>9)*((dia-9)**3);	Mudança em X ³ depois do dia 9
X5=(dia>23)*((dia-23)**3);	Mudança em X ³ depois do dia 23
X6=(dia>30)*((dia-30)**3); run	Mudança em X ³ depois do dia 30

Tabela 1. Características de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso ao nascer (n=188). (Hospital Geral de Bonsucesso, Rio de Janeiro – 2002 a 2004).

	<i>Características</i>	<i>N</i>	<i>Médias/ frequências</i>	<i>IC 95%</i>
BLOCO1	Idade gestacional em semanas, média	188	29,6	29,3 - 29,9
	Peso de nascimento em gramas, média	188	1112,2	1077,6 - 1146,8
	Raça branca (%)	188	69	64,3 – 75,7
	Sexo masculino (%)	185	52	46,6-59,1
BLOCO2	Apgar 5 minutos, média	186	7,54	7,3 – 7,7
	Escore CRIB, média	188	5,08	4,5-5,6
	Exposição a surfactante (%)	188	63,3	60,3-72,1
	Ventilação mecânica nas primeiras 24h (%)	188	67	62,6-74,2
BLOCO3	Persistência do canal arterial (%)	172	29	23,7-35,7
	Hemorragia intracraniana (%)	113	19,4	15,7-29,1
	Enterocolite necrotizante (%)	188	17,5	13,7-23,4
	Displasia broncopulmonar (%)	188	26	21,5-32,6
	Sepsis (%)	188	23	16,7-27
	Doença metabólica óssea (%)	153	5,2	2,3-8,5
	Exposição a diuréticos (%)	187	43	36,9-49,2
	Exposição a corticóides (%)	184	10,3	7,5-15,5
	Dias em oxigenioterapia, média	186	23,72	19,7 - 27,7
	Número de transfusões sanguíneas, média	188	2,72	2,2 - 3,2
BLOCO4	Tempo para início de dieta enteral, média	166	6,89	6,1 - 7,6
	Tempo para atingir dieta plena, média	159	19,06	17,5 - 20,6
	Tempo para início de dieta parent., média	181	2,86	2,6 - 3,1
	Tempo de uso de dieta parenteral, média	181	10,75	9,4 -12

Tabela 2. Práticas de alimentação em recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer, segundo peso de nascimento (Hospital Geral de Bonsucesso- Rio de Janeiro, 2002 a 2004).

<i>Práticas de alimentação (média)</i>	<i>Peso de nascimento</i>			<i>p-valor</i>
	<i>< 750 g</i>	<i>750 a 1000 g</i>	<i>>1000 g</i>	
Dias para início de dieta enteral	7,87	9,02	6,12	0,006
Dias para atingir dieta plena	31,5*	21,2	17,53	< 0,001
Dias para início de dieta parenteral	2,47	2,65	2,99	0,361
Dias de uso de dieta parenteral	13,11	13,84	9,28	0,007

* p-valor associado a ANOVA de 1 fator com efeitos fixos.

Tabela 3. Características biológicas e gravidade nas primeiras 24 horas de vida dos recém-nascidos mantidos na coorte e nos perdidos de seguimento (Hospital Geral de Bonsucesso, Rio de Janeiro—2002 a 2004).**

<i>Características</i>	<i>Perdas de seguimento</i>		<i>p-valor*</i>
	<i>Não (157)</i>	<i>Sim (31)</i>	
Idade gestacional em semanas, média(EP dias)	29,8	28	<0,001
Peso de nascimento em gramas, média (EP)	1154	900,4	<0,001
Sexo masculino (%)	51,3	58	0,49
Cor branca (%)	70	67,7	0,79
Apgar de 5 minutos, média (EP)	7,64	7,06	0,06
Escore CRIB, média (EP)	4,4	8,5	<0,001
Exposição a surfactante (%)	61,1	74,1	0,17
Ventilação mecânica nas primeiras 24 h(%)	63,6	83,8	0,29

*associado ao teste t ou qui-quadrado

** 3 transferências e 28 óbitos

Tabela 4. Análise univariada dos casos e não-casos de restrição do ganho de peso extra-uterino prevalentes na alta hospitalar (n=188). (Hospital Geral de Bonsucesso, Rio de Janeiro – 2002 a 2004).

	<i>Características</i>	<i>Casos (n=87)</i>	<i>Não casos (n=101)</i>	<i>p-valor *</i>
BLOCO1	Idade gestacional em semanas, média	30	29	0,211
	Peso de nascimento em gramas, média	1062	1155	0,008
	Raça branca N(%)	63 (72)	68 (67)	0,449
	Sexo masculino N(%)	42 (48)	55 (56)	0,286
BLOCO2	Apgar 5 minutos, média	7,3	7,7	0,04
	Escore CRIB, média	5,9	4,3	0,006
	Exposição a surfactante N(%)	59 (67)	60 (59)	0,232
	Ventilação mecânica nas primeiras 24h N(%)	63 (72)	63 (62)	0,144
BLOCO3	Persistência do canal arterial N(%)	30 (38)	20 (21)	0,017
	Hemorragia intracraniana N(%)	17 (29)	5 (9)	0,008
	Enterocolite necrotizante N(%)	20 (23)	13 (13)	0,069
	Displasia broncopulmonar N(%)	29 (33)	20 (19)	0,035
	Sepsis N(%)	27 (31)	16 (15)	0,013
	Doença metabólica óssea N(%)	8 (11)	0	0,002
	Exposição a diuréticos N(%)	47 (54)	33 (33)	0,003
	Exposição a corticóides N(%)	12 (14)	7 (7)	0,129
	Dias em oxigenioterapia, média	30	18	0,003
	Número de transfusões sanguíneas, média	3,7	1,8	<0,001
BLOCO4	Tempo para início de dieta enteral, média	7,4	6,4	0,232
	Tempo para atingir dieta plena, média	21,4	17,2	0,007
	Tempo para início de dieta parent., média	2,9	2,8	0,572
	Tempo de uso de dieta parenteral, média	12,3	9,4	0,025

* associado ao teste-t ou qui-quadrado

Tabela 5. Taxa de variação do peso em escala logarítmica utilizando modelo de regressão linear mutuamente ajustado em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso de nascimento (Hospital Geral de Bonsucesso- Rio de Janeiro, 2002 a 2004).

<i>Variáveis</i>	β	p-valor
Peso ao nascer		
<750 g	-	-
750-1000 g	6,69	<0,0001
>=1000 g	2,38	<0,0001
Sexo masculino	-8,85	<0,0001
Apgar de 5 minutos	3,91	<0,0001
Escore CRIB	2,26	<0,0001
Ventilação mecânica nas primeiras 24h	-1,05	<0,0001
Persistência do canal arterial	-5,84	<0,0001
Hemorragia intracraniana	-1,21	<0,0001
Enterocolite necrosante	-1,13	<0,0001
Displasia Broncopulmonar	7,12	<0,0001
Sepse	-5,04	<0,0001
Doença metabólica óssea	4,46	<0,0001
Uso de diurético	-1,05	<0,0001
Uso de corticóides	-1,44	<0,0001
Dias em oxigenioterapia	2,29	<0,0001
Número de transfusões sanguíneas		
Nenhuma	-	-
1	-5,22	<0,0001
2 ou mais	-2,32	<0,0001
Tempo para atingir dieta plena	-1,58	<0,0001
Tempo total de uso de nutrição parenteral	-1,55	<0,0001

Figura 2: Taxa de variação do peso utilizando modelo de regressão linear mutuamente ajustado em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso de nascimento, segundo fatores associados ao crescimento (Hospital Geral de Bonsucesso- Rio de Janeiro, 2002 a 2004).

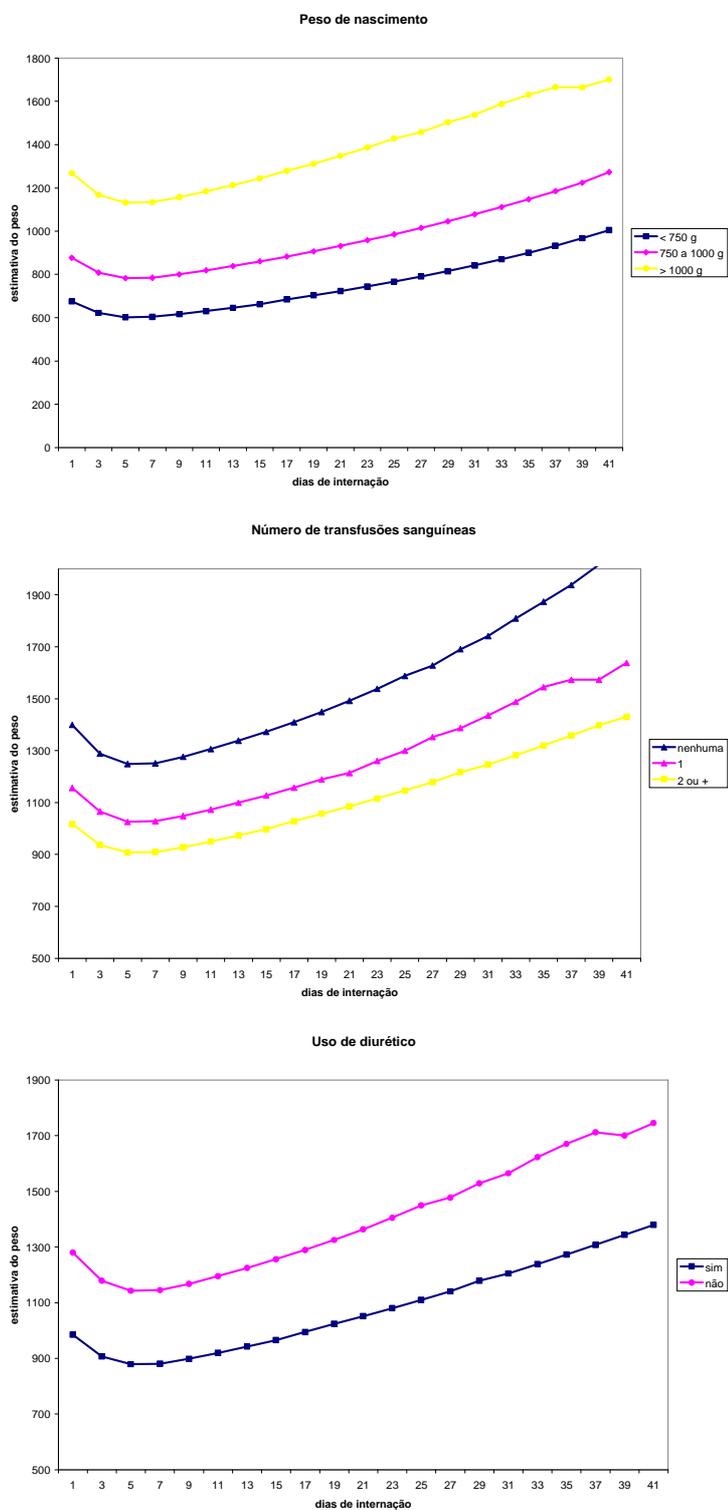
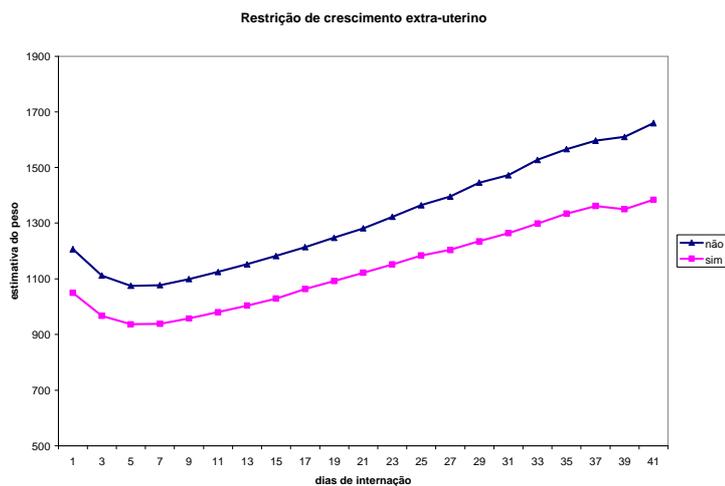
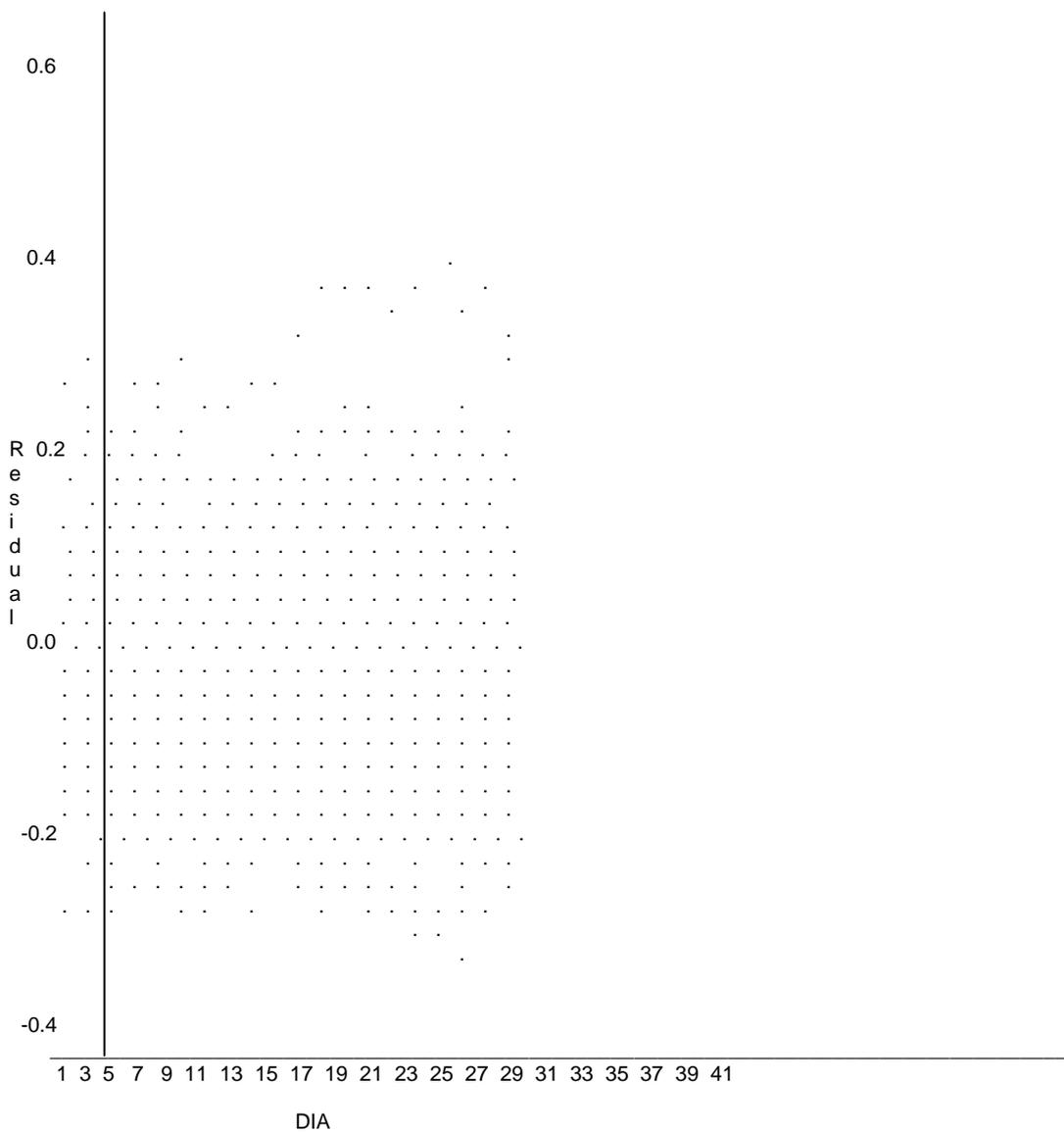


Figura 3: Taxa de variação do peso utilizando modelo de regressão linear mutuamente ajustado em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso de nascimento, segundo restrição de crescimento extra-uterino na alta hospitalar (Hospital Geral de Bonsucesso- Rio de Janeiro, 2002 a 2004).



ANEXO 2: Gráfico de resíduos do modelo final de regressão linear mutuamente ajustado em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso de nascimento (Hospital Geral de Bonsucesso- Rio de Janeiro, 2002 a 2004).



6 CONCLUSÃO

Este estudo foi realizado com uma amostra de recém-nascidos de muito baixo peso com grande risco de desenvolver RCEU e conseguiu identificar os fatores de risco associados a um menor ganho de peso durante a internação hospitalar.

O modelo final de regressão longitudinal identificou o peso de nascimento e o fato de receber duas ou mais transfusões sanguíneas como fatores associados ao crescimento pós-natal. A análise do efeito de cada grupo de fatores de risco (biológicos, morbidades e práticas de alimentação) na velocidade de crescimento em 3 momentos diferentes descritas nos objetivos deste estudo foi substituída pela análise com ponto de corte em 9 dias pelos motivos descritos na seção de métodos.

Analisando-se as interações com o tempo (características*X4), as variáveis do primeiro e segundo bloco que influenciaram negativamente a taxa de crescimento foram sexo feminino, o menor peso ao nascer, o menor índice de Apgar de 5º minuto, o maior escore CRIB e a necessidade de ventilação mecânica nas primeiras 24 horas de vida.

Considerando as morbidades e terapias utilizadas (terceiro bloco), todas elas influenciaram a taxa de variação do peso no tempo. A enterocolite necrotizante, persistência do canal arterial, doença metabólica óssea, hemorragia intracraniana, displasia broncopulmonar e sepse foram importantes na taxa de crescimento, assim como o uso de diurético, receber mais de uma transfusão sanguínea e ter permanecido mais tempo em oxigenioterapia. Estes resultados reforçam a importância da análise longitudinal para avaliação do crescimento como método estatístico mais apropriado para a avaliação de grupos onde os dados possam estar correlacionados e mais sensível na detecção de fatores importantes no modelo determinante do crescimento, já que na análise desta amostra por modelo de regressão logística hierárquica para identificar os fatores associados aos casos de restrição de crescimento intra-hospitalar (AIG ao nascimento e PIG na alta hospitalar), somente doença metabólica, sepse e número de transfusões sanguíneas foram importantes (Valete, 2005).

No quarto bloco de variáveis segundo modelo teórico são incluídas as práticas de alimentação. No presente estudo, o maior tempo para atingir dieta plena e de uso de nutrição parenteral influenciaram a taxa de variação do peso. De fato, o

ganho de peso é diretamente proporcional as calorias administradas, sendo assim, a dieta plena pode ser considerada um bom preditor para o crescimento pós-natal.

Após o ajuste por todas as covariáveis, a inclusão da variável que representa a desnutrição na alta hospitalar foi estatisticamente significativa e não interferiu no efeito do bloco de variáveis que representaram o cuidado neonatal (morbidades e terapias). Este resultado pode ser explicado de duas maneiras: as características biológicas ao nascimento são marcadores muito importantes da evolução ponderal e o cuidado neonatal oferecido não consegue superar este efeito, podendo alterar a velocidade de crescimento destas crianças.

REFERÊNCIAS

- AKRE J. Alimentação infantil, bases fisiológicas. BFAN / Instituto de Saúde de São Paulo. 1994. 97p.
- ANCHIETA L. M., XAVIER C. C., COLOSITO E. A. Crescimento de recém-nascidos pré-termo nas primeiras 12 semanas de vida. *J Pediatr (Rio J)*. 2004; 80(4): 267-76.
- ANCHIETA L. M., XAVIER C. C., COLOSITO E. A. Velocidade de crescimento de recém-nascidos pré-termo adequados para a idade gestacional. *J Pediatr (Rio J)*. 2004; 80(5): 417-24.
- ANDERSON M. A., DEWEY K. G., FRONGILLO E. et al. WHO Working Group on Infant Growth. An Evaluation of Infant Growth: the use and interpretation of anthropometry in infants. *Bull WHO*. 1995; 73(2): 165-74.
- ALEXANDER G. R., HIMES J. H., KAUFMAN R. B., MOR J., KOGAN M. A United States National Reference for Fetal Growth. *Obstetrics & Gynecology*. 1996; 87(2):163-168.
- ANDERSON D. M. Nutritional assessment and therapeutic interventions for the preterm infant. *Clin Perinatol*. 2002; 29: 313-26.
- ASTBURY J., ORGILL A. A., BAJUK B., YU V. Y. Sequelae of growth failure in appropriate for gestational age, very low-birthweight infants. *Dev Med Child Neurol*. 1986; 28:472-9.
- BABSON S. G., BENDA G. I. Growth graphs for the clinical assessment of infants of varying gestational age. *J Pediatr*. 1976; 89(5):814-20.
- BACKSTRON M. C., KUUSELA A., MAKI R. Metabolic bone disease of prematurity. *Ann Med*. 1996; 28(4): 275-82.
- BALLARD J.L., KHOURY J. C., WEDIG K., WANG L., EILERS-WALSMAN B. L., LIPP R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *Journal of Pediatrics*. 1991; 119 (3): 417-23.
- BARKER D. J., FORSEN T., ERIKSSON J. G., OSMOND C. Growth and living conditions in childhood and hypertension in adult life: a longitudinal study. *J Hypertens*. 2002;20:1951-6.
- BAUMAN W. A. Early feedings of dextrose and saline solutions to premature infants. *Pediatrics*. 1960; 26: 756-61.
- BELL M. J., TERNBERG J. L., FEIGIN R. D. Necrotizing enterocolitis:therapeutic decisions based on clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
- BERSETH C. L. Minimal Enteral Feedings. *Clin Perinat*. 1995; 22(11): 195-205.
- BINKIN N. J., YIP R., FLESHOOD L., TROWBRIDGE F. L. Birth weight and childhood growth. *Pediatrics*. 1988; 82(6):828-34.
- BLACK R. E., MORRIS S. S., BRYCE J. Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet*. 2003; 361(9376): 2226-34.

- BODL L. S., HERBST J. J., JUNG A. L. Comparison of fast and slow feeding rate schedules to the development of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 1976; 89(3): 463-6.
- BOTT L., BEGHIN L., PIERRAT V., THUMERELLE C., GOTTRAND F. Nutrition and bronchopulmonary dysplasia. *Arch Pediatr.* 2004; 11 (3): 234-9.
- BRANDT T. I. Growth Dynamics of Lowbirthweight Infants. *Acta Paediatr Scand.* 1983; 319: 38-47.
- BRANDT I. Growth dynamics of low-birthweight infants with emphasis on the perinatal period. In: Falkner F, Tanner JM. Eds. *Human growth: a comprehensive treatise.* 2nd ed. New York: Plenum Press 1986; 1:415-75.
- CAPLE J., ARMENTROUDT D., HUSEBY V., HALBARDIER, GARCIA J., SPARKS J. W., MOYA F. R. Randomized, controlled trial of slow versus rapid feeding volume advancement in preterm infants. *Pediatrics.* 2004; 114(6): 1597-600.
- CAPURRO H., KORICHZKY S., FONSECA O., CALDEIRO-BARCIA R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr.* 1978;93:120-122.
- CARDOSO L. E. M. B.; FALCÃO M. C. Análise do crescimento de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso através de curvas de crescimento pré e pós-natal. *Rev Bras Nutr Clin.* 2006; 21(1):278-83.
- CASEY P. H., WORTHMAN B., NELSON J. Y. Management of children with failure to thrive in an ambulatory setting. *Clin Pediatr.* 1981; 23(6):325-30.
- CASEY P. H., KRAEMER H. C., BERNBAUM J., TYSON J. E., SELLS C., YOGMAN M., BAUER C. R. Growth patterns of low birth weight preterm infants: a longitudinal analysis of a large, varied sample. *J Pediatr.* 1990; 117(2):298-307.
- CLARK R. H., THOMAS P., PEABODY J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics.* 2003; 111 (5Pt 1): 986-90.
- COOKE R. J.; FORD A.; WERKMAN S.; CONNER C.; WATSON D. Postnatal growth in infants born between 700-1500 g. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993 Feb; 16(2):130-5.
- COOKE R. J., AINSWORTH S. B., FENTON A. C. Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89: F428-30.
- COOKE R. J. & EMBLETON N. D. Feeding issues in preterm infants. *Arch Dis Child Neonatal Ed* 2000; 83: F215-F218.
- COSTA H. P. F., COSTA S. T. M. O recém-nascido de muito baixo peso. Ed Atheneu. 2003. 497p.
- CRUZ M. C. C. O impacto da amamentação sobre a desnutrição e a mortalidade infantil-Brasil. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciência na Área de Saúde Pública. Escola Nacional de Saúde Pública. Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2001. 79p.
- DANCIS J., O'CONNELL J. R., HOLT L. E. J. A grid for recording the weight of premature infants. *J Pediatr.* 1948; 33: 570-2.

- DAVIS P., TURNER-GOMES S., CUNNINGHAM K., WAY C., ROBERTS R., SCHMIDT B. Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995; 149(10): 1136-41.
- DIGGLE P. J., LING K. Y., ZEGER S. L. 1994. *Analysis of longitudinal data.* Clarendon press, Oxford.
- DI CESARE M. A., BOZZOLA E., CERBO R. M., RONDONI G. Intrauterine growth retardation: diagnostic and therapeutic approach. *Minerva Pediatr.* 2004; 56 (2): 183-8.
- DONOHUE O., ANGEL M., DÁVILA R. L., GUEVARA M. G., YACOLA C. D., VAN OORDT B. J., AGUIRRE Z. A., BECERRA O. S. Indicadores nutricionales y curva de crecimiento postnatal para recién nacidos de muy bajo peso. *Diag Peru.* 1995; 34(5):7-14.
- DRILLIEN C. M. A. Longitudinal study of the growth and development of prematurely and maturely born children: Part VI. Physical development in age period 2-4 years. *Arch Dis Child.* 1961; 36:1-10.
- DUARTE J. L. M. B. Fatores associados à mortalidade em recém-nascidos de muito baixo peso ao nascimento (inferior a 1.500g) em maternidades do município do Rio de Janeiro. Tese(Doutorado). Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Área de Concentração: Epidemiologia, Instituto de Medicina Social – UERJ. Rio de Janeiro. 2003.
- EHRENKRANZ R. A., YOUNES N., LEMONS J. Á., FANAROFF A. A., DOVAN E. F., WRIGHT L. L., KATSIKIOTIS V., TYSON J. E., Oh W., SHANKARAN S., BAUER C. R., KORONES S. B., STOLL B. J., STEVENSON D. K., PAPILE I. A. Longitudinal Growth of Hospitalized Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 1999, 104(2): 280-9.
- EHRENKRANZ R. A. Growth outcomes of very low-birth weight infants in the newborn intensive care unit. *Clin in Perinatology.* 2000; 27(2): 325-45.
- EMBLETON N. E., PANG N., COOKE R. J. Postnatal Malnutrition and Growth Retardation: Na Inevitable Consequence of Current Recommendations in Preterm Infants? *Pediatrics.* 2001; 107(2): 270-3.
- FALCÃO M. C., CALIL V. L. T., LEONE C. R., RAMOS J. L. A. Estado nutricional ao nascimento e crescimento neonatal de recém-nascidos de muito baixo peso (1.001-1.500g). *J Pediatr (Rio J).* 1988; 64(10):419-24.
- FENTON T. R. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda chart update with recent data and a new format. *BMC Pediatr.* 2003; 3(1):13.
- FEWTRELL M. S., COLE T. J., BISHOP N. J., LUCAS A. Neonatal factors predicting childhood height in preterm infants: evidence for a persisting effect of early metabolic bone disease? *J Pediatr.*2000; 137:668-73.
- FONSECA V. M. Fatores nutricionais e hormonais associados ao crescimento de crianças prematuras. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde COLETIVA, Área de concentração Epidemiologia, Instituto de Medicina Social da Universidade Estadual do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2003. 139 p.
- FONSECA V. M., SICHIERI R., MOREIRA M. E., MOURA A. S. Early postnatal growth in preterm infants and cord blood leptin. *J Perinatol.* 2004; 24(12): 751-6.

- FRANK L., SOSENKO I. R. S. Undernutrition as a major contributing factor in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 138(3): 725-9.
- FRIEDMAN J. M., HALAAS J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998; 395(6704):763.
- GEORGIEFF M. K., Mills M. M., LINDEKE L., IVERSON S., JOHSON D. E., THOMPSON T. R. Changes in Nutritional Management and Outcome of Very-Low-Birth-Weight Infants. *Am J Dis Child.* 1989; 143(1): 82-5.
- GEORGIEFF M. K. NUTRITION. In: *Neonatology: Pathophysiology & Management of the Newborn.* (Avery G, Fletcher MA, MacDonald MG) pp.363-94, 1999. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins. 1999.
- GIANINI N. M., VIEIRA A. A., MOREIRA M. E. L. Avaliação dos fatores associados ao estado nutricional na idade corrigida de termo em recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr. Rio de Janeiro.* 2005; 81(1):34-40.
- GOULART A. L., ROZOLEN C. D. A. C. Nutrição Enteral do Recém-nascido Pré-termo. 2004. *Diagnóstico e Tratamento em Neonatologia.* Atheneu, 1ª edição.
- GREENLAND S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health.* 1989; 79(3): 340-9.
- GUO S. S., WHOLIHAN K., ROCHE A. F., CHUMLEA C., CASEY P. H. Weight-for-length Reference Data for Preterm, Low-birth-weight Infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996; 150(9): 964-70.
- HACK M., CARON B., Rivers A., Fanaroff A. A. The very low birthweight infant: the broader spectrum of morbidity during infancy and early childhood. *J Dev Behav Pediatr.* 1983; 4(5):343.
- HACK M., MERKATZ I. R., MCGRATH S. K., JONES P. K., FANAROFF A. A. Catch-up growth in very-low-birth-weight infants. Clinical correlates. *Am J Dis Child.* 1984; 38(4): 370-5.
- HACK M., HORBAR J. D., MALLOY M. H., TYSON J. E., WRIGHT E., WRIGHT L. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network. *Pediatrics.* 1991; 87(5):587-97.
- HACK M., TAYLOR H. G., KLEIN N., EINBEN R., SCHATSCHNEIDER C., MERCURI-MINICH N. School-age outcomes in children with birth weights under 750 g. *N Engl J Med,* 1994; 331:753-9.
- HACK M., WEISSMAN B., BORAWSKI-CLARK E. Catch-up growth during childhood among very low-birth-weight children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996; 150(11):1122-9.
- HAMIL P. V., DRIZD T. A., JOHSON C. L., REED R. B., ROCHE A. F. NCHS growth curves for children birth-18 years. United States. *Vital Health Stat.* 1977; 165(i-iv):1-74.
- HAY W. W. Nutritional requirements of extremely low birth weight infants. *Acta Paediatr (suppl).* 1994; 402: 94-9.
- HAY W. W. Assessing the effect of disease on nutrition of the preterm infant. *Clin Biochem.* 1996; 29 (5): 399-417.

- HAWTHORNE K. M., GRIFFIN I. J., ABRAMS AS. Current issues in nutritional management of very low birthweight infants. *Minerva Pediatr.* 2004; 56(4):359-72.
- HEIMLER R., DOUMAS B. T., JEDRZEICZAC B. M., NEMETH P. B., HOFFMAN R. G., NELIN L. D. Relationship between nutrition, weight change and fluid compartments in preterm infants during the first week of life. *J Pediatr.* 1993; 122 (1): 110-4.
- HEIRD W. C., HAY W. H., HELMS R. A. et al. Pediatric parenteral amino acid mixture in low birthweight infants. *Pediatrics.* 1988; 81(1): 41-50.
- HEIRD W. C. Amino acids in pediatric and neonatal nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1998; 1(1): 73-8.
- HEIRD W. C. Determination of nutritional requirements in preterm infants, with special reference to catch-up growth. *Semin Neonatol.* 2001; 6 (5): 365-75.
- Hoffman D. R., BIRCH E. E., BIRCH D. G. et al. Effects of 3-long chain polyunsaturated fatty acid and supplementation on retinal and cortical development in premature infants. *Am J Clin Nutr.* 1993; 57(5): S 807-12.
- HOMER C., LUDWIG S. Categorization of etiology of failure to thrive. *AJDC.* 1981; 135(9):848-51.
- HOSMER D. W., LEMESHOW S. Applied logistic regression. New York: Wiley; 1989.
- INTERNATIONAL NEONATAL NETWORK. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and performance of neonatal intensive care units. *Lancet.* 1993; 342 (8865): 193-8.
- JOBE A. H., BANCALARI E. Bronchopulmonary displasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163 (7): 172309.
- KANTO W. P., HUNTER J. E., STOLL B. J. Recognition and medical management of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 1994; 21 (2):335-46.
- KELLEHER K. J., CASEY P. H., BRADLEY R. H., POPE S. K., WHITESIDE L., BARRETT K. W., SWARSON M. E., KIRBY R. S. Risk factors and outcomes for failure to thrive in low birthweight preterm infants. *Pediatrics.* 1993; 91(5):941-8.
- KIRSTEN G. F., BERGMAN N. J., HANN F. M. Kangaroo Mother Care in the Nursery. *Ped Clin North Am.* 2001; 48 (2): 443-52.
- KITCHEN W. H., ROBINSON H. P., DICKINSON A. J. Revised intrauterine growth curves for an Australian hospital population. *Aust Paediatr.* 1983; 19(3):157-61.
- KOPELMAN B. I., SANTOS A. M. N., GOULART A. L., ALMEIDA M. F. B., MIYOSH M. H., GUINSBURG R. Diagnóstico e tratamento em Neonatologia. 2004. São Paulo: Ed Atheneu.
- KURZNER S. I., GARG M., BAUTISAT D. B. et al. Growth failure in infants with bronchopulmonary dysplasia: nutrition and elevated metabolic expenditure. *Pediatrics.* 1988; 81(3): 379-84.
- KUCZMARSKI R. J., OGDEN C. L., GRUMMER-STRAWN L. M., FLEGAL K. M., GUO S. S., WEI R., MEI Z., CURTIN L. R., ROCHE A. F., JOHNSON C. L. CDC growth charts: United States. *Adv data.* 2000; 8 (314): 1-27.

- LEMONS J. A., BAUER C. R., OH W., et al. Very low birthweight outcomes of the National Institute of child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996, *Pediatrics* 2001; 107(1).
- LUBCHENCO L. O., HANSMAN C., DRESSIER M., BOYD E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics*. 1963; 32: 793-800.
- LUCAS A., MORLEY R., COLE T. J., GORE S. M., DAVIS J. A., BAMFORD M. F. M, DOSSETOR J. F. B. Early diet in preterm babies and developmental status in infancy. *Arch Dis Child*. 1989; 64 (11): 1570-8.
- LUCAS A., COLE T. Y. Breast milk and necrotizing enterocolitis. *Lancet*. 1990; 336 (8730): 1519-23.
- LUCAS A., MORLEY R., COLE T. J. Early diet in preterm babies and developmental status at 18 months. *Lancet*. 1990; 335(8704): 1477-81.
- LUCAS A., MOOLEY R., COLE T. J., GORE S. M. A randomized multicentre study of human milk versus formula and later development in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1994; 70 (2): F141-6.
- LUCAS A. Programming by early nutrition: an experimental approach. *J Nutr*. 1998; 128(2Suppl): 401S-406S.
- MANSER J. L. Growth of the high-risk infant. *Clin Perinat*. 1984; 11 (1): 19-40.
- MARCY S. M., OVERTUFF G. D. Focal bacterial infections: Necrotizing enterocolitis. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995. p948-53.
- MATSUOKA O. T., SADECK L. S. R., HABER J. F. S., PROENÇA R. S. M., MATALOUN M. G., RAMOS J. L. A., LEONE C. R. Valor preditivo do Clinical Risk Index for Babies para o risco de mortalidade neonatal. *Ver Saúde Pública*. 1998; 32(6):550-5.
- MARTINEZ F. E. & CAMELO J. R. J. S. Alimentação do recém-nascido pré-termo. *J Pediatr (Rio J)* 2001; 77 (supl 1): S 32-40.
- MASUZAKI H., OGAWA Y., ISSE N., SATOH N., OKAZAKI T., SHIGEMOTO M., MORI K., TAMURA N., HOSODA K., YOSHIMASA Y., et al. Human obese gene expression. Adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes* 1995; 44(7): 885-8.
- MOTTA, M. A. F. A., SILVA G. A. P., ARAÚJO O. C., LIRA P. I., LIMA M. C. O peso ao nascer influencia o estado nutricional ao final do primeiro ano de vida? *J Pediatr (Rio J)* 2005;81(5):377.
- OLIVEIRA M. C. B. Avaliação do crescimento de recém-nascidos de risco egressos de UTI neonatais: um estudo prospectivo e multicêntrico. *Dissertação de Mestrado*. 2002. IFF / FIOCRUZ.
- ONG K. K., AHMED M. L., SHERRIFF A., WOODS K. A., WATTS A., GOLDING J., DUNGER D. B. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84 (3): 1145-8.
- O'REILLY B. K., DUENAS M. L., GREECHER C., KIMBERLIN L., MUJSCE D., MILLER D., WALKER D. J. Evaluation, development and implementation of

- potencialmente melhores práticas em Neonatal Intensive Care Nutrition. *Pediatrics*. 2003; 111 (4): e461-70.
- ORNELAS S. L., XAVIER C. C., YOLOSOITO E. A. Crescimento de recém-nascidos pré-termo pequenos para idade gestacional. *J Pediatr (Rio J)*. 2002; 78(3):230-6.
- POWLS A., BOTTING N., COOKE R. W. I et al. Growth impairment in very low birthweight children at 12 years: correlations with perinatal outcome variables. *Arch Dis Child*. 1996; 75: F152-F157.
- PRADER A., TANNER J. M., HARNACK G. A. Catch-up growth following illness or starvation. *J Pediatr* 1963; 62: 646-59.
- RADMACHER P. G., LOONEY S. W., RAFAIL S. T., ADAMKIN D. H. Prediction of extrauterine growth retardation (EUGR) in VLBW infants. *J Perinatol*. 2003; 23:392-5.
- Ranke M. B. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res*. 1996; 45 (suppl. 2): 64-6.
- RICHARDS M., HARDY R., KUH D., WADSWORTH M. E. Birthweight, postnatal growth and cognitive function in a national UK birth cohort. *Int J Epidemiol*. 2002; 31:342-8.
- RICKARD K. A., ERNST J. A., BRADY M. S., Moye L., Schreiner R. L., Gresham E. L., Lemons J. A. Nutritional outcome of 207 very low-birth-weight infants in an intensive care unit. *J Am Diet Assoc*. 1982; 81(6): 674-82.
- ROBERTSON A. F., BATHIA J. Feeding Premature Infants. *Clinical Pediatrics*. 1993; 32 (1): 36-44.
- ROMERO R., KLEINMAN R. E. Feeding the Very Low Birth Weight Infant. *Pediatrics in Review*. 1993; 14(4): 123-32.
- ROSS G., LIPPER E. G., AULD P. A. M. Growth achievement of very low birth weight premature children at school age. *J Pediatr*. 1990; 117: 307-10.
- ROTHMAN D., UDALL J. N., PANG K. Y., KIRKHAM S. E. The effect of short-term starvation on mucosal barrier function in the newborn rabbit. *Ped Res*. 1985; 19(7): 727-31.
- RYAN S. Nutritional aspects of metabolic bone disease in the newborn. *Arch Dis Child*. 1996; 74: F145-82.
- RUSSEL W. E. Endocrine and other factors affecting growth. *Fetal and Neonatal Physiology*, 1997; Polin and Fox, 295-305.
- SAKURAI M.; ITABASHI K.; SATO Y.; HIBINO S.; MIZUNO K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age \leq 32 weeks. *Pediatr Int*. 2008 Feb; 50 (1): 70-5.
- SARQUIS, A. L. F.; MIYAKI M.; CAT M. N. L. Aplicação do escore CRIB para avaliar o risco de mortalidade neonatal. *J. Pediatr (Rio J)* vol 78 (3).
- SCHANLER R., HIRST N. Human milk for the hospitalized preterm infant. *Semin Perinatol*. 1994; 18(6): 476-84.
- SCHANLER R. Suitability of human milk for the low birth weight infant. *Clin Perinatol*. 1995; 22 (1): 207-22.

SHAN H. M.; CAI W.; SUN J. H.; CAO Y.; SHI Y. Y.; FANG B. H. Extrauterine growth retardation and correlated factors in premature neonates. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2007 Mar; 45 (3):183-8.

SINGHAL A., COLE T. J., LUCAS A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomized trials. *Lancet*. 2001; 357:413-9.

SINGHAL A., COLE T. J., FEWTRELL, LUCAS A. Breastmilk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: follow-up of a prospective randomized study. *Lancet*. 2004; 363: 1571-8.

SINASC – Sistema de Informações sobre nascidos vivos – SES / RJ, 2003.
[www.saude.rj.gov.br / informações / nascidos.shtml](http://www.saude.rj.gov.br/informacoes/nascidos.shtml).

SLAGLE T. A., GROSS S. J. Effect of early low-volume enteral substrate on subsequent feeding tolerance in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 1998; 113(3):526-31.

SLOAN N. L., CAMACHO L. W. L, ROJAS E. P., STEM C. Kangaroo Mother Method: Randomized controlled trial of an alternative of care for stabilized low birth weight Souza JL. Crescimento pós-natal de recém-nascidos de muito baixo peso. (Dissertação de Mestrado, Pediatria). 1998. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas

SPYRIDES M. H. C. Padrão de Crescimento Infantil e Práticas de Amamentação, Rio de Janeiro, 1999-2001. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Área de Concentração: Epidemiologia, Escola Nacional de Saúde Pública – FIOCRUZ. Rio de Janeiro. 2004.

STEINHORN D. M., GREEN T. P. Severity of illness correlates with alterations in energy metabolism in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 1991; 19(12): 1503-9.

STEPHENSON C. B. Burden of infection on growth failure. *J Nutr*. 1999; 129(S2): 534-8.

STEWART D. K., PRIDHAM K. F. Growth patterns of extremely low-birthweight hospitalized preterm infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2002; 31:57-65. 2002

STOLL BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 1994; 21 (2): 205-18.

STUDY TEAM. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(3):1145-8.

SWEET M. P., HODGMAN J. E., PENA I., BARTON L., PAVLOVA Z., RAMANATHAN R. Two-year outcome of infants weighing 600 grams or less at birth and born 1994 through 1998. *Obstet Gynecol*. 2003; 101:18-23.

TANNER J. M. Foetus into man-Physical growth from conception to maturity. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 1990.

THUREEN P. J. Early Aggressive Nutrition in the Neonate. *Pediatrics in Review*. 1999; 20: 45-55.

TSANG R. C., LUCAS A., UAUY R., ZLOTKIN S. Nutritional Needs of the Preterm Infant. A Scientific and Practical Guide. Baltimore 1992. Williams & Wilkins.

- TYSON J. E., KENNEDY K. A. Minimal enteral nutrition for promoting feeding tolerance and preventing morbidity in parenterally fed infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2): CD 000504.
- UNGER A., GOETZMAN B. W. , CHAN C., LYONS III A. B., MILLER M. F.. Nutritional Practices and Outcome of Extremely Premature Infants. *Am J Dis Child.* 1986; 140 (10): 1027-33.
- VALETE C. O. S. Associação entre práticas de alimentação e ganho de peso intra-hospitalar em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso de nascimento. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Área de Concentração: Epidemiologia, Instituto de Medicina Social – UERJ. Rio de Janeiro. 2005.
- VAN GOUDOEVER J. B., SULKERS E. J., TIMMERMAN M., HUIJMANS J. G., LANGER K., CARNIELLI V. P., SAUER P. J. Amino acid solutions for premature neonates during the first week of life: the role of N-acetyl-L-cysteine and N-acetyl-L-tyrosine. *JPEN.* 1994; 18(5): 404-8.
- VAN OVERMERE B., FPLENS I., HARTMANN S., CRETEN W. L., VAN ACKER K. J. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. *Arch Dis Child.* 1997; 76 (3): F179-84.
- VENÂNCIO S. I., ALMEIDA H. Método Mãe Canguru: Aplicação no Brasil, evidências científicas e impacto sobre o aleitamento materno. *J Pediatr (Rio J).* 2004; 80(5): 173-80.
- VIEIRA G. O. Alimentação infantil e morbidade por diarreia na cidade de Feira de Santana. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Universidade Estadual De Feira de Santana, Feira de Santan, Bahia. 2002. 200p.
- VOHR B., MENT L. R. Intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Early Hum Dev.* 1996; 44 (1):1-16.
- WAHERG T. M., GEORGIEFF M. K. The effects of illness on neonatal metabolism and nutritional management. *Clinics in Perinatology.* 1995; 22(1): 77-96.
- WILSON D. C. Nutrition of preterm baby. *Br J Obstet and Gynecol.* 1995; 102(11): 854-60.
- WILSON D. C., CAIMS P., HALLIDAY H. L., REID M., MCCLURE G., DODGE J. Á. Randomized controlled trial of na aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch Dis Child Neonatal Ed.* 1997; 77(1): F4-11.
- XAVIER, C. C.; ANCHIETA, L. M.; ORNELAS, S. L. Crescimento do recém-nascido pré-termo. *Temas de Pediatria, Nestlé Nutrição*, 2004.
- YEH T. F., LIN Y. J., HUHING C. C., CHEN Y. J., LIN C. H., LIN H. C., HSIEH W. S., LIEN Y. J. Early dexamethasone therapy in preterm infantd: a follow-up study. *Pediatrics.* 1998; 101 (5): E7.
- YU V. Y. H. Extrauterine Growth Restriction in Preterm Infants: Importance of Optimizing Nutrition in Neonatal Intensive Care Units. *Croat Med J.* 2005; 46 (5):737-43.
- ZIEGLER E. E. Malnutrition in the Premature Infant. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1991; 374: 58-66.

ANEXO A - Instrumento de coleta de dados

Inclusão: RN peso de nascimento < 1.500 g, > 500 g, sobreviventes por mais de 24 h.

Exclusão: malformações congênitas graves, óbito < 24 h.

DADOS IDENTIFICAÇÃO RN

RN de _____ n _____ Pront _____
 IG _____ dias Ballard () DUM () Capurro () USG 1º trimestre ()
 CRIB _____ Peso nascimento _____ g AIG () PIG () GIG ()
 PC _____ cm Comprimento _____ cm Apgar 5º minuto _____
 Data nascimento _____ Parto () cesareo () vaginal
 Sexo fem () masc ()
 Grupo sanguíneo _____ Rh _____ Coombs direto _____

DADOS MATERNOS

Número de consultas pré-natal _____ Idade materna _____ Gesta _____ Para _____
 Grupo sanguíneo _____ Rh _____ Cor pele _____
 Doenças maternas na gestação: () não () hipertensão () diabetes () outras
 Mãe permaneceu na unidade após a alta { () sim () não
 Período de _____ a _____

IDADE CORRIGIDA 40 SEMANAS

Peso	Ht	Hb

DADOS DA ALTA HOSPITALAR

Dia da alta	
Idade cronológica	
Idade gestacional corrigida	
hematócrito	
hemoglobina	
peso	
comprimento	
Perímetro cefálico	
dieta	

RETORNO AMBULATORIAL

data	Idade cronológica	Idade gestacional corrigida	Ht	peso	comp	PC	dieta	medicação

- (1) Diuréticos
- (2) Ferro
- (3) Vitaminas
- (4) Glicerofosfato Ca
- (5) Bromoprida
- (6) Corticóide

ANEXO B – Clinical risk index for babies (CRIB)

Fator	Pontuação
Peso de nascimento (g)	
> 1.350	0
851 – 1.350	1
701 – 850	4
≤ 700	7
Idade Gestacional (sem)	
> 24	0
≤ 24	1
Malformação congênita	
Ausente	0
Sem risco iminente de vida	1
Com risco iminente de vida	3
Excesso de base máximo 1^{as} 24 horas	
> - 7.0	0
- 7.0 a 9.9	1
- 10 a 14.9	2
≤ 15.0	3
FiO₂ mínima apropriada 1^{as} 24 horas	
< 0.40	0
0.41 – 0.80	2
0.81 – 0.90	3
0.91 – 1.0	4
FiO₂ máxima apropriada 1^{as} 24 horas	
< 0.40	0
0.41 – 0.80	1
0.81 – 0.90	3
0.91 – 1.0	5

(International Neonatal Network, 1993)

* grau 1= 0-5 ; grau 2= 6-10; grau 3= 11-15; grau 4= >15

ANEXO C – Programa (SAS 9.1) utilizado para determinar momento de mudança na taxa de variação do peso ao longo da internação hospitalar de recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer (Hospital Geral de Bonsucesso, Rio de Janeiro, 2002 a 2004)

Programa	Comentários
X1=dia;	X
X2=dia**2;	X ²
X3=dia**3;	X ³
X4=(dia>9)*((dia-9)**3);	Mudança em X ³ depois do dia 9
X5=(dia>23)*((dia-23)**3);	Mudança em X ³ depois do dia 23
X6=(dia>30)*((dia-30)**3); run	Mudança em X ³ depois do dia 30